

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2008

N° 34

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE SPECIALISEE

Soutenu devant le jury Inter-régional

Le 15 Septembre 2008

Par **M.Fabrice VIDAL**

Conformément aux dispositions de l'arrêté

Du 06 Mai 1987 tient lieu de

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE *DOCTEUR EN PHARMACIE*

PHARMACIE CLINIQUE :

**ETAT DES LIEUX ET SPECIFICITE EN
MILIEU CANCEROLOGIQUE**

Président : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur - UFR Pharmacie (Nantes)

Membres du Jury : M. Alain FAIVRE-CHAUVET, Professeur - UFR Pharmacie (Nantes)

Mme Véronique ANNAIX, Maître de Conférence - UFR Pharmacie (Angers)

M. Alain TRUCHAUD, Pharmacien - CHU de Nantes

M. Mickaël BOURGEOIS, Pharmacien - CHU de Nantes

Mme Hélène SENELLART, Médecin CLCC René Gauducheau de Nantes

LISTES DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

AHU : Année Hospitalo-Universitaire

ADCC : Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity ou Cytotoxicité médiée par les Cellules Dépendantes des Anticorps

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : Area Under Curve ou Aire Sous la Courbe

CCECQA : Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CHUF : Centre Hospitalo Universitaire et Faculté

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CNCI : Centre National des Concours d'Internat

DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées

DRASS : Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales

DU : Diplôme Universitaire

DIU : Diplôme Inter-Universitaire

HER : Human Epidermal growth factor Receptor

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ESCP : European Society of Clinical Pharmacy

FIP : Fédération Internationale Pharmaceutique

FNSIP : Fédération Nationale des Syndicats d'Internes en Pharmacie

IPC : Interne de Pharmacie Clinique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PH : Praticien Hospitalier

PHC : Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

PIBM : Pharmacie Industrielle et BioMédicales

PI3k : Phosphatidylinositol 3-Kinase

PS : Pharmacie Spécialisée

Ps : Performant status

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

STAT-3 : Signal Transducer an Activator of Transcription 3

TAA : Tarification A l'Activité

TNM : Tumor Nodes Metastases

UFR : Unité de Formation et de Recherche

URC : Unité de Reconstitution des Chimiothérapies

UV : Unité de Valeur

Vd : Volume de distribution

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE..... 1

PREMIERE PARTIE

PHARMACIE CLINIQUE

I..... GENERALITES 3

A. .. Définition	3
B. .. Historique	5
C. .. Raisons d'être de la Pharmacie Clinique	6
D. .. Etat des lieux de la Pharmacie Clinique	8
1.Enseignement Univeristaire de la Pharmacie Clinique en France	8
2.La Pharmacie Clinique francaise en milieu professionnel	9
3.Evolution de la Pharmacie Clinique	11
4.Vers une pratique de la Pharmacie Clinique en pharmacie d'officine au travers du dossier pharmaceutique	12

II..... IMPACT DE LA PHARMACIE CLINIQUE 15

A. .. Impacts Cliniques	15
1. Mortalité	15
2. Erreurs de prescription et effets indésirables	16
3. Création de centres de soins pharmaceutiques ou de consultations pour les patients ambulatoires	17
4. Informations thérapeutiques	18
5. Efficacité thérapeutique	18
6. Nombre de pharmaciens en service clinique	19
B. .. Impacts économiques	20
C. .. Conclusion	22

III..... ETAT DES LIEUX DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LE MILIEU DES INTERNES DE PHARMACIE EN FRANCE 24

A. .. Accès et compétences requises	24
B. .. Matériels et méthodes	25

C. ... Résultats de l'enquête	26
1. Taux de participation	26
2. Répartition démographique des postes d'internes en pharmacie en service clinique	27
3. Typologie des postes	29
a. <i>Les services cliniques d'accueil</i>	29
b. <i>Quantité de temps passé au sein du ou des services cliniques</i>	31
c. <i>Informatisation de la prescription</i>	31
d. <i>Projet d'établissement</i>	31
e. <i>Modes d'enregistrement des interventions pharmaceutiques</i>	32
4. Activités de l'interne de pharmacie dans les services cliniques	32
D. ... Discussion	33
E. ... Conclusion	36

DEUXIEME PARTIE :

RÔLES ET MISSIONS DU PHARMACIEN EN SERVICE CLINIQUE

IV.....LES MISSIONS	38
E.Missions théoriques	38
F.Missions constatées par les internes de pharmacie français	39
G.....Missions constatées au cours de deux personelles pendant l'internat de pharmacie	43
1. ...Introduction	42
2. ...Description des deux stages cliniques	43
a. <i>Temps passé dans le service de cancérologie</i>	43
b. <i>Caractéristiques des deux services cliniques de cancérologie</i>	43
c. <i>Les missions de l'interne de pharmacie dans les deux services cliniques</i>	44
V.....ILLUSTRATION D'UNE MISSION DE PHARMACIE CLINIQUE DANS DEUX SERVICES DE CANCEROLOGIE DIFFERENTS	48
D.Identification des missions d'appui d'un interne de pharmacie en service de cancérologie	48
7. ...Matériels et méthodes	48
8. ...Résultats et discussion	51
a. <i>Aspects généraux</i>	51
b. <i>Les opinions pharmaceutiques</i>	52
c. <i>Actes pharmaceutiques dans le domaine du traitement des patients et mode d'administration</i>	53
d. <i>Interventions pharmaceutiques en antibiothérapie</i>	57
e. <i>Interventions sur d'autres types d'ordonnances</i>	60
f. <i>Conseils et informations thérapeutiques</i>	61
g. <i>Interventions pharmaceutiques en chimiothérapie</i>	64
h. <i>Interventions dans le domaine : liaisons service pharmacie</i>	65
9. ...Conclusion	66
E.Place de l'interne de pharmacie dans une étude de comparaison de deux modalités d'administration différentes d'un protocole de chimiothérapie dans les cancers colorectaux : cetuximab-irinotecan	68
5. Généralités sur le cancer colorectal	68
f. <i>Epidémiologie</i>	68
g. <i>Facteurs de risque</i>	69
h. <i>Anatomo-pathologie</i>	69
i. <i>Classification et taux de survie</i>	71
j. <i>Signes cliniques évocateurs</i>	72
k. <i>Le traitement</i>	73

6.	L'étude BOND, essai pivot du protocole cetuximab-irinotecan	75
	a. <i>Caractéristiques de l'étude</i>	75
	b. <i>Résultats</i>	76
7.	L'irinotecan ou CPTII (Campto®)	77
	a. <i>Le principe actif</i>	77
	b. <i>Mécanisme d'action</i>	78
	c. <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	78
	d. <i>Règles d'utilisation</i>	79
	e. <i>Effets indésirables majeurs</i>	79
8.	Activités de l'interne de pharmacie dans les services cliniques	79
	a. <i>Le principe actif</i>	79
	b. <i>Mécanisme d'action</i>	80
	c. <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	81
	d. <i>Règles d'utilisation</i>	82
	e. <i>Effets indésirables majeurs</i>	82
9.	Matériels et méthodes	83
10.	Résultats et discussion	85
	a. <i>Caractéristiques patients</i>	85
	b. <i>Tumeurs et métastases</i>	87
	c. <i>Chimiothérapies et protocole cetuximab-irinotecan</i>	90
	d. <i>Effets secondaires</i>	93
	e. <i>Survie sans progression</i>	94
	f. <i>Survie globale</i>	95
11.	Toxicité cutanée	96
	a. <i>Prise en charge thérapeutique du syndrome cutané</i>	96
	b. <i>Résultats de l'étude</i>	98
8.	Conclusion	102

CONCLUSION GENERALE.....	103
ANNEXE I : Enquête nationale de Pharmacie Clinique envoyée au 23 CHUF	105
ANNEXE II: Cartographie de la répartition du nombre total d'internes de pharmacie en service clinique au cours des trois semestres de l'étude	107
ANNEXE III : Exemple de conseils sur une ordonnance de sortie pour des antiémétiques	119
ANNEXE IV : Exemple de conseils sur une ordonnance de sortie pour des bains de bouche .	110
ANNEXE V : Tableau remis au patient avant sa sortie avec le récapitulatif des médicaments à prendre au domicile et quelques indications principales	111
ANNEXE VI : Exemples de tableaux remis aux prescripteurs et équipes soignantes des services de cancérologie du CLCC	112
ANNEXE VII : Classification TNM.....	113
ANNEXE VIII : Photos du syndrome acnéiforme de grade 4 chez un patient du protocole CLCC.....	114
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115

La Pharmacie est une discipline qui date du V^{ème} siècle avant Jésus-Christ. De nos jours, elle se pratique dans de nombreux secteurs : en pharmacie de ville (officine), en milieu hospitalier, en industrie, en laboratoire d'analyses médicales, en laboratoire de recherche... Pour chacun de ces secteurs, cette discipline fait appel à des connaissances différentes. En 1950, aux Etats-Unis, une nouvelle spécialité de la Pharmacie "la Pharmacie Clinique" voit le jour à l'Université du Michigan, mais ce n'est qu'à partir des années 1960 grâce aux travaux de trois américains de l'Université du Kentucky (David Burkholder, Paul Parker et Charles Walton) et suite à l'augmentation des actions en justice intentées par les patients envers leur médecin pour erreurs thérapeutiques que cette discipline va se développer.

La Pharmacie Clinique s'est rapidement exercée dans les pays anglo-saxons (Canada, Angleterre, Australie). En France, son apparition est plus récente puisqu'elle date de 1984. Sa pratique s'effectue principalement en milieu hospitalier, au sein des différents services de Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Toutefois, depuis quelques années, l'usage de la Pharmacie Clinique s'est également étendu au sein des unités de soins. Les activités de Pharmacie Clinique au sein de ces deux types de services sont différentes mais répondent à la même volonté d'optimisation de la qualité d'utilisation des médicaments. Désormais, le pharmacien n'intervient plus exclusivement depuis les locaux de la pharmacie mais également dans les services cliniques. Pour cela, il doit savoir s'intégrer, se situer entre les différents professionnels de santé pour répondre à leurs attentes et collaborer afin de réduire la iatrogénie médicamenteuse.

Trois types de pharmaciens pratiquent de manière directe ou indirecte l'exercice de la Pharmacie Clinique en milieu hospitalier : le pharmacien étudiant, l'interne de pharmacie et le pharmacien praticien hospitalier. Pour le pharmacien étudiant, sa formation à la pratique de la Pharmacie Clinique débute au cours de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire par une phase d'observation. Pour le praticien hospitalier, le contact s'effectue le plus souvent depuis la PUI. Mais l'acteur principal reste l'interne de pharmacie qui au cours des quatre années d'internat (8 semestres) peut être amené à pratiquer les deux formes de Pharmacie Clinique : celle dispensée dans le service de PUI et/ou celle dispensée dans les services cliniques. Cette formation est principalement dispensée dans les villes possédant un ou plusieurs Centres Hospitalo-Universitaires et une Faculté de Pharmacie. Cependant les pratiques de la Pharmacie Clinique en service de soins dans la population des internes sont propres à chaque établissement. Elles sont généralement méconnues entre les établissements à l'exception du CHU de Grenoble, pionnier dans le développement de cette discipline.

La première partie de ce mémoire comporte trois chapitres. Le premier chapitre présente les différentes généralités de la Pharmacie Clinique (définition, historique, évolution, etc.). Le deuxième chapitre expose l'impact clinique et économique de l'utilisation de cette discipline grâce à la présence de pharmaciens en services cliniques dans les pays étrangers à forte expérience (Etats-Unis, Canada, Angleterre). Enfin, le troisième chapitre décrit pour la première fois un état des lieux des pratiques de Pharmacie Clinique en milieu hospitalier chez les internes de pharmacie en France. Des données telles que la répartition démographique des internes de pharmacie en service clinique dans les villes dotées de CHU et de Faculté de Pharmacie, les services d'accueil sont décrites dans ce chapitre.

La seconde partie de ce mémoire comporte deux chapitres. Le premier présente les missions théoriques d'un pharmacien exerçant la Pharmacie Clinique, puis les missions constatées en France dans le milieu des internes et enfin les missions d'un interne de pharmacie au cours de deux expériences professionnelles en service de cancérologie, dans deux établissements différents : un CHU et un Centre de Lutte Contre le Cancer. Le second chapitre est une illustration de deux missions effectuées au cours de ces deux expériences professionnelles.

I. GENERALITES

A. Définitions

La Pharmacie Clinique est une discipline pharmaceutique qui recouvre des champs d'activités très vastes et très variés. De ce fait, il existe de nombreuses définitions mais la plus utilisée reste celle de Charles Walton de l'Université du Kentucky en 1961 : « *La Pharmacie Clinique est l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients* ».

Le collège américain de Pharmacie Clinique définit cette discipline comme « *une spécialité de science de soins pharmaceutiques au lit du malade qui englobe l'application intégrée par le pharmacien des principes scientifiques de pharmacologie, toxicologie, pharmacocinétiques et thérapeutiques* » [1].

En France, il existe encore des confusions entre les termes Pharmacie Clinique, pharmacologie, pharmacologie clinique, voir même pharmacie chimique pour les générations plus anciennes de pharmaciens (Tableau 1).

Tableau 1: Définitions [2].

Sciences	Définition
Pharmacognosie	Connaissance des matières premières naturelles servant à la préparation des médicaments, en particulier des plantes médicinales ainsi que leurs constituants.
Pharmacologie	Science des médicaments qui étudie l'action de substances chimiques sur l'organisme depuis leur absorption et leur localisation dans les tissus jusqu'à leur dégradation et leur élimination.
Pharmacologie clinique	Evaluation de l'activité du médicament sur l'homme sain et sur l'homme malade.

Lorsque l'on parle de pratiques de Pharmacie Clinique, il est important de différencier celles exercées dans le cadre de services dits centralisés (service de la pharmacie de à usage intérieur de l'hôpital, direction hospitalière) ou dans le cadre de services décentralisés. Dans ce dernier cas, cette pratique s'adresse aux services de soins en relation directe avec le patient. Les activités de Pharmacie Clinique au sein de ces deux types de services sont différentes mais répondent à la même volonté d'optimisation de la qualité d'utilisation des médicaments (Tableau 2) [3, 4].

Tableau 2 : Services exerçant la Pharmacie Clinique dans les établissements hospitaliers et exemples d'interventions pharmaceutiques relevant de la Pharmacie Clinique.

Types de service	Exemple d'interventions pharmaceutiques en lien avec la pharmacie clinique
<p align="center">Services centralisés (Pharmacie à Usage Intérieur-PUI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comité du médicament - Informations thérapeutiques auprès du personnel (para) médical - Etudes d'évaluation de l'utilisation des médicaments - Gestions des essais cliniques, médicaments avec autorisation temporaire d'utilisation (ATU) - Pharmacovigilance - Circuit du médicament - Analyse de prescription (détection erreurs de prescription, interactions médicamenteuses, effets indésirables,...) - Informations thérapeutiques (équivalence, dosage, indication, surveillance,...)
<p align="center">Services décentralisés (unités de soins, services cliniques)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anamnèse médicamenteuse (historique médicamenteux,...) - Suivi des traitements (antibiotiques, anticoagulant, immunosuppresseurs, nutrition parentérale,...) - Visites médicales, réunion de concertation multidisciplinaire, staff - Education et conseils thérapeutiques au patient - Analyse de prescription (détection erreurs de prescription, interactions médicamenteuses, effets indésirables,...) - Informations thérapeutiques (équivalence, dosage, indication, surveillance,...)

B. Historique

Le concept de Pharmacie Clinique et son développement sont principalement d'origine nord-américaine puis anglaise. Dans un premier temps, c'est aux Etats-Unis que cette nouvelle discipline a vu le jour. Les premières bases de la Pharmacie Clinique datent de 1950. Elles proviennent de l'Université du Michigan, mais l'essentiel du travail de synthèse a été réalisé par David Burkholder, Paul Parker et Charles Walton de l'Université du Kentucky au début des années 1960, suite à l'augmentation des actions en justice intentées par les patients envers leur médecin pour erreurs thérapeutiques ou iatrogénies médicamenteuses [5]. Dès lors, les pharmaciens américains ont commencé à se joindre aux visites médicales des médecins et la Pharmacie Clinique est née [5, 6]. Cette discipline s'est ensuite développée à partir de 1975 au Canada, plus exactement dans la province de Québec, et depuis plus de trente ans les pharmaciens québécois la pratiquent quotidiennement.

En Amérique du Nord, il s'agissait donc de mettre au service des patients l'expertise des pharmaciens dans les domaines de la pharmacocinétique et du monitoring thérapeutique de manière à optimiser leur thérapeutique pour réduire la iatrogénie médicamenteuse. C'est par ce processus que les pharmaciens ont progressivement intégré les équipes médicales et ont participé aux visites médicales.

En Angleterre, la finalité est restée identique à celle des américains et des canadiens mais l'approche fut différente. Des études avaient mis en évidence la nécessité d'améliorer la qualité des prescriptions et l'administration des médicaments en termes de prévention d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses. Ces démarches ont conduit au développement d'un nouveau système de prescription et de dispensation ainsi que la présence de pharmaciens dans les services de soins et lors des visites médicales [7-9]. Dans ces trois pays, le développement de la Pharmacie Clinique a été également influencé par les changements économiques générés par cette nouvelle discipline [10].

En France, il aura fallu attendre 1984, soit environ 20 ans, trois réformes et la mise en place de l'Année Hospitalo-Universitaire (AHU) pour que se structure cette discipline. La formation universitaire en lien avec cette discipline a nécessité la création des stages hospitaliers de 4^{ème} année. La troisième réforme de 1984 (*LAUSTRIAT-PUISIEUX*) a permis de mettre en place les bases actuelles de la Pharmacie Clinique et d'instaurer la 5^{ème} année hospitalo-universitaire et la sixième année professionnelle.

Avec cette 5^{ème} année, les Unités de Formation et de Recherche (UFR) ont souhaité rééquilibrer les études en axant mieux la formation sur la relation prescripteur, malade et dispensateur, impliquer mieux le pharmacien et lui donner les outils (connaissances théoriques, pratiques, de comportement et de communication) pour intervenir et devenir un complément performant et indispensable du médecin. Le développement de l'enseignement de la Pharmacie Clinique par les UFR correspond donc au besoin de rapprocher le pharmacien hospitalier du malade. Le développement universitaire de la Pharmacie Clinique fait qu'aujourd'hui il n'est plus possible de libérer des diplômés sans qu'au cours de leurs études ils n'aient pas eu une rencontre avec les différents partenaires de santé (médecins, pharmaciens hospitalier, biologistes, infirmiers...).

Cette réforme avait donc pour objectif principal de préparer l'étudiant à un autre exercice de la pharmacie et de le mettre en relation directe avec l'ensemble de ces partenaires de santé autour d'une personne qui justifie ces interventions : le malade. Depuis, la France reste le seul pays Européen où les pharmaciens doivent accomplir cette année hospitalo-universitaire.

Toutefois, si l'enseignement de cette discipline est bien développé en France, son implication en milieu professionnel reste faible par rapport aux pays anglo-saxons. Pour le moment, cette discipline n'est pratiquée qu'en milieu hospitalier par une minorité de pharmaciens et d'étudiants. La Pharmacie Clinique est une discipline principalement universitaire mais qui se développe en milieu hospitalier depuis quelques années et qui devrait très prochainement se développer en milieu officinal. La mise en place du dossier pharmaceutique dans les officines devrait permettre à court terme de généraliser la pratique de la Pharmacie Clinique à l'ensemble des patients.

C. Raisons d'être de la Pharmacie Clinique

La Pharmacie Clinique est née de l'augmentation du nombre d'erreurs thérapeutiques et de iatrogénie. En France, une étude menée par le Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA) a montré un risque de iatrogénèse grave en milieu hospitalier qui serait de 15% et dont 6,2% seraient évitables [11].

La iatrogénèse médicamenteuse serait responsable de près de 130 000 hospitalisations par an [11, 12], soit environ 10% du nombre total d'hospitalisations [11]. Les interactions médicamenteuses font parties de la iatrogénie médicamenteuse et causent environ 8 000 décès par an. Mais les chiffres les plus couramment avancés font état de 140 000 hospitalisations par an pour les accidents médicamenteux et de 13 000 décès

avérés [11], hors infections nosocomiales. Au total, si l'on tient compte des infections nosocomiales, le nombre de décès par an serait de 20 000 [11], voire de 34 200 d'après d'autres estimations [13].

Une analyse précise de l'origine de ces accidents (surdosage, contre indications, interactions médicamenteuses, voie d'administration inappropriée, etc...) montre qu'un grand nombre de ces accidents auraient pu être évités en appliquant une démarche qualité à la prescription, à la validation et à la dispensation des médicaments [11]. La Pharmacie Clinique qui se veut être une science au lit du malade doit avoir pour but l'optimisation et le suivi thérapeutique pour se rapprocher au maximum du "zéro erreur thérapeutique ou accident iatrogène".

Les objectifs de la Pharmacie Clinique sont donc :

- d'individualiser la thérapeutique : il s'agit de se préoccuper du patient auquel le médicament est destiné. En d'autres termes, optimiser et personnaliser le schéma thérapeutique (rythme, posologie...),
- de prévenir la survenue de pathologies iatrogènes (éviter l'apparition d'effets secondaires),
- de définir le rapport Bénéfice / Risque (effet thérapeutique / effets secondaires),
- d'évaluer le rapport Coût / Efficacité (coût direct du médicament et également les éventuels contrôles biologiques associés),
- d'évaluer le rapport Coût / Utilité car les autorités s'y appuient pour rembourser les médicaments (Classement Service Médical Rendu – SMR),
- d'évaluer les pratiques professionnelles (EPP).

La Pharmacie Clinique permet d'adapter un schéma thérapeutique standard en fonction d'un individu particulier, c'est-à-dire en fonction d'un *Patient*. On ne résonne plus de manière théorique, on tient compte de paramètres liés à chaque patient (poids, taille, clairance de la créatinine, insuffisance rénale, pharmacogénomique).

D. Etat des lieux de la Pharmacie Clinique

L'offre de soins pharmaceutiques ajoutée à l'offre médicale et infirmière est une valeur ajoutée documentée par un grand nombre d'études cliniques et reconnue par les autorités sanitaires. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) insistent depuis plusieurs années sur l'impact du pharmacien dans les systèmes de santé actuels et sur la nécessité de développer des enseignements adaptés. De nos jours, les Etats-Unis, le Canada ou encore l'Angleterre comptent en moyenne un pharmacien pour dix à trente lits [14].

Depuis une quinzaine d'années, on assiste en Europe et en France au développement de services pharmaceutiques centralisés visant à une amélioration de la qualité et de la rentabilité des thérapeutiques. Une tendance plus récente voit l'augmentation des projets de services décentralisés où les pharmaciens sont intégrés dans les unités de soins. Ces nouvelles fonctions pharmaceutiques hospitalières se mettent progressivement en place dans les universités des pays concernés [15].

1. Enseignement Universitaire de la Pharmacie Clinique en France

Ce n'est donc qu'en 1984 avec la réforme Laustriat-Puiseux que cette nouvelle discipline centrée sur le patient se structure en France en devenant une discipline universitaire. Avec cette réforme, les UFR de pharmacie qui préparaient les étudiants aux sciences fondamentales (pharmacocinétique, toxicologie, galénique, pharmacologie, physiologie) ont souhaité élargir les champs d'activité à la connaissance pratique et à la communication afin de pouvoir collaborer avec les prescripteurs pour une meilleure gestion de la thérapeutique et de sa surveillance.

Pour effectuer des interventions de Pharmacie Clinique, l'étudiant doit dans un premier temps s'appuyer sur des bases théoriques (pharmacologie, physiopathologie, pharmacocinétique) acquises lors des 2 premiers cycles des études universitaires et au cours d'enseignements intégrés.

Par la suite, l'enseignement pratique de la Pharmacie Clinique s'effectue à l'hôpital. Cet enseignement débute par une première prise de contact de la Pharmacie Clinique au cours de la 5^{ème} Année Hospitalo-Universitaire. Lors de cette année, l'étudiant doit observer pour comprendre et apprendre afin de transposer ses connaissances par la suite.

La pratique de la Pharmacie Clinique débute pendant le cursus de l'internat pour les filières des sciences pharmaceutiques (Pharmacie Hospitalière et des Collectivités - PHC,

Pharmacie Spécialisée - PS, et Pharmacie Industrielle et BioMédicales - PIBM) et biologiques. Il ne s'agit plus ici d'apprendre théoriquement un médicament ni même une classe thérapeutique, mais de réfléchir à partir de cas cliniques précis sur la globalité de la thérapeutique médicamenteuse. L'ensemble des connaissances théoriques et pratiques doit servir à émettre une opinion pharmaceutique pouvant aider les différents professionnels de santé dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique. Pendant les quatre années d'internat et les années post-internat, le pharmacien peut continuer sa formation en validant des Diplômes Universitaires (DU) et Inter-Universitaires (DIU), en s'intégrant dans des sociétés savantes et en participant à des congrès. Cependant toutes les universités en France ne proposent pas les mêmes formations initiale et continue.

Tout d'abord, il existe une grande disparité dans les formations initiales des pharmaciens en termes de volume horaire accordé à la Pharmacie Clinique. Actuellement un projet national d'harmonisation de l'enseignement de la Pharmacie Clinique est en cours dans les universités de Pharmacie de France. Mais cette grande disparité existe également pour la formation continue. Certaines universités proposent des DU et DIU sur la Pharmacie Clinique générale ou adaptée à certaines spécialités (gériatrie, cancérologie). C'est le cas notamment de Grenoble, Paris V et Lille et pour le moment, ces diplômes ne sont reconnus que localement. Outre les DU et DIU, il existe également des enseignements dont le volume horaire est moindre et qui peuvent être suivis au cours des années universitaires ou lors du cursus d'internat. Ils sont généralement proposés aux internes de pharmacie.

Le contexte réglementaire est actuellement favorable au développement de cette nouvelle discipline même si elle tarde à prendre de l'ampleur. Au niveau national, le décret du 23 mai 2006 officialise l'intégration de la pharmacie au CHU médical, ouvrant ainsi des perspectives nouvelles, notamment en termes d'offre de formation à l'image de celle des pays où la Pharmacie Clinique est une discipline ancrée. C'est le cas des Etats-Unis avec l'American Society of Hospital Pharmacy et avec l'American College of Clinical Pharmacy. En Europe et en France, il existe également des sociétés de Pharmacie Clinique (Société Française de Pharmacie Clinique et European Society of Clinical Pharmacy) qui reconnaissent cette discipline et qui participent à son développement.

2. La Pharmacie Clinique française en milieu professionnel

Après une formation universitaire, l'exercice de la Pharmacie Clinique réalisé principalement en milieu hospitalier par les différents professionnels de santé en pharmacie hospitalière est représenté par les Praticiens Hospitaliers (PH), les assistants hospitaliers et les internes de pharmacie (les praticiens en formation).

En France, c'est l'interne de pharmacie qui exerce de manière concrète la Pharmacie Clinique dans les unités de soins. Au cours de ces quatre années d'internat, l'interne peut être amené à effectuer des stages dans des services cliniques. C'est à ce moment que les connaissances théoriques acquises pendant la formation universitaire seront mises au profit du patient et à l'équipe médicale et soignante. Pour l'instant le nombre d'internes de pharmacie en services cliniques reste limité avec comme raisons possibles l'absence de mission publique spécifique, le manque de budget, politique de l'établissement, etc.

Praticiens et assistants hospitaliers pratiquent pour la plupart la Pharmacie Clinique au sein de la PUI. Certains de ces professionnels de santé se sont spécialisés dans cette discipline. En effet, il existe des établissements où les pharmaciens sont rattachés à un pôle médical mais travaillent en Pharmacie Clinique de façon exclusive depuis la PUI. Par exemple, au CHU de Toulouse, il existe deux pharmaciens référents et deux assistants rattachés au pôle cardio-vasculaire et métabolique. Peu de Praticiens et d'assistants ont une localisation réellement clinique en France. Néanmoins, certains services cliniques accueillent des praticiens hospitaliers pharmaciens. C'est le cas par exemple des radio-pharmaciens présents dans les services de médecine nucléaire ou des pharmaciens travaillant dans les Unités de Reconstitution de Chimiothérapie (URC). Ces unités sont le plus souvent implantées directement dans les services médicaux d'onco-hématologie. Cette proximité avec le service clinique permet aux pharmaciens de collaborer directement avec les médecins et d'augmenter la qualité et la rapidité de prise en charge des patients. Mais faute de place dans les services pour accueillir les patients due une augmentation de l'activité, ces structures sont délocalisées petit à petit vers la PUI. Cela a pour conséquences une réorganisation du fonctionnement de la structure médicale et pharmaceutique mais aussi une rapidité d'intervention médecins-pharmaciens délétère vis-à-vis de l'intérêt du patient et une collaboration pharmaciens-médecins amoindrie.

Les collaborations étroites entre les différents professionnels dans un service clinique, surtout entre pharmaciens et médecins permettent une meilleure prise en charge thérapeutique du patient. La présence de pharmacien dans les services cliniques se développe et commence à être acceptée par le corps médical et infirmier. Mais il n'en a pas toujours été ainsi. Historiquement, le pharmacien est perçu comme un professionnel de santé qui reste dans la pharmacie à gérer le médicament. Cette image assez péjorative du pharmacien est souvent celle des médecins d'anciennes générations. L'accueil d'un pharmacien dans un service de soins est rarement enthousiaste au début. Mais il faut savoir que le corps médical (médecins, infirmiers) est très avide d'informations qui pourraient lui permettre d'améliorer l'efficacité thérapeutique des malades. Le pharmacien en service clinique doit savoir se situer entre les différents professionnels de santé, répondre à leurs attentes et ne pas chercher à s'affirmer ou s'attribuer des prérogatives médicales. Il est là

pour collaborer et c'est la complémentarité des compétences de chacun qui doit être mise en avant. Ce n'est que comme cela que le pharmacien pourra s'intégrer dans des équipes médicales. L'intégration doit se faire étape par étape. Un exemple peut consister à prendre part, une fois par semaine, à une visite médicale ou à un staff, pour ensuite généraliser la démarche. L'acceptation du pharmacien est souvent d'autant plus grande qu'il est présent quotidiennement dans le service clinique. L'interface directe pharmacien-médecin permet d'intervenir plus rapidement et de manière plus humaine que *via* un téléphone ou un logiciel de prescription. Ce n'est que par une évolution des mentalités que la Pharmacie Clinique peut se développer.

3. Évolution de la Pharmacie Clinique

Alors que la Pharmacie Clinique se développe en France, un nouveau concept tourné sur le modèle américain et développé au cours des années 1990 fait son apparition : le "*Pharmaceutical care*" (soins pharmaceutiques). Les américains Helper et Strand le définissent comme l'engagement du pharmacien à assurer envers son patient la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs, palliatifs de la pharmacothérapie [16]. Au delà de la prise en compte des médicaments et de la pathologie, cette démarche vise à assurer que tous les soins de santé qui peuvent avoir un impact sur la thérapeutique sont apportés de façon optimale [17].

La Pharmacie Clinique est une discipline qui intègre des disciplines fondamentales comme la pharmacologie, la physiologie, la thérapeutique et qui s'attache à l'optimisation thérapeutique. Le soin pharmaceutique intègre en plus le contexte social, comportemental et économique dans lequel évolue le patient. Ces nouveaux champs sont très éloignés du domaine de compétences principales du pharmacien hospitalier. La finalité des soins pharmaceutiques est de construire un processus cognitif complet et systématique de suivi du patient basé sur :

1. l'évaluation du patient (historique médicamenteux, médical, comportement, social),
2. la définition du plan d'action (thérapeutique, économique, social),
3. l'évaluation des résultats (cliniques, économiques, de qualité de vie) [18].

Pour l'association européenne des Facultés de Pharmacie le *soin pharmaceutique* doit être introduit et enseigné en fonction du système de santé présent dans le pays. La Pharmacie Clinique s'applique aux sciences cliniques et à la résolution de problèmes cliniques, thérapeutiques et pathologiques propres à chaque patient au travers du suivi

thérapeutique, de la rédaction de protocoles et de recommandations. Dans ce sens Pharmacie Clinique et soins pharmaceutiques partagent les mêmes bases mais le concept de soins pharmaceutiques reste plus complet et détaillé que cette discipline.

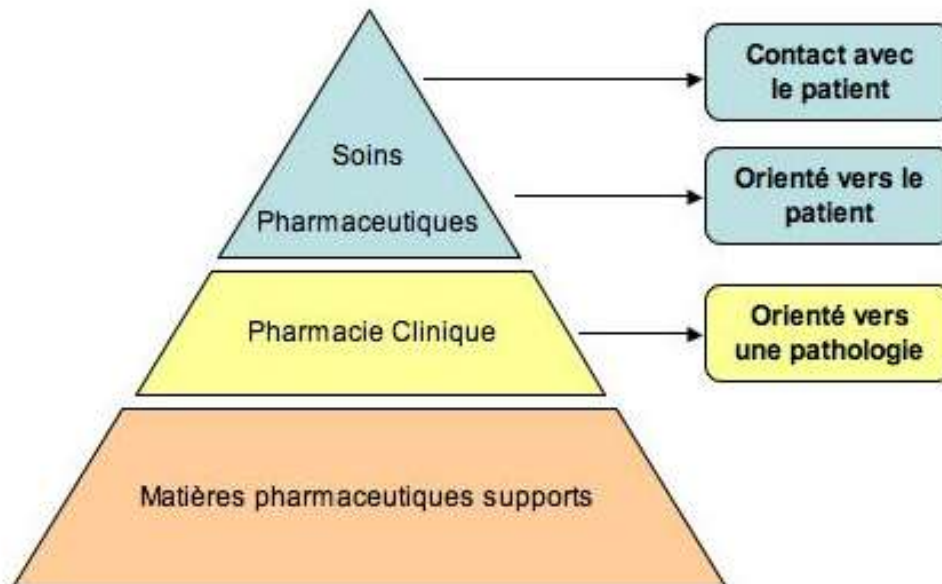


Figure 1 : Vers le concept du *pharmaceutical care* Américain [19].

4. Vers une pratique de la Pharmacie Clinique en pharmacie d'officine au travers du dossier pharmaceutique

Le dossier pharmaceutique est un projet créé le 30 janvier 2007 qui vise à améliorer la qualité des soins par une meilleure prise en charge et un meilleur suivi thérapeutique du patient [20]. Ce dossier répertorie, pour chaque personne, tous les médicaments achetés au cours des quatre dernières années, qu'ils aient été prescrits ou achetés librement. Ce dossier est conservé dans la carte vitale du patient après accord de celui-ci. Seules les données thérapeutiques y sont inscrites. Les coordonnées des pharmaciens ayant délivrés les médicaments et celles des médecins ayant prescrits n'y sont pas répertoriées. Cela n'entraîne pas de perte de confidentialité. Ce dossier sera associé au dossier médical patient. Ce projet autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en mai 2007, est en ce moment testé dans six départements en France.

Sur 23 000 officines que compte la France et environ 2 000 officines des départements test, 330 pharmacies ont été raccordées au dossier pharmaceutique en janvier 2008 (Figure 2). En six mois d'essai, 135 000 dossiers ont été créés. Depuis peu ce projet s'est étendu à deux nouveaux départements de la région parisienne. En Janvier 2008,

environ 210 000 dossiers ont été créés, soit une augmentation de 55% du nombre de dossiers en quatre mois (Figure 3), indiquant que les patients ne sont pas réticents à ce projet.

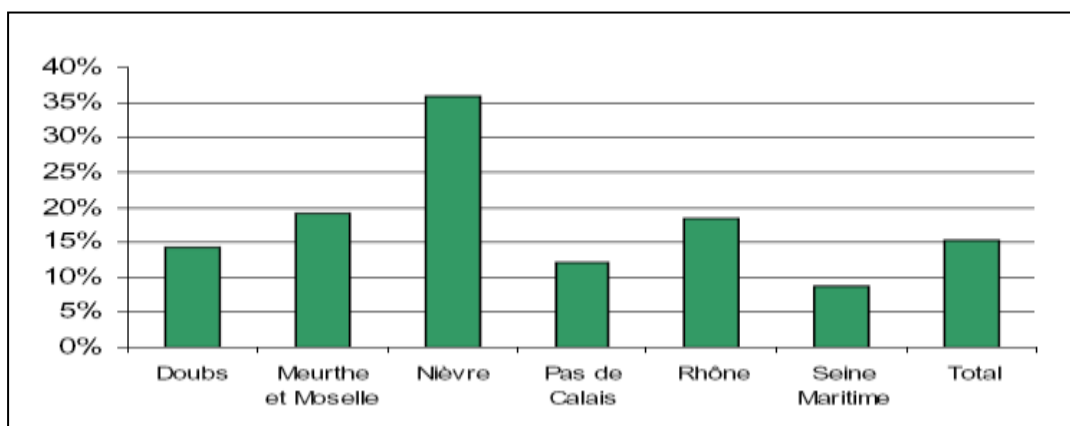


Figure 2 : Pourcentage de pharmacies raccordées au dossier patient dans les six régions tests [20]. 330 officines raccordées au dossier patient au 14/01/08, soit 15,4% des officines des six départements pilotes.

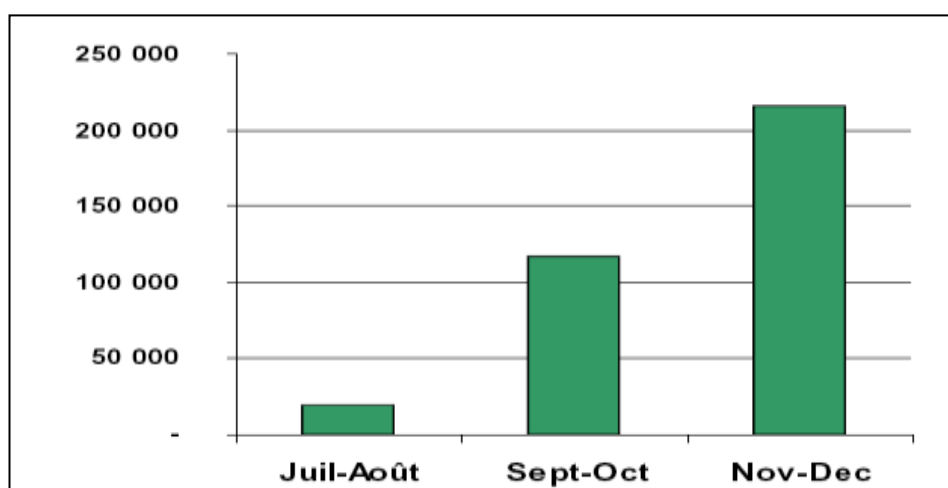


Figure 3 : Nombre cumulé de dossiers pharmaceutiques créés dans les régions test au 31 décembre 2007 [20].

Parmi les patients qui ont accepté de participer au projet, on note que toutes les tranches d'âge sont représentées. Bien que les plus de 50 ans se sentent particulièrement concernés par ce projet, on note aussi que les enfants de moins de 10 ans ont également un dossier (Figure 4). Ces résultats montrent que cet échantillon représentatif de la population française est touché par le dossier pharmaceutique et que celui-ci permettrait de lutter efficacement contre les interactions médicamenteuses.

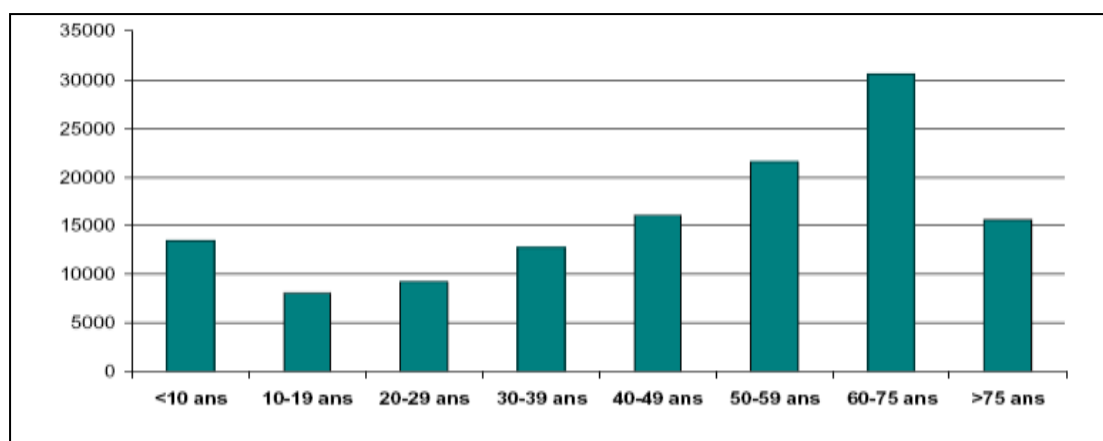


Figure 4 : Nombre de dossiers pharmaceutiques par tranche d'âge créés en six mois dans les régions tests [20].

Le dossier patient intégrera une analyse des prescriptions relevant de la Pharmacie Clinique. Cette analyse sera à confronter avec le dossier médical patient qui existe déjà. L'arrivée de dossier pharmaceutique devrait entraîner l'apparition et le développement de la Pharmacie Clinique dans les mois et les années à venir dans le monde officinal. Les pharmaciens hospitaliers ne seront alors plus les seuls à pratiquer cette discipline. Ils seront rejoints par leurs collègues officinaux. Cet élargissement professionnel des pratiques de Pharmacie Clinique pourra peut être permettre de créer des liens plus étroits entre officinaux, pharmaciens hospitaliers et médecins.

La Pharmacie Clinique est donc une discipline récente en France, mais qui se développe rapidement dans les universités ainsi qu'en milieu hospitalier et prochainement en milieu officinal. Le nombre d'étudiants se destinant à une voie officinale est supérieur à celle de la voie hospitalière. Le développement prochain de la Pharmacie Clinique en officine pourrait remettre en cause les formations existantes. On peut penser que les universités de Pharmacie vont réagir à cette évolution des pratiques en adaptant la formation initiale de la Pharmacie Clinique. Cette formation serait dispensée en fonction de la future orientation de l'étudiant. L'enseignement de la Pharmacie Clinique serait d'abord commun puis spécialisé selon la carrière à laquelle se destine l'étudiant. Le projet du dossier patient mobilise fortement la profession des pharmaciens d'officine et le développement de la Pharmacie Clinique dans ce domaine pourrait permettre de valoriser encore plus la profession du pharmacien d'officine à l'heure où la grande distribution tente de s'attaquer au monopole de la vente de médicaments.

Dans certains pays, la Pharmacie Clinique est bien implantée depuis longtemps et à fait la preuve de son intérêt. Son utilisation a montré qu'elle apportait un bénéfice clinique pour le patient mais également économique pour les établissements de santé. Nous allons maintenant faire l'état des lieux des bénéfices cliniques pour le patient et économiques pour les établissements de santé que la Pharmacie Clinique a apporté.

II. IMPACTS DE LA PHARMACIE CLINIQUE

De nombreuses études étrangères ont démontré la valeur ajoutée de la Pharmacie Clinique en termes d'impact clinique (morbidité, effets indésirables, erreurs de prescription, conseils thérapeutiques, etc.) et économique. Ce chapitre présentera brièvement les bénéfices obtenus au moyen de la Pharmacie Clinique en fonction du type d'interventions exercées en milieu hospitalier.

A. Impacts cliniques

1. Mortalité

En 2007, une étude américaine de Bond portant sur 885 hôpitaux et 2 836 991 patients a voulu déterminer si l'utilisation de la Pharmacie Clinique était associée à une diminution du taux de mortalité [21]. Quatorze types d'interventions décentralisées (historique médicamenteux, gestion des effets secondaires, anamnèse médicamenteuse à l'admission, éducation et conseil thérapeutique) ont été comparées par rapport à des hôpitaux dépourvus de toute activité de Pharmacie Clinique. Cette étude a montré que sur les 14 types interventions, 6 ont entraîné une réduction significative de la mortalité :

- évaluation thérapeutique (réduction de 4 991 morts, $p=0,016$),
- éducation thérapeutique (réduction de 10 660 morts, $p=0,037$),
- surveillance et gestion des effets indésirables (réduction de 14 518 morts, $p=0,012$),
- gestion des protocoles thérapeutiques (réduction de 18 401 morts, $p=0,017$),
- participation aux visites médicales (réduction de 11 093 morts, $p=0,021$),
- historique médicamenteux (réduction de 3 988 morts, $p=0,001$).

Il a été également observé que deux autres variables pouvaient être associées à cette réduction de la mortalité : le nombre de pharmaciens travaillant à la pharmacie pour 100 lits et le nombre de pharmaciens en service clinique pour 100 lits [21]. Dans une étude australienne, Dooley a également étudié les répercussions cliniques et économiques de différentes d'interventions relevant de Pharmacie Clinique. Il a également montré une réduction de la mortalité et de la morbidité de 16% [22]. Ces publications montrent des réductions en termes de décès mais on peut se demander quelle est la méthodologie appliquée pour calculer ces chiffres. De plus, est ce uniquement les interventions des pharmaciens qui permettent de réduire le nombre de décès de manière si significative ?

2. Erreurs de prescription et effets indésirables

Les erreurs de prescription sont une des causes de survenue d'effets indésirables. L'une des activités de la Pharmacie Clinique consiste à prévenir l'apparition de ces effets indésirables par une analyse précise de la prescription. Lors de cette analyse, le pharmacien doit pouvoir détecter et identifier tout effet indésirable potentiel dû à une ou des erreurs de prescription. Selon les pays, certaines études ont montré que ces erreurs touchaient 3 à 6,9% des patients hospitalisés [23-27] et que les taux d'erreurs variaient de 0,03 à 16,9% [25, 28]. Des nombreuses études ont évalué l'impact de la Pharmacie Clinique sur erreurs de prescription et sur l'incidence des effets indésirables évitables sachant qu'un effet indésirable évitable est défini comme un effet indésirable délétère d'un médicament qui aurait pu être prévenu par une optimisation thérapeutique appropriée.

En 2002, Bond a évalué l'impact de la Pharmacie Clinique sur 429 827 erreurs de prescriptions dans 1 081 hôpitaux [29]. Ces erreurs de prescriptions ont concerné 5,22% des patients admis dans ces hôpitaux chaque année et ont entraîné 16 965 (3.9%) cas d'effets indésirables. Bond a tout d'abord montré que certaines interventions de Pharmacie Clinique augmentaient significativement le nombre d'erreurs médicamenteuses et qu'à l'inverse d'autres interventions le diminuaient. Ensuite, il a identifié les interventions qui diminuaient significativement ces erreurs (Tableau 3). Avec 51%, l'anamnèse médicamenteuse était l'intervention pharmaceutique réduisant le plus significativement le risque d'erreurs médicamenteuses total ($p < 0,001$). Cette recherche de l'historique médicamenteux a permis de réduire de 82% la survenue d'effets indésirables dus aux erreurs médicamenteuses [29]. Plus ces erreurs sont détectées tôt, plus l'incidence des effets indésirables est faible [30]. Parmi tous les professionnels de santé, le pharmacien clinicien est le plus apte à déceler ces erreurs [31].

Tableau 3 : Interventions pharmaceutiques réduisant les erreurs de prescription.

Type d'interventions	Pourcentage de réduction des erreurs de prescription	Valeur p
Gestion des effets indésirables	13%	$p < 0,001$
Informations thérapeutiques	18%	$p < 0,001$
Participation aux visites médicales	29%	$p < 0,001$
Gestion des protocoles thérapeutiques	38%	$p < 0,016$
Anamnèse et historique médicamenteux	51%	$p < 0,001$

D'autres études ont également démontré l'impact de la participation du pharmacien aux visites médicales sur la diminution des erreurs médicamenteuses [32-34]. Scarsi, en 2002, a montré de manière prospective cet impact dans un service de médecine générale [34]. Au cours de cette étude, le nombre de patients sans erreurs médicamenteuses a

augmenté (22,9% dans le groupe contrôle contre 40,0% dans le groupe d'interventions pharmaceutiques ; $p < 0,05$). La présence du pharmacien au cours de la visite médicale a permis de diminuer de 51% la survenue d'erreurs médicamenteuses ($p < 0,05$) [34].

D'autres activités de Pharmacie Clinique telles que la participation aux mises en place de recommandations thérapeutiques, d'essais cliniques, de protocoles d'évaluation ou la participation aux visites médicales dans les unités de soins permettent de réduire significativement les erreurs médicamenteuses et leurs effets indésirables [29, 35]. Plus de la moitié des effets indésirables imputables aux erreurs de prescription peuvent donc être évités grâce à une analyse de la prescription par un pharmacien [27, 35, 36]. Pour exemple, Leape en 1999, a mesuré l'impact de la participation d'un pharmacien aux visites médicales en unités de soins intensives sur le taux d'effets indésirables évitables dus à des erreurs de prescription. Ce taux est passé de 10,4% avant intervention à 3,5% pour 1000 patients/jour après intervention, soit une réduction significative de 66% ($p < 0,001$) [35].

3. Création de centres de soins pharmaceutiques ou de consultations pour les patients ambulatoires

A l'étranger, des pharmaciens proposent des consultations sur le bon usage des médicaments prescrits aux patients. Ces consultations s'adressent plus particulièrement aux patients atteints d'affections chroniques telles que l'hypertension, le diabète, l'asthme ou les dyslipidémies. Les interventions les plus fréquentes lors de ces consultations sont l'analyse de prescription, le suivi thérapeutique, l'éducation et le conseil thérapeutique. Plusieurs études ont démontré l'impact positif de cette approche dans certaines pathologies (Tableau 4).

Tableau 4 : Etudes ayant montrées un impact clinique positif sur certaines pathologies.

Pathologie	Impact positif	Références
Diabète	Efficacité accrue	[37]
Hypertension artérielle	Efficacité accrue, diminution des coûts, amélioration de la qualité de vie	[38-41]
	Augmentation des connaissances thérapeutiques	[40]
En relation avec les sujets âgés	Diminution du nombre de médicaments, diminution des coûts	[42, 43]

4. Informations thérapeutiques

L'information thérapeutique, qu'elle soit destinée au patient ou au professionnel de santé, est une des nombreuses activités de Pharmacie Clinique qui participe à l'amélioration clinique et économique de la prise en charge thérapeutique des patients. Les patients consultent fréquemment leur pharmacien pour obtenir des informations et des conseils sur l'usage des médicaments. Quant aux médecins, ils sont très demandeurs d'informations thérapeutiques sur les médicaments qui sortent du cadre de leur spécialité. Des études étrangères ont ainsi montré la valeur ajoutée de la Pharmacie Clinique sur la prévention des effets indésirables, sur la compliance du traitement et sur la survenue d'erreurs de la prescription (Tableau 5). Cette valeur ajoutée clinique se répercute sur la valeur ajoutée économique. En diminuant la iatrogénie médicamenteuse au moyen d'interventions relevant de la Pharmacie Clinique, le pharmacien participe à la diminution des coûts directs et indirects et génère des économies de santé.

5. Efficacité thérapeutique

L'efficacité thérapeutique est l'objectif principal des médecins. L'objectif principal du pharmacien est la réduction de la iatrogénie médicamenteuse en gardant à l'esprit la notion d'efficacité. Des études ont montré que les interventions de pharmaciens en services cliniques augmentaient l'efficacité thérapeutique (Tableau 5).

Tableau 5 : Identification des interventions pharmaceutiques ayant eu un impact clinique.

Impact positif	Type d'intervention	Références
Détection d'effets indésirables et /ou d'erreurs médicamenteuses	Historique médicamenteux (anamnèse)	[29]
Diminution des effets indésirables et / ou d'erreurs médicamenteuses	Qualité de la prescription et du suivi thérapeutique	[32-34]
	Participation aux mises en place de protocoles thérapeutiques	[29]
	Participation aux visites médicales dans les unités de soins	[27, 29, 35, 36]
	Information des patients et des autres professionnels de santé	[29]
Diminution de la morbidité, de la mortalité	Qualité de la prescription et du suivi thérapeutique	[22, 29]
Amélioration de la compliance au traitement et de la bonne	Information des patients et des autres professionnels de santé	[44, 45]
Efficacité thérapeutique	Qualité de la prescription et du suivi thérapeutique	[46]
	Analyse des prescriptions en fonction de la situation clinique du patient	[22, 47]

6. Nombre de pharmaciens en service clinique

Qui dit impact clinique, dit le plus souvent impact économique et par conséquent impact sur le recrutement de pharmaciens cliniciens. Pour cela, il est d'abord nécessaire de démontrer et de justifier la valeur ajoutée clinique, puis économique pour pouvoir augmenter les effectifs de pharmaciens en services cliniques. Mais il faut donc démontrer que les économies générées sont significativement supérieures aux dépenses engendrées par l'utilisation des services de Pharmacie Clinique (rémunérations des pharmaciens, achat de logiciels et maintenance, abonnements informatiques).

Bond a mis en évidence une relation entre le nombre de pharmaciens en service clinique et le nombre d'erreurs de prescription. Dans cette étude, plus on augmentait ce nombre de pharmaciens pour 100 lits, plus on observait une diminution du nombre d'erreurs de prescription. Mais au-delà d'un certain nombre, cette baisse n'était plus significative. L'intervention d'un seul pharmacien pour 100 lits a permis de diminuer de 50% les erreurs de prescriptions (Figure 5) [29]. Aujourd'hui, un hôpital universitaire aux Etats-Unis, au Canada ou en Angleterre compte un pharmacien pour dix à trente lits [14].

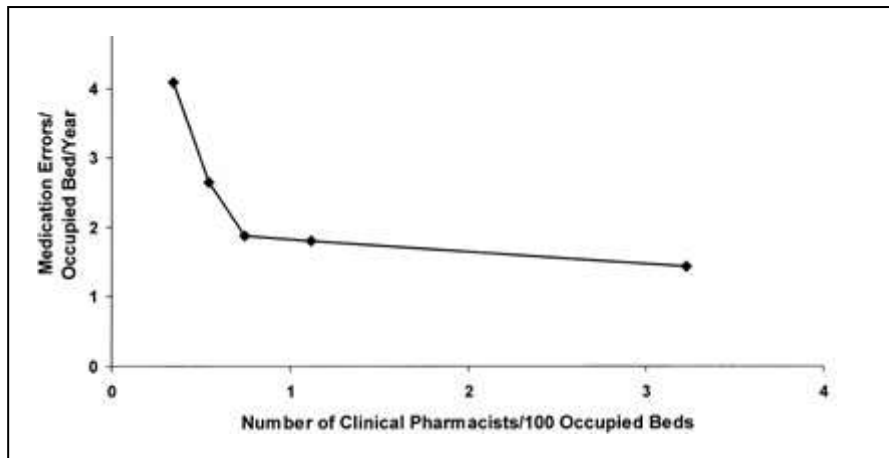


Figure 5 : Impact du nombre de pharmacien clinicien sur les erreurs médicamenteuses [48].

B. Impacts économiques

Depuis son apparition dans les années 1960, la Pharmacie Clinique a fait l'objet d'études d'évaluation objectives notamment dans les pays où cette discipline y est fortement implantée comme aux Etats-Unis, au Canada et en Angleterre. L'impact de la Pharmacie Clinique peut être évalué par des mesures directes relatives au service ou "*process measures*" (type d'interventions effectuées, acceptation des interventions par le personnel médical), ou par des mesures de conséquences ou "*outcome measures*" (mesures cliniques : efficacité thérapeutique, toxicité, durée de séjour ; mesures économiques ; mesures humaines : qualité de vie) [14]. Théoriquement chaque étude qui évalue l'impact de la Pharmacie Clinique devrait utiliser ces deux mesures [49].

Les études portant sur l'impact économique de la Pharmacie Clinique ont permis de montrer de manière générale que cette discipline réduisait les risques et les coûts liés aux iatrogénies médicamenteuses [50-55]. L'American Society of Internal Medicine a tout dernièrement reconnu ces résultats et a souligné les bénéfices de la collaboration médecins-pharmaciens dans l'amélioration de la qualité des soins et de la prise en charge des patients au sein d'un service clinique.

Aux Etats-Unis, trois grandes études menées par Bond CA, Raehl CL et Franke T ont montré l'impact d'un pharmacien en service clinique en termes de mortalité, de coût d'hospitalisation, et d'erreurs de prescription. L'objectif principal de ces études menées sur plus de 1 000 hôpitaux (1 016 à 1 081) était de montrer qu'il existait une relation entre la présence de la Pharmacie Clinique et certains paramètres cliniques et économiques prédéfinis. Pour une de ces études publiée en 2000 [56], il a été montré qu'avec un dollar investi respectivement dans la gestion des effets indésirables et dans l'historique médicamenteux on observé une économie de 3 000 dollars et une économie de 780 dollars. La Pharmacie Clinique a permis d'économiser aux hôpitaux américains environ 5,1 milliards de dollars par an. Aux Etats-Unis, il a été démontré que l'intervention de pharmacien en service clinique permettait d'obtenir des économies significatives dans les hôpitaux grâce à une diminution de la quantité globale de médicaments prescrits d'une part et à celle des effets indésirables liés à des erreurs de prescription d'autre part.

En 1999, au cours d'une étude prospective randomisée sur 275 patients, les interventions du pharmacien au moment des prises de décisions médicales ont entraîné une baisse du coût d'hospitalisation de 270 000 dollars par an [35].

En 2003, une méta-analyse portant sur 59 études de Pharmacie Clinique en milieu hospitalier et en ambulatoire a montré que pour la plupart d'entre elles, les résultats économiques étaient significatifs. Les rapports bénéfiques/coût variaient de 7:1 à 17:1 [57]. Pour un dollar investi dans la Pharmacie Clinique, un peu de moins de cinq dollars avaient été économisés.

Ces résultats ont donc révélé que l'implantation de la Pharmacie Clinique en milieu hospitalier permettait de réduire la iatrogénie tout en réalisant des économies puisque certaines études qui se sont attachées uniquement aux mesures dites "*outcomes*", c'est-à-dire aux conséquences cliniques et économiques, ont également montré une diminution significative des durées et des coûts d'hospitalisation [58-61]. L'une de ces études publiée en 1993, sur 3 081 patients des services de médecine générale et de chirurgie avait mis en évidence un rapport bénéfice coût de 6:1 [59].

Tableau 6 : Récapitulatif des interventions pharmaceutiques donnant lieu à des économies.

Type	Exemple d'intervention	Impact économiques positifs	Références
Qualité de la prescription et du suivi thérapeutique	Interventions visant à améliorer la qualité de l'usage des médicaments	Diminution des coûts directs et indirects	[22]
Surveillance du rapport coût/efficacité de la thérapie	Analyse des coûts directs associée à une analyse de l'efficacité et de l'incidence des effets indésirables	Economie directe	[62, 63]
	Analyses des coûts indirects	Economie globale pour l'hôpital Economie globale de 5,1 milliards de dollar/an	[22]
	Interventions du pharmacien clinicien en soins intensifs	Diminution des coûts de séjours de 270 000 dollars/an	[35]

Ce type d'études ne se limite pas qu'aux Etats-Unis ou au Canada. En Australie, 90% des hôpitaux font appel à la Pharmacie Clinique [64]. Les pharmaciens australiens participent aux mêmes activités que leurs collègues américains et canadiens [22].

En 2003, une étude de Michael J. Dooley sur 8 centres hospitaliers a montré qu'un investissement annuel de 193 602 dollars dans la Pharmacie Clinique avait permis de générer une économie d'environ 4,5 millions de dollars. Les interventions du pharmacien avaient permis de diminuer de 5% les durées de séjours, de 10% les possibles réadmissions des patients, de 1.1% le risque de décès. Toujours avec le même raisonnement, pour un dollar investi dans l'emploi d'un pharmacien en service clinique, 23 dollars ont été économisés [22]. D'autres études comparables à celle ci, retrouvent la même conclusion c'est à dire que l'impact économique dans les établissements de santé de la Pharmacie Clinique au travers d'un pharmacien est significatif, voir fortement significatif que ce soit aux Etats-Unis, au Canada ou encore en Australie [55, 59, 65-67].

Les coûts des interventions annuelles des pharmaciens en services centralisés et décentralisés ont été évalués au cours d'une étude en 1999. Étant donné que les types d'interventions sont différents entre ces deux services, il est normal d'avoir des coûts différents. En moyenne 111 et 117 dollars du salaire annuel moyen d'un pharmacien de services centralisés sont respectivement investis dans l'évaluation thérapeutique et l'information thérapeutique. Pour le pharmacien de services décentralisés, ces coûts peuvent s'élever à cinq dollars pour le suivi thérapeutique et à six dollars pour l'éducation thérapeutique du patient. Il est intéressant de noter que malgré le nombre important d'interventions en services décentralisés, le coût par intervention et le coût total est très nettement inférieur à celui des secteurs centralisés [68]. La, aussi aucune explication sur l'évaluation des coûts n'a été mentionnée dans la méthodologie de ces article. Les raisons de ces différences s'expliquent peut être par la présence du pharmacien au sein du service mais là aussi aucune explication n'a été mentionnée.

C. Conclusion

D'après les études étrangères, l'utilisation de la Pharmacie Clinique apporte un bénéfice clinique et économique non négligeable. Même si l'ensemble des études ont comparé des patients randomisés ayant bénéficiés ou non des services de Pharmacie Clinique, aucune d'entre elles n'a détaillé la méthodologie pour évaluer ces bénéfices. Comment évalue t-on précisément les économies engendrées par la Pharmacie clinique par

rapport aux coûts ? Nous n'avons pas de réponses à cette question. De plus, est ce que le fait qu'un pharmacien hospitalier participe aux visites médicales change la manière de classer les événements erreurs ou pas erreurs ? Quels moyens utilise t-il pour les classer ? L'évaluation de nombreux paramètres ne sont pas décrit dans ces études étrangères et c'est peut être une des raisons de l'absence de grandes études de ce type en France. Le manque de reproductibilité et l'absence de méthodologie validée n'a pas permis à ce jour de montrer d'impact clinique et économique de l'emploi d'un pharmacien en service clinique dans le système de santé français. Il n'existe pas non plus d'études faisant un état des lieux des pratiques de Pharmacie Clinique en milieu hospitalier en France. Au cours du chapitre suivant, un état des lieux des pratiques de Pharmacie Clinique dans la population des internes en France suite à une enquête nationale réalisée en avril 2008 vous sera présenté.

III. ÉTAT DES LIEUX DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LE MILIEU DES INTERNES DE PHARMACIE EN FRANCE

A. Accès et compétences requises

Actuellement en France, l'accès à la Pharmacie Clinique en milieu hospitalier se fait par l'intermédiaire de l'internat en Pharmacie. Au cours des 8 semestres d'internat que comprend le DES (Diplôme d'Etudes spécialisées) sciences pharmaceutiques, l'interne de pharmacie doit :

- acquérir une compétence pratique de ses connaissances scientifiques et pharmaceutiques acquises pendant les 5 années universitaires,
- s'habituer avec la démarche de diagnostic, de traitement et avec l'observation médicale,
- pouvoir analyser rapidement, en situation, la thérapeutique du malade,
- reconnaître un effet indésirable imputable à un médicament et savoir le notifier,
- savoir émettre un avis écrit et verbal concernant la thérapeutique d'un patient afin d'informer les professionnels de santé,
- analyser de manière critique et rationnelle des données scientifiques,
- contribuer à l'optimisation de la thérapeutique : interprétation des résultats biologiques et pharmacocinétiques, mode d'administration des médicaments,
- contribuer au bon usage du matériel médical et au respect des indications.

L'acquisition de ces compétences passe également par la validation d'Unité de Valeur (UV). Pour chaque filière du DES, il existe un nombre obligatoire d'UV (2 pour la filière PS et PIBM, et 6 pour la filière PH). Parmi elles, on trouve des UV de Pharmacie Clinique. Par exemple, dans l'inter-région Ouest, on en dénombre deux sur dix huit. Ces UV se déroulent d'une année à l'autre soit à Tours avec le Docteur Antier soit à Rennes avec le Professeur Sado. L'ensemble de ces compétences acquises lors des stages d'internat ou lors de la validation d'UV doivent permettre à l'interne de donner un avis pharmaceutique aux professionnels de santé.

B. Matériels et méthodes

Suite au développement récent de la Pharmacie Clinique dans les services cliniques, un groupe de travail formé de trois internes a mené une enquête nationale, descriptive, rétrospective et prospective concernant les pratiques de la Pharmacie Clinique en services décentralisés (unités de soins) dans la population des internes de pharmacie des sciences pharmaceutiques.

Dans cette étude, les 23 villes de France possédant une Faculté de Pharmacie et au moins un CHU, inscrites sur le site du Centre National des Concours d'Internat (CNCI) ont été interrogées [69]. Elles se répartissent sur l'ensemble du territoire et ont été géographiquement regroupées en deux zones : La zone Nord constituée de trois régions et de 10 CHUF: Paris Ile de France, Nord-Est (Nancy, Besançon, Dijon, Reims, Strasbourg), Nord-Ouest (Lille, Amiens, Caen, Rouen) et la zone Sud constituée de 4 régions et de 13 CHUF : Ouest (Nantes, Angers, Poitiers, Rennes, Tours), Sud (Marseille, Montpellier), Sud-Ouest (Bordeaux, Toulouse, Limoges, Clermont-Ferrand), Rhône-Alpes (Lyon, Grenoble).

Pour chacune des villes un questionnaire a été envoyé à un représentant (Président, secrétaire ou vice président section pharmacie hospitalière et des collectivités) du syndicat des internes en Pharmacie par courrier ou courriel. Les coordonnées de ces responsables ont été récupérées via le site Internet de la Fédération Nationale des Syndicats d'Internes en Pharmacie (FNSIP) [70]. Le questionnaire envoyé était composé de trois parties. La première partie introduisait la problématique du manque d'informations sur les pratiques de Pharmacie Clinique entre CHUF de France. Elle évoquait également l'objectif principal de l'étude et les responsables de l'étude. La seconde partie était constituée d'un questionnaire sous forme de tableaux (Annexe I). Ce questionnaire avait pour but d'identifier les pratiques de Pharmacie Clinique dans la population des internes de pharmacie de sciences pharmaceutiques au cours des semestres du 1^{er} mai 2007 au 31 octobre 2007, du 1^{er} novembre 2007 au 31 avril 2008 et du 1^{er} mai 2008 au 31 octobre 2008. Pour chacun des trois semestres, un tableau comprenant des données démographiques et d'activités devait être renseigné.

Données démographiques :

- le nombre total d'internes de pharmacie (IP) dans les villes possédant un CHU,
- le nombre d'internes dans le service clinique ou Internes de Pharmacie Clinique (IPC),
- les services cliniques d'accueil des internes de pharmacie.

Données d'activités :

- la quantité de temps passée par l'interne dans les services cliniques (temps complet, partiel, autres),
- le second service de rattachement en cas de temps partiel (Pharmacie, laboratoire de recherche),
- la présence d'informatisation de la prescription dans les service cliniques,
- le support d'enregistrement des interventions pharmaceutiques (informatique, papier),
- le nom du logiciel informatique ou du support papier lors de l'enregistrement des interventions,
- la mise en place d'indicateurs d'évaluation,
- les missions principales de l'interne dans le service.

Pour le semestre du 1^{er} mai 2008 au 31 octobre 2008, nous avons demandé à chaque représentant s'il existait des projets d'établissement. Enfin, dans la dernière partie, au travers d'une question ouverte, nous avons demandé les éventuelles raisons du non développement de la pharmacie Clinique au sein de leur ville. Les résultats obtenus ont été enregistré dans une base de données Excel en fonction de la zone et de la région de la ville sollicitée.

C. Résultats de l'enquête

1. Taux de participation

Sur 23 CHU contactés, 20 (86,9%) ont répondu entièrement aux questions démographiques et aux questions relatives à l'activité de l'interne dans le service, 3 (13,1%) villes (Amiens, Strasbourg et Marseille) ont répondu partiellement ou pas du tout au questionnaire (Tableau 7).

Tableau 7 : Taux de participation des villes possédant un ou plusieurs CHU et une Faculté de Pharmacie dans les deux zones de l'internat de pharmacie.

Zone	Réponse Totale (n=20)	Réponse partielle (n=2)	Non répondu (n=1)
NORD	8 (40,0%)	1 (4,3%)*	1 (4,3%)***
SUD	12 (60,0%)	1 (4,3%)**	0

* Strasbourg, ** Marseille, *** Amiens

2. Répartition démographique des postes d'internes de pharmacie en service clinique

Tableau 8 : Répartition des ratios (nombre total de postes d'internes de pharmacie en service clinique/nombre total d'internes de pharmacie dans la ville du CHU) en fonction de la zone et du semestre (%).

Zone	mai 07-nov 07	nov 07 - mai 08	mai 08-nov 08	ΔV de mai 07 à nov 08
NORD	15 / 372 (4,0%)	19 / 377 (5,4%)	20 / 374 (5,3%)	+ 32,5%
SUD	43 / 366 (11,7%)	52 / 379 (13,7%)	49 / 357 (13,7%)	+ 17,0%

Pour un nombre d'internes équivalent entre les deux zones, on note que la zone Sud possède en moyenne plus de postes d'IPC que la zone Nord (ratio moyen de 13,0% vs 4,9%). On constate également que le nombre d'IPC a augmenté depuis le semestre de mai 2007 pour chacune des deux zones (32,5% zone Nord vs 17,0% zone Sud) alors que le nombre total d'internes reste relativement constant (Tableau 8).

Tableau 9 : Répartition des ratios (nombre total de postes d'internes de pharmacie en service clinique/nombre total d'internes de pharmacie dans la ville du CHU) en fonction des régions et du semestre (%).

Zone	Région	Nb d'interne en service clinique/ Nb Total de poste (%)			
		mai 2007-nov 2007	nov 2007 - mai 2008	mai 2008-nov 2008	Variation
NORD	Ile-de-France	4 / 226 (1,8%)	6 / 226 (2,7%)	7 / 226 (3,1%)	+75,0%
	Nord Ouest	8 / 82 (9,8%)	10 / 86 (11,6%)	11 / 82 (13,4%)	+ 37,5%
	Nord	3 / 64 (4,7%)	3 / 65 (4,6%)	2 / 66 (3,0%)	- 56,7%
	Ouest	4 / 71 (5,6%)	5 / 69 (7,2%)	6 / 65 (9,2%)	+ 64,3%
SUD	Sud	7 / 102 (6,9%)	9 / 97 (9,3%)	8 / 85 (9,4%)	+ 36,2%
	Sud Ouest	6 / 91 (6,6%)	11 / 103 (10,7%)	11 / 98 (11,2%)	+ 69,7%
	Rhône-Alpes	26 / 102 (25,5%)	27 / 110 (24,5%)	24 / 109 (22,2%)	- 12,9%

Si l'on s'intéresse au profil de chaque région, on constate une inégalité dans la répartition des postes au sein des régions d'une même zone. Cette inégalité varie d'un facteur 1 à 2,7. D'après le tableau 8, on remarque l'existence de trois catégories de développement de la Pharmacie Clinique : une région à fort développement avec un ratio supérieur à 20% (Rhône-Alpes), des régions à développement moyen avec un ratio compris entre 5 et 15% (Nord-Ouest, Ouest, Sud, Sud-Ouest) et des régions à faible développement avec un ratio inférieur à 5% (Paris Ile-de-France et Nord). Il est important de noter que la région Paris Ile-de-France, région avec le plus grand nombre de CHU et d'internes de pharmacie, possède en moyenne, le moins d'internes dans les services cliniques en France.

Après avoir observé une inégalité du nombre de postes en services cliniques entre les deux zones puis entre les régions d'une même zone, on constate que cette inégalité existe aussi entre les différentes villes d'une même région (Tableau 10). Avec une augmentation de 100 à 210% du ratio, certaines villes comme Besançon, Bordeaux et Nantes ont connu un fort développement de la Pharmacie Clinique depuis mai 2007 (Tableau 10). En revanche, au moins 4 régions et 7 villes n'ont pas eu d'IPC et n'ont pas créé de postes depuis mai 2007.

Tableau 10 : Répartition du nombre de postes en service clinique par région, par villes avec CHU et par semestre et évaluation de la répartition entre mai 2007 et novembre 2008 (ΔV).

(NC= Non Communiqué)

Régions	Villes	Nb d'internes poste clinique CHUF			Nb d'internes Total			Pourcentage			ΔV entre mai 07 et nov 08 (%)
		mai 07 nov 07	nov 07 mai 08	mai 08 nov 08	mai 07 nov 07	nov 07 mai 08	mai 08 nov 08	mai 07 nov 07	nov 07 mai 08	mai 08 nov 08	
Île-de-France	Paris	4	6	7	226	226	226	1,8	2,7	3,1	75,0
	Nancy	4	4	4	22	23	22	18,2	17,4	18,2	0,0
Nord-Est	Besançon	1	2	3	15	15	15	6,7	13,3	20,0	200,0
	Dijon	0	0	0	10	10	10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Reims	0	0	0	15	15	15	0,0	0,0	0,0	0,0
	Strasbourg	3	4	4	20	23	20	15,0	17,4	20,0	33,3
Nord	Amiens	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Caen	3	2	2	17	17	17	17,6	11,8	11,8	-33,3
	Lille	0	0	0	36	36	36	0,0	0,0	0,0	0,0
	Rouen	0	1	0	11	12	13	0,0	8,3	0,0	0,0
Ouest	Angers	0	0	0	10	9	9	0,0	0,0	0,0	0,0
	Poitiers	0	0	0	12	10	8	0,0	0,0	0,0	0,0
	Tours	2	2	2	18	19	16	11,1	10,5	12,5	12,5
	Rennes	1	1	2	14	14	15	7,1	7,1	13,3	86,7
	Nantes	1	2	2	17	17	17	5,9	11,8	11,8	100,0
Sud	Marseille	NC	NC	NC	53	53	46	NC	NC	NC	NC
	Montpellier	7	9	8	49	44	39	14,3	20,5	20,5	43,6
Sud-Ouest	Bordeaux	1	3	3	31	34	30	3,2	8,8	10,0	210,0
	Toulouse	5	8	8	34	42	40	14,7	19,0	20,0	36,0
	Limoges	0	0	0	15	15	14	0,0	0,0	0,0	0,0
	Clermont	0	0	0	11	12	14	0,0	0,0	0,0	0,0
Rhône-Alpes	Lyon	13	14	13	72	80	79	18,1	17,5	16,5	-8,9
	Grenoble	13	13	11	30	30	30	43,3	43,3	36,7	-15,4

3. Typologie des postes

a. Les services cliniques d'accueil

Depuis un an et demi, les unités de soins où sont présents les internes de pharmacie sont nombreuses et variées. Au moins 20 spécialités médicales différentes accueillent des internes de pharmacie dans les centres hospitaliers des villes universitaires de France, avec en moyenne un interne de pharmacie par service (Tableau 11).

Depuis mai 2007, les services les plus fréquemment représentés sont l'hématologie et la gériatrie (Tableau 11). On note également une très nette augmentation de 40% du nombre total de postes de Pharmacie Clinique entre mai 2007 et mai 2008 et de 35% entre mai 2007 et novembre 2008. Des services tels que la rhumatologie, la psychiatrie, la médecine interne, la gériatrie ou bien l'hématologie accueillent de plus en plus les internes de pharmacie depuis mai 2007.

Tableau 11 : Identification nationale des services cliniques accueillant les internes de pharmacie du 1^{er} mai 2007 au 31 octobre 2008.

Service	Zone Nord et Sud		
	mai 2007- nov 2007 (n=60)	nov 2007- mai 2008 (n=84)	mai 2008 -nov 2008 (n=81)
Réanimation	3 (5,0%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)
Hématologie	8 (13,3%)	9 (10,7%)	12 (14,8%)
Pneumologie	4 (6,7%)	4 (4,8%)	4 (4,9%)
Gériatrie	7 (11,7%)	12 (14,3%)	12 (14,8%)
Cancérologie	3 (5,0%)	4 (4,8%)	5 (6,2%)
Maladies infectieuses	5 (8,3%)	7 (7,4%)	6 (7,4%)
Cardiologie	2 (3,3%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)
Diabétologie	1 (1,7%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)
Pédiatrie	3 (5,0%)	4 (4,8%)	2 (2,5%)
Médecine interne	2 (3,3%)	6 (7,1%)	5 (6,2%)
Néphrologie	3 (5,0%)	4 (4,8%)	4 (4,9%)
Médecine nucléaire	1 (1,7%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Gastrologie (pédiatrique...)	3 (5,0%)	4 (4,8%)	3 (3,7%)
Neurologie	2 (3,3)	5 (6,0%)	3 (3,7%)
Psychiatrie	0	1 (1,2%)	2 (2,5%)
Chirurgie (orthopédique...)	4 (6,7%)	6 (7,4%)	6 (7,4%)
Rhumatologie	3 (5,0%)	1 (1,2%)	4 (4,9%)
Soins de suite et réadaptation	1 (1,7%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
ORL	1 (1,7%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Maladies métaboliques	1 (1,7%)	1 (1,2%)	0
Dermatologie	0	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Non déterminée	3 (5,0%)	3 (3,7%)	3 (3,7%)

Si l'on s'intéresse à la répartition des services au sein des régions de chaque zone, on observe que le nombre d'internes en service d'hématologie prédomine au sein des deux zones. En revanche, on observe plus d'internes de pharmacie en service de gériatrie dans la zone Sud que dans la zone Nord (Tableau 12).

Tableau 12 : Identification des services cliniques accueillant les internes de pharmacie par zone du 1er mai 2007 à 31 octobre 2008.

Service	Nord				Sud			
	Mai 07 nov 07	nov 07 mai 08	mai 08 nov 08	mai 07 nov 07	nov 07 mai 08	mai 08 nov 08		
Réanimation	0	0	0	3 (6,7)	3 (4,7)	2 (3,3)		
Hématologie	5 (26,3)	3 (15,0)	5 (25,0)	3 (6,7)	6 (9,4)	7 (11,5)		
Pneumologie	2 (10,5)	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (4,4)	3 (4,7)	3 (4,9)		
Gériatrie	0	1 (5,0)	1 (5,0)	7 (15,6)	11 (17,2)	11 (18,0)		
Cancérologie	1 (5,3)	2 (10,0)	3 (15,0)	2 (4,4)	2 (3,1)	2 (3,3)		
Maladies infectieuses	1 (5,3)	1 (5,0)	2 (10,0)	4 (8,9)	6 (9,4)	4 (6,6)		
Cardiologie	0	1 (5,0)	0	2 (4,4)	2 (3,1)	2 (3,3)		
Diabétologie	0	1 (5,0)	0	1 (2,2)	2 (3,1)	2 (3,3)		
Pédiatrie	1 (5,3)	2 (10,0)	1 (5,0)	2 (4,4)	2 (3,1)	1 (1,6)		
Médecine interne	1 (5,3)	1 (5,0)	0	1 (2,2)	5 (7,8)	5 (8,2)		
Néphrologie	1 (5,3)	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (4,4)	3 (4,7)	3 (4,9)		
Médecine nucléaire	1 (5,3)	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0	0		
Gastrologie pédiatrique	0	1 (5,0)	0	3 (6,7)	3 (4,7)	3 (4,9)		
Neurologie	1 (5,3)	3 (15,0)	1 (5,0)	1 (2,2)	2 (3,1)	2 (3,3)		
Psychiatrie	0	0	2 (10,0)	0	1 (1,6)	0		
Chirurgie orthopédique	0	1 (5,0)	1 (5,0)	4 (8,9)	5 (7,8)	5 (8,2)		
Rhumatologie	1 (5,3)	0	1 (5,0)	2 (4,4)	1 (1,6)	3 (4,9)		
Soins de suite et réadaptation	0	0	0	1 (2,2)	1 (1,6)	1 (1,6)		
ORL	0	0	0	1 (2,2)	1 (1,6)	1 (1,6)		
Maladies métaboliques	0	0	0	1 (2,2)	1 (1,6)	0		
Dermatologie	0	0	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)		
Non déterminée	0	0	0	3 (6,7)	3 (4,7)	3 (4,9)		
Total	15	20	20	45	64	61		

Les internes de pharmacie peuvent être présents dans un seul service ou passer dans plusieurs services à la fois. Le tableau 13 montre que plus de 88% des internes en service clinique sont présents dans un seul service. On observe également que la zone Sud est la seule à avoir un interne qui passe dans plusieurs services cliniques.

Tableau 13 : Nombre de services clinique d'accueil pour un interne de pharmacie (%).

Zone	mai 2007-nov 2007 (n=58)		nov 2007-mai 2008 (n=71)		mai 2008-nov 2008 (n=69)	
	Nord	Sud	Nord	Sud	Nord	Sud
Multi services (>2)	0	5 (8,6)	1 (1,4)	7 (9,9)	0	8 (11,6)
Un seul service	15 (25,9)	38 (65,5)	18 (25,3)	45 (63,4)	20 (29,0)	41 (59,4)

b. Quantité de temps passé au sein du ou des services cliniques

En moyenne 50% des internes sont employés à mi-temps dans les services cliniques et 50% sont à temps complets (Tableau 14). Concernant les internes à mi-temps, 96% des internes passent leur autre partie de leur temps dans le service de la pharmacie, et 4% en laboratoires de recherche ou en URC.

Tableau 14 : Quantité de temps passé dans le service clinique par nombre d'internes (%).

Zone Nord et Sud	mai 2007-nov 2007 (n=58)	nov 2007-mai 2008 (n=71)	mai 2008-nov 2008 (n=69)
Nb de temps partiel	28 (48,3)	36 (50,7)	38 (55,1)
Nb de temps 1/4	0	1 (1,4)	31 (44,9)
Nb de temps complet	30 (51,7)	34 (47,9)	0

c. Informatisation de la prescription

En moyenne 40% des services cliniques qui accueillent des IPC possèdent une prescription informatique (Tableau 15). Ce résultat indique que plus de la moitié des services n'ont pas encore informatisée leur prescription et que celle-ci se fait toujours sur support papier.

Tableau 15 : Services possédant une prescription informatique ou non (%).

	Nord et Sud		
	mai 2007-nov 2007	nov 2007-mai 2008	mai 2008-nov 2008
Prescription informatique	26 (40,6)	34 (40,5)	29 (35,8)
Absence	38 (59,4)	50 (59,5)	52 (64,2)
Nb Total de services	64	84	81
Nb Total d'internes en service clinique	58	71	69

d. Projet d'établissement en 2008

Depuis mai 2008, 13 (57%) CHU sur 23 ont des projets d'établissement de Pharmacie Clinique en cours (Figure 6).

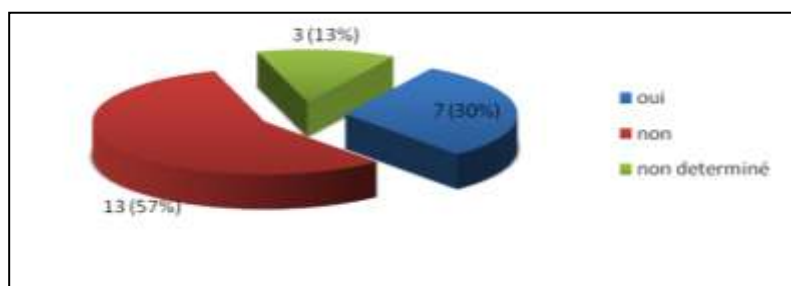


Figure 6 : Villes avec un projet d'établissement concernant la Pharmacie Clinique au 1^{er} mai 2008.

e. Mode d'enregistrement des interventions pharmaceutiques

Avec environ 55%, l'informatique reste le moyen le plus fréquemment utilisée pour relever et analyser les interventions (Tableau 16).

Tableau 16 : Mode d'enregistrement des interventions pharmaceutiques au cours des trois semestres en France.

Support	Nord et Sud		
	mai 07-nov 07 (n=58)	nov 07-mai 08 (n=70)	mai 08-nov 08 (n=73)
Papier	11 (19,0%)	18 (24,7%)	19 (26,0%)
Informatique	32 (55,2%)	39 (50,7%)	40 (54,8%)
Aucun	12 (20,6%)	13 (16,4%)	10 (13,7%)
Non-communicé	3 (5,2%)	4 (8,2%)	4 (5,5%)

Dix types de logiciels différents permettant le recueil des interventions pharmaceutiques ont été dénombrés au cours de cette étude (Tableau 17). Dans la zone Sud, "Cristal net" est le logiciel le plus utilisé. Ce sont les CHU des villes de Lyon et de Grenoble (région Rhône-Alpes) où la Pharmacie Clinique y est très développée qui utilisent à eux seuls le logiciel Cristal net. Dans la zone Nord, ce sont plutôt les logiciels "Image Pharma" et "Act'IP SFPC" qui sont majoritairement utilisés.

Tableau 17 : Logiciels informatiques utilisés pour l'enregistrement des interventions pharmaceutiques par zone et par semestre.

Logiciel	Nord			Sud		
	mai 07 nov 07 n=3	nov 07 mai 08 n=4	mai 08 nov 08 n=10	mai 07 nov 07 n=29	nov 07 mai 08 n=33	mai 08 nov 08 n=30
Image Pharma	1	3	3	0	0	0
Act'IP SFPC	1	0	4	1	1	1
PHEDRA	0	1	1	0	0	0
Genois	0	0	2	1	1	1
Pharma	0	0	0	0	1	1
Cristal net	0	0	0	22	23	21
tableau Excel	0	0	0	1	3	2
Dxcare	1	0	0	0	0	0
Actipidos	0	0	0	2	2	2
Disporao	0	0	0	2	2	2

4. Missions des internes de pharmacie dans les services cliniques

Les missions des internes de pharmacie sont nombreuses et variées. Elles seront décrites ultérieurement dans le chapitre des missions.

D. Discussion

Cette enquête a permis de mettre en évidence des différences importantes dans la pratique de la Pharmacie Clinique en unités de soins dans les 23 CHUF de France. Ces différences touchent à la fois la répartition géographique des postes d'internes de pharmacie en services cliniques et les pratiques dans les services.

Géographiquement, cette différence de répartition s'observe tout d'abord à l'échelle nationale entre les deux zones (Nord et Sud) mais également entre régions d'une même zone et entre CHUF d'une même région. Entre les deux zones et pour un nombre total d'internes de pharmacie équivalent, les ratios (nombre d'internes en service clinique/nombre d'internes total) entre ces deux zones varient d'un facteur 2,5 à 2,9 selon les semestres. Dans la zone Sud, l'emploi d'IPC et l'exercice de la Pharmacie Clinique y est significativement plus important. Cependant, entre mai 2007 et novembre 2008, la zone Nord est celle qui a augmentée le plus son effectif d'IPC. Cette augmentation est environ de 2 fois supérieure à celle de la région Sud (32,5% vs 17%) et est survenue entre les deux semestres consécutifs de mai 2007/novembre 2007 et novembre 2007/mai 2008. Cette hausse s'est par la suite stabilisée.

Cette différence de répartition s'observe également au sein d'une même zone. Dans deux régions (Ile-de-France et Nord) sur les trois de la zone Nord, le nombre d'IPC est resté inférieur à 5%. Pour la région restante (Nord Ouest), ce taux a fluctué entre environ 10 et 13%. Parmi ces trois régions, deux d'entre elles (Ile-de-France et Nord Ouest) ont vu leur ratio d'IPC augmenter alors que ce nombre a chuté de 50% dans la région Nord. La région Nord est l'une des régions qui compte l'un des plus faibles ratios d'IPC de France et n'est actuellement pas dans une dynamique de développement de la Pharmacie Clinique. Quand à la région Ile-de-France, avec ces nombreux grands Hôpitaux, elle est celle qui possède le plus faible ratio depuis mai 2007. Il est surprenant que la première région de France en nombre total d'internes de pharmacie (226 internes en moyenne soit environ 35% du nombre total d'internes de pharmacie en France) n'est qu'environ 2,5% d'IPC. A l'inverse des villes comme Lyon ou Grenoble, avec 3 à 7 fois moins d'Internes, ont des ratios 10 à 24 fois supérieurs à Paris Ile de France. La Pharmacie Clinique y est très développée et cela depuis de nombreuses années. Ce développement visant à réduire la iatrogénie et les surcoûts associés résulte d'une politique d'établissement issue de l'engagement des pharmaciens, de la demande des médecins et des internes de pharmacie.

Cette différence de répartition touche également les CHUF d'une même région. On note que certains CHUF n'ont jamais eu de poste d'IPC depuis mai 2007. C'est le cas d'au moins 8 CHUF (34,8%) parmi les 23 interrogés. 50% de ces CHUF appartiennent à la zone

Nord, et 50% à la zone Sud. Même si la zone Sud possède plus d'IPC que la zone Nord, elle n'en est pas moins dépourvue de CHUF sans IPC comme la zone Nord. Ce phénomène s'observe à l'échelle nationale. On a remarqué que les CHUF de plus de 20 internes de pharmacie sont ceux qui possèdent au moins quatre postes d'IPC. Au cours des trois semestres, seules trois CHUF (Besançon, Bordeaux et Nantes) en France, ont connu une augmentation de plus de 100% de leur ratio d'IPC. Trois villes ont vu ce ratio baisser faiblement (de -33% à -9%). Cette diminution a été causée par la suppression d'un ou deux postes IPC. L'absence de poste de Pharmacie Clinique dans 7 villes de France résulte peut être d'une absence de développement de la Pharmacie Clinique. Cette discipline ne ferait pas partie des missions prioritaires de la PUI. Quant à la baisse de certains ratios, il est possible que les postes de Pharmacie Clinique n'est pas été pourvus par les internes ou qu'ils aient été fermés aux dépens d'ouverture de poste de PUI.

Lors de cette étude, nous avons constaté qu'au moins 20 spécialités médicales différentes accueillaient des internes de pharmacie. Pour la plupart de ces spécialités, les patients sont poly-médicalisés ou possèdent de nombreux antécédents médicaux (insuffisance rénale, sonde de gastrostomie, coma, cancer, etc.) qui sont autant de facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse nécessitant l'expertise d'un pharmacien. Ce serait notamment le cas en gériatrie, en psychiatrie, en pédiatrie, en onco-hématologie ou en réanimation. Certaines de ces spécialités accueillent de nombreux IPC comme la gériatrie ou l'hématologie. En revanche, on observe un faible nombre d'IPC dans les spécialités comme la pédiatrie, la psychiatrie et la réanimation. La réanimation est un des services où le risque d'infections nosocomiales est le plus fort (patient alité, coma, nombreuses voies de perfusion, sondes). Tous ces facteurs associés augmentent significativement le risque de iatrogénie et pourtant peu d'IPC sont présents dans ce type de service. Certains services cliniques dont les services de Pharmacie Clinique pourraient permettre une meilleure prise en charge thérapeutique des patients sont dépourvus de postes IPC. Quels critères sont utilisés pour choisir les services cliniques qui accueilleront les IPC ? Nous n'avons pas pu les déterminer au cours de cette étude.

50% des IPC ont été employés à plein temps et 50% à mi-temps. Pour ces derniers, plus de 95% d'entre eux étaient rattachés à la PUI de l'établissement. Actuellement en France, il existe trois agréments différents pour les stages : stage clinique, stage PHC, stage PIBM. L'agrément de ces stages qu'ils soient à temps plein ou à mi temps n'a pu être déterminé. Nous ne connaissons pas la proportion de stages réellement étiquetés "*stage clinique*". Il est fort probable qu'une majorité de ces stages soient étiquetés PHC surtout si 50% des IPC sont rattachés à la PUI. De plus les internes préfèrent que ces stages soient étiqueter PHC car cet agrément est un avantage au concours de Praticien Hospitalier et

permet à l'interne de bénéficier de plus de points au concours par rapport à un poste non PIBM.

Enfin, cette étude a également montré des inégalités dans le recueil des interventions pharmaceutiques. Plus de la moitié des services cliniques qui ont accueilli les IPC ne possédaient pas de prescriptions informatiques. L'un des objectifs de la prescription informatique est de sécuriser cette prescription et d'éviter tout type d'erreurs qui seraient responsables de iatrogénie médicamenteuse. L'absence de prescription informatique biaise-t-elle l'analyse des prescriptions et l'identification d'éventuelles erreurs médicamenteuses ? Il serait également intéressant de comparer le nombre d'erreurs relevées en l'absence et en présence de prescriptions informatisées afin de définir le rôle et l'importance de l'interne dans le recueil des erreurs. L'informatisation ne doit pas servir de prétexte pour une éventuelle suppression des postes d'IPC dans les services cliniques. Dans cette étude 10 logiciels différents ont été répertoriés pour l'enregistrement des interventions pharmaceutiques dans les CHUF. *Cristal net* reste l'outil le plus utilisé en France mais son utilisation est limitée à la région Rhône Alpes. C'est dans cette région que les pratiques de Pharmacie Clinique y sont les plus développées. *Cristal net* est-il donc l'outil informatique le plus adapté à la pratique de la Pharmacie Clinique ? La SFPC a mis à disposition des pharmaciens, des outils de recueil d'interventions standardisés (grilles d'indicateurs d'activité) mais ces outils sont très peu utilisés par les PUI des CHUF.

En matière de développement de la Pharmacie Clinique le CHU de Grenoble est premier CHU de France. Si cette ville est si en avance que cela par rapport aux autres villes, c'est que Grenoble a démontré qu'il existait un impact positif de l'emploi de pharmaciens cliniciens et le CHU et la Faculté l'ont reconnu. Quelles peuvent être les raisons de ce frein au développement de la Pharmacie Clinique dans les CHUF de France ? Parmi les 23 villes participant à l'enquête, 15 ont répondu à la question ouverte de la partie 3 du questionnaire et Grenoble est la seule de ces 15 villes qui juge ne pas avoir de problème de développement de la Pharmacie Clinique. Alors pourquoi les autres villes de France dépourvues de tout poste ne prennent-elles pas exemple sur les pratiques Grenobloises ? Les réponses données à la question ouverte par les 14 autres villes nous amènent aux hypothèses suivantes, dont les plus fréquemment évoquées sont : une réticence des chefs de service de la pharmacie et des services de soins, un nombre d'internes de pharmacie limité, un manque de formation universitaire, une absence d'encadrement des pharmaciens (manque de temps, nombre de pharmaciens insuffisants) ou encore une politique d'établissement due à un manque de preuves quant à la valeur ajoutée du pharmacien en service clinique (Tableau 18).

Tableau 18 : Réponses émises par les villes ayant répondues à la question : à votre avis quels sont les raisons au non développement de la Pharmacie Clinique dans votre ville?

Arguments	Nombre de réponses par ville
Réticence du chef de service, des pharmaciens volonté de les garder à la pharmacie (validation, analyse...)	7 (46,7%)
Nombre d'internes limités	7 (46,7%)
Manque de temps pour les internes	1 (6,7%)
Réticence service clinique	6 (40,0%)
Manque de formation universitaire	6 (40,0%)
Politique d'établissement absence de preuves sur bénéfiques, valeurs ajoutées pharmacien	6 (40,0%)
Manque de budget	3 (20,0%)
Absence de politique hospitalo-universitaire	1 (6,7%)
Encadrement pharmacien insuffisant (nombre de pharmacien, temps)	6 (40,0%)
Augmentation et diversification des activités de PIU (Dispositif médical, hygiène, pharmacovigilance)	1 (6,7%)
Manque d'implication des internes	2 (13,3%)
Absence de problème	1 (6,7%)

Une des limites de cette enquête est le remplissage de certaines des données par les représentants des syndicats de chaque ville. Le recueil des données de trois semestres d'internat a débuté en avril 2008 (fin du second semestre) et s'est achevé en juin 2008 (début du troisième semestre). En général, les membres des syndicats sont élus pour une durée de deux semestres (un an), renouvelable quatre fois. Par conséquent, pour un des semestres de l'étude, il est possible que les données remplies aient été moins précises que pour les deux autres semestres du fait d'un éventuel changement de représentant et d'un éventuel "parti pris" sur l'implication des internes. Cependant pour certaines données manquantes comme le nombre d'internes total dans la ville du CHUF, les responsables de cette enquête se sont adressés directement aux différentes Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) et aux affaires médicales des CHU.

E. Conclusion

Cette enquête nous a permis d'observer et de comparer les pratiques de la Pharmacie Clinique par les internes entre les différents CHUF de France sur une courte période de un an et demi. Cependant, nous ne possédons pas d'informations antérieures concrètes sur ces pratiques à l'échelle nationale. Il est donc très difficile de préciser la vitesse de développement de la Pharmacie Clinique en milieu hospitalier, mais une analyse précise de ces pratiques sur un plus long terme pourrait nous l'indiquer. La diversité des

spécialités accueillant les internes de pharmacie montre que la Pharmacie Clinique peut s'exercer dans tous les types de services cliniques. Les missions effectuées dans ces services sont à adapter en fonction des pratiques de l'établissement, des différents professionnels de santé et de l'interne de pharmacie lui-même. L'augmentation significative du nombre d'internes de pharmacie en services cliniques depuis un an et demi montre que les internes sont demandeurs de stages cliniques. Malheureusement, de nombreux établissements font encore le choix de ne pas avoir de postes de Pharmacie Clinique en unités de soins en France. Nous n'avons pas pu obtenir d'explications sur le sujet de la part des ces établissements, mais nous supposons que l'absence de priorité de développement de la Pharmacie Clinique en est la raison principale.

I. LES MISSIONS

A. Missions théoriques

Lorsqu'il est délocalisé de la PUI, le pharmacien est intégré de l'équipe médicale et soignante. Sa position se situe entre le corps médical établissant le diagnostic et définissant la stratégie thérapeutique et le corps soignant (infirmiers et aide soignants) dispensant les soins au malade. Une de ces principales fonctions est l'optimisation thérapeutique et la prévention des pathologies iatrogènes médicamenteuses. Ceci passe par le contrôle de la qualité de la prescription, la prise en compte de l'historique médicamenteux du patient, la gestion et la dispensation des médicaments (équivalences thérapeutiques, génériques), le contrôle du sort du médicament après administration. Ses compétences pharmaceutiques doivent prévenir et permettre de détecter les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Il doit évaluer les stratégies médicamenteuses en fonction des rapports coût/efficacité et bénéfice/risque en collaboration avec le médecin. L'ensemble de ces fonctions doit permettre de rendre « un avis pharmaceutique » qu'il soit verbale ou écrit. Le pharmacien doit avoir une activité de conseils auprès de l'équipe médicale d'une part et auprès du patient d'autre part afin d'améliorer sa qualité de vie.

Sa présence au sein de l'équipe médicale permet de créer un lien étroit entre l'équipe médicale du service clinique et le personnel de la pharmacie (pharmaciens et préparateurs). Ce lien a pour but d'améliorer la communication et le relais d'informations thérapeutiques entre ces deux unités fonctionnelles. La présence d'un pharmacien dans une équipe de soins doit permettre d'apporter un bénéfice clinique pour le patient mais aussi économique pour l'établissement dont il dépend.

Le champ d'activité de la Pharmacie Clinique recouvre de nombreux domaines :

1. l'utilisation sûre, efficace et rationnelle des produits de santé,
2. l'optimisation des traitements des patients au travers du développement d'outils de prescription et d'administration, de techniques de préparation et de dispensation des produits de santé, de méthodes d'assurance-qualité et enfin au développement de conseils patients améliorant l'observance,
3. l'évaluation clinique et/ou économique des stratégies thérapeutiques,

4. la prévention de l'iatrogénie. Les pathologies iatrogènes représentent 8 à 12 % des hospitalisations et sont responsables de décès ou d'incapacité majeures. Elles peuvent être la cause de surdosage, contre-indications, erreurs d'administration ou d'antagonismes,
5. le développement des vigilances sanitaires au travers d'organismes (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, centres de pharmacovigilance),
6. l'information scientifique sur les produits de santé des autres professionnels de santé.

B. Missions constatées par les internes de pharmacie Français

Les activités des internes de pharmacie en poste dans les différentes unités de soins ont été répertoriées depuis mai 2007. Tout comme la répartition géographique des internes de pharmacie clinique, on observe une différence dans les missions pharmaceutiques réalisées au sein des unités de soins. Ces missions d'IPC sont nombreuses et variées. Environ une trentaine de missions différentes ont été répertoriées. Certaines d'entre elles sont plus fréquemment exercées que d'autres. C'est le cas de la participation aux visites médicales (67,6%), de la participation aux réunions de services et réunions pluridisciplinaires (50,2%), de l'analyse de prescriptions (45,9%), de la gestion et la dispensation des médicaments (44%), de la validation de prescriptions (36,4%), de l'aide à la prescription (33,8%), ou encore de l'encadrement du personnel (29,9%). C'est essentiellement un encadrement des externes de pharmacie (Tableau 19).

De manière moins fréquente, l'interne de pharmacie intervient ensuite sur l'historique médicamenteux, dans l'éducation thérapeutique du patient et dans l'élaboration de projet de recherche clinique. Il faut noter que la recherche de l'historique médicamenteux et le conseil-éducation thérapeutique ne font pas partie des missions les plus fréquemment exercées. Pourtant, le conseil au patient est une activité principale d'un pharmacien, qu'il soit officinal ou hospitalier. En officine, le conseil peut être donné par les préparateurs en pharmacie ou par les pharmaciens. En services cliniques, le nombre d'intervenants est plus important. Médecins, internes de médecine, infirmiers peuvent donner des conseils thérapeutiques. Le pharmacien n'est plus le seul professionnel de santé à éduquer le patient. Cela peut expliquer que le conseil thérapeutique ne soit pas une des principales activités de l'interne de Pharmacie Clinique.

Moins de 10% des IPC rédigent des avis pharmaceutiques dans une partie pharmacie du dossier médical patient (Tableau 19). Plus de 90% des autres internes émettent donc leur avis verbalement. Cet avis est absent du dossier médical patient. Il n'est enregistré que dans le logiciel d'analyses des interventions de la PUI. Cela implique que les prescripteurs n'ont pas accès aux avis pharmaceutiques donnés au cours des hospitalisations précédentes. Le risque d'erreur de prescription en est donc augmenté. La rédaction d'avis pharmaceutiques dans le dossier patient peut avoir une valeur bénéfique pour le prescripteur. Elle permet un gain de temps dans la recherche d'informations sur la thérapeutique du patient et permet d'éviter de reproduire des erreurs thérapeutiques. Cependant, tous les prescripteurs n'adhèrent pas au concept d'avis pharmaceutique écrit.

L'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) représente environ de 10% des interventions pharmaceutiques. D'après le tableau 19, l'interne de pharmacie intervient auprès des prescripteurs (historique médicamenteux, adaptation posologique, information thérapeutique), du personnel soignant (amélioration des bonnes pratiques des infirmières), du patient (surveillance et éducation thérapeutique), des étudiants (encadrement, formation) et des pharmaciens (liaison avec pharmaciens d'officine, validation pharmaceutique auprès des pharmaciens hospitaliers). Dans cette étude, les méthodes d'évaluation n'ont pas été documentées.

90% des IPC n'évaluent pas les pratiques professionnelles de ces professionnels de santé et surtout celles des médecins. Les EPP sont des évaluations qui entrent dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. Depuis la Loi du 13 août 2004, les EPP sont obligatoires pour les médecins quelque soit leur mode d'exercice. L'EPP a pour but l'amélioration continue de la qualité des soins et du service rendu aux patients et aux professionnels de santé. Elle vise à promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et de la prévention et plus généralement la santé publique, dans le respect des règles déontologiques. Elle consiste en l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de Santé et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques (Article D.4133-0-1). Cette loi concerne les pratiques médicales uniquement. Aucun article du texte de Loi décrit et définit le rôle du pharmacien hospitalier dans l'évaluation des EPP. Ce qui amène à se demander si ces évaluations réalisées les pharmaciens ont une valeur.

Tableau 19 : Activités des internes de pharmacie dans les services cliniques en France pendant trois semestres consécutifs.

Nombre de postes en service clinique	Zone Nord - Sud					
	mai 08 - nov 08		nov 07 - mai 08		mai 07 - nov 07	
	69	%	71	%	58	%
GESTION						
Planning	3	4,3	3	4,2	2	3,4
Stock et dispensation	32	46,4	31	43,7	28	48,3
Projet thérapeutique	6	8,7	7	9,9	7	12,1
Essais cliniques	4	5,8	2	2,8	0	0,0
Médicaments ATU	8	11,6	6	8,5	3	5,2
PRESCRIPTION						
Aide à la prescription	23	33,3	25	35,2	22	37,9
Aide à l'utilisation de logiciel de prescription	4	5,8	4	5,6	2	3,4
Historique médicamenteux	19	27,5	17	23,9	14	24,1
Analyse de prescription	32	46,4	33	46,5	30	51,7
Equivalence	12	17,4	9	12,7	8	13,8
Adaptation de posologie	6	8,7	7	9,9	7	12,1
Surveillance biologique	6	8,7	7	9,9	6	10,3
Validation pharmaceutique	24	34,8	25	35,2	18	31,0
Suivi thérapeutique à domicile	4	5,8	4	5,6	3	5,2
Pharmacovigilance	6	8,7	5	7,0	4	6,9
ACTIVITE MEDICALE						
Participation aux visites médicales	51	73,9	49	69,0	40	69,0
Participation aux staffs et réunions pluridisciplinaires	37	53,6	37	52,1	30	51,7
Travail de recherche clinique	19	27,5	24	33,8	14	24,1
Présentation d'exposés	13	18,8	13	18,3	12	20,7
Participations aux consultations	8	11,6	8	11,3	8	13,8
AUTRES						
Informations thérapeutiques	10	14,5	12	16,9	8	13,8
Recherche biblio	13	18,8	11	15,5	5	8,6
Rédaction dossier pharmacien	7	10,1	4	5,6	5	8,6
Education patient	19	27,5	19	26,8	15	25,9
Interface service officine	4	5,8	4	5,6	3	5,2
EPP	7	10,1	7	9,9	6	10,3
Amélioration bonnes pratiques infirmières	14	20,3	15	21,2	11	19,0
Encadrement du personnel	21	30,4	22	31,0	19	32,8
Hygiène	2	2,9	2	2,8	3	5,2

Cette étude a montré l'existence de fortes inégalités dans les missions attribuées à l'interne de Pharmacie Clinique. Les méthodes de prise en charge des patients (thérapeutique, surveillance) sont fonction de la spécialité mais également des prescripteurs. Ainsi, pour pouvoir collaborer de manière optimale avec les médecins et les infirmières, l'interne de pharmacie clinique doit s'adapter à leurs pratiques, à leurs décisions mais également au fonctionnement du service clinique. Il aurait été intéressant de comparer ces pratiques entre même spécialité médicale.

Cette enquête, à la fois rétrospective et prospective, a été menée sur 3 semestres consécutifs. Un recueil de ces informations au cours des semestres futurs serait intéressant et permettrait de suivre l'évolution de ces pratiques surtout dans les CHUF dépourvus actuellement d'internes de Pharmacie Clinique.

Au CHUF de Nantes, la Pharmacie Clinique existe au moins depuis novembre 2004, avec un seul poste d'interne de pharmacie en service de cancérologie au CHU Laennec. Mais suite une décision du chef de service de la PUI du CHU de Nantes, ce postes à été définitivement fermé. Ce n'est qu'en mai 2007, que Nantes et plus particulièrement au Centre de Lutte Contre le Cancer a pu retrouver un poste de pharmacien en service clinique. Nantes possède actuellement deux postes en services cliniques (gériatrie et cancérologie).

Après avoir décrit les missions théoriques et observées en France d'un pharmacien en services cliniques, le chapitre suivant exposera les missions d'un interne de pharmacie en service de cancérologie dans deux établissements différents à Nantes (un CHU et un Centre de Lutte Contre le Cancer) en termes de taille, de fonctionnement interne et des pratiques médicales.

C. Missions constatées au cours de deux expériences professionnelles pendant l'internat de pharmacie

3. Introduction

Au cours de l'internat de pharmacie, j'ai pu effectuer deux stages en service clinique de cancérologie dans la ville de Nantes. Le premier stage, situé au CHU Laennec a été réalisé lors du 1^{er} semestre d'internat, plus exactement de novembre 2004 à mai 2005. Le second stage, situé au Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes à été réalisé lors du 6^{ème} semestre, de mai 2007 à novembre 2007, soit deux ans et demi après le premier stage.

Le Centre Hospitalier Universitaire Laennec est un établissement public accueillant des spécialités comme la cancérologie, la cardiologie, la neurologie et la pneumologie. Le Centre René GAUDUCHEAU (Centre de Lutte Contre le Cancer Nantes-Atlantique) est un établissement privé, spécialisé en cancérologie qui participe au service public hospitalier. Ces deux établissements ont pour missions : le soin, la recherche et l'enseignement.

4. Description des deux stages cliniques

a. Temps passé dans le service de cancérologie

L'interne de pharmacie était respectivement employé dans un service clinique de cancérologie à temps plein au CHU et à 50% au CLCC. Pour ce dernier, les autres 50% du temps étaient passés à la PUI (Unité de reconstitution des Chimiothérapies ou URC, dispensation médicaments, gestion stock prothèses mammaires, ATU, essais cliniques, dispositifs médicaux). L'activité à plein temps dans le service de cancérologie du CHU Laennec avait été définie par le chef de service de la PUI et de l'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies (URC) du CHU Hôtel Dieu et CHU Laennec en accord avec les médecins. Au sein du département d'oncologie médicale du CHU, l'interne en pharmacie devait participer activement à l'optimisation du circuit du médicament et de la chimiothérapie. Le but pour l'interne était d'acquérir une expérience dans le domaine de la cancérologie et de servir d'interface entre la PUI et les prescripteurs. Cette interface a été d'abord réalisée avec l'URC et avec l'unité de dispensation des médicaments, située au sein de la PUI du CHU Laennec. Suite à regroupement de l'URC de la PUI de Laennec vers l'URC du CHU l'Hôtel Dieu, cette interface s'est faite avec le CHU Hôtel Dieu pour l'activité des chimiothérapies et avec la PUI du CHU Laennec pour les autres thérapeutiques. Quant au CLCC, l'activité à mi-temps de l'interne dans le service clinique, avait été définie par le chef de service de la PUI et approuvée par les médecins du service.

b. Caractéristiques des deux services cliniques de cancérologie

Tableau 20 : Caractéristiques des services cliniques de cancérologie d'accueil de l'interne de pharmacie

Caractéristiques service	CHU Laennec	CLCC Nantes
Nombre de prescripteurs	2 à 3 (un médecin chef de service, un médecin chef de clinique et 1 interne de médecine)	2 à 3 (deux médecins et 1 interne de médecine)
Étudiants	2 à 4 externes de médecine	2 à 4 externes de médecine
Équipe soignante	13 infirmières (4 infirmières à chaque service) 14 aides-soignantes 1 cadre infirmière	13 infirmières (4 à 5 infirmières à chaque service), 14 aides-soignantes, 1 cadre infirmière
Nombre de lits	8 lits pour le secteur d'hôpital de jour 10 lits pour le secteur d'hôpital de semaine	12 lits pour le secteur d'hôpital de semaine 18 lits pour le secteur d'hôpital conventionnel

On constate que le nombre de professionnels de santé présents dans chacun des deux services cliniques de cancérologie était identique bien que le nombre de lits par service au CLCC était 1,7 supérieur au CHU (Tableau 20). L'interne de pharmacie devait donc s'occuper de plus de patients avec deux fois moins de temps au CLCC par rapport au CHU. Il était donc plus difficile de voir l'ensemble des patients et de réaliser l'ensemble des missions de Pharmacie Clinique au CLCC. L'interne de pharmacie voyait quotidiennement tous les patients du service de cancérologie du CHU Laennec alors qu'au CLCC, il devait répartir les visites de secteur en fonction du nombre d'hospitalisations. Par exemple, l'interne de pharmacie participait à la visite des patients de l'hôpital de semaine en début et en milieu de semaine (lundi, mardi et jeudi) car les hospitalisations y étaient les plus nombreuses.

c. Les missions de l'interne de pharmacie dans les deux services cliniques

Pour chacun des deux services, des missions principales avaient été définies au préalable par les pharmaciens des PUI de chacun des établissements. L'objectif principal de ces postes était d'améliorer la qualité des soins, les bonnes pratiques de prescription, bonnes pratiques cliniques et d'administration. L'interne de pharmacie, par sa présence au sein de l'équipe médicale, devait participer à la réduction de la iatrogénie médicamenteuse, soulager les médecins dans leurs prescriptions afin qu'ils puissent consacrer plus de temps au diagnostic et autres activités médicales. L'interne de pharmacie devait collaborer avec les soignants dans la gestion des thérapeutiques, en développant la coopération pharmacien – soignant. Cette approche avait pour but d'améliorer la prise en charge multidisciplinaire du patient. La plupart des missions réalisées au cours de ces deux stages étaient identiques dans de nombreux domaines (activités au quotidien, développement du soin pharmaceutique, activité de recherche). D'autres missions pouvaient également être déterminées par les prescripteurs et l'interne de pharmacie en fonction de l'activité dans le service. Parmi les principales missions de Pharmacie Clinique, on retrouvait :

- la participation quotidienne aux visites médicales du service de soins. Cette visite avait lieu le matin et l'après midi au CHU et uniquement le matin au CLCC. Cette visite permettait à l'interne de rencontrer le patient et de vérifier s'il pouvait bénéficier de services de Pharmacie Clinique pouvant améliorer sa prise en charge (conseils thérapeutique, analyse d'ordonnances, émission d'avis). L'interne de pharmacie n'intervenait pas systématiquement auprès du patient et des professionnels de santé et n'était pas systématiquement consulté.

- la participation à des réunions de service. Ces réunions permettaient d'avoir l'avis d'autres professionnels de santé. Lors de ces réunions, l'interne de pharmacie pouvait leur faire parvenir des informations thérapeutiques provenant de la PUI et émettre des avis pharmaceutiques à l'aide d'outils pharmaceutiques (VIDAL, THERIAQUE, DOROZ...), Ces avis pharmaceutiques n'étaient notifiés dans aucun dossier et étaient pris en compte ou non par les professionnels de santé le plus souvent de façon instantanée.
- une collaboration avec le personnel hospitalier pour la bonne utilisation et optimisation des outils de prescription de chimiothérapie (logiciel Oncolog pour le CHU et Pharma pour le CLCC) et d'administration, au développement des prescriptions informatisées des chimiothérapies et des produits hors chimiothérapie. En vue d'améliorer les bonnes pratiques de prescription informatique, le prescripteur pouvait faire part de remarques à l'interne afin celui-ci les transmettre au pharmacien responsable de l'outil de prescription et que celui-ci en collaboration avec les informaticiens modifie les fonctions de l'outil de prescription si nécessaire. Cette démarche valable que lorsque le site de la PUI n'étant pas à proximité du service fut le cas lors de ces deux stages.
- une surveillance des bonnes pratiques de prescriptions, de préparation et d'administration des médicaments dans les services. Par exemple, il s'agissait de vérifier que pour un patient diabétique, les chimiothérapies prescrites dans des gros volumes n'étaient pas diluées dans du G5%, de s'assurer de la prescription conjointe d'un Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien (exemple : Bi-Profenid[®]) avec un Inhibiteur de la Pompe à Protons (exemple : Mopral[®]).
- le rôle d'interface entre les différents professionnels de santé du service et les pharmaciens de la PUI et de l'URC pour l'échange d'informations thérapeutiques concernant un patient ou le service (exemples : retrait de lot, changement de spécialité).
- la participation à la rédaction de conseils (Annexe III et IV), de support de travail (exemple : fiche récapitulative d'effets secondaires imputables aux cytotoxiques) (Annexes : VI).
- la recherche de conjointe avec les prescripteurs de données scientifiques en vue de justifier les prescriptions hors AMM.
- le recueil de l'historique médicamenteux du patient.
- l'amélioration de la gestion des dotations (antibiotiques, stupéfiants...).

- les déclarations de pharmaco-vigilance et de matério-vigilance. En cas d'événements graves imputables à des médicaments ou dispositifs médicaux, l'interne de pharmacie reprenait le dossier du patient pour rédiger et envoyer aux centres des régionaux de pharmaco et matério-vigilance des déclarations.

En revanche des missions propres à chaque établissement et à chaque service pouvaient être établies à la demande des prescripteurs, de l'interne de pharmacie ou des pharmaciens. Par exemple, une des ces missions au CHU Laennec fut de comparer des modalités d'administration différentes d'un même protocole de chimiothérapie dans le cancer colorectal. Le but de cette étude était de comparer les profils d'efficacité et de toxicité des deux modalités d'administration en tenant compte de la qualité de vie du patient afin d'orienter le prescripteur vers la meilleure prise en charge thérapeutique. Cette étude avait été réalisée à la demande des médecins du service en l'absence d'attachés de recherche clinique car le CHU à l'inverse du CLCC, ne possède pas un service spécialisé dans la recherche clinique. Quant au CLCC, une de ces missions fut d'identifier les interventions d'un interne de pharmacie en service de cancérologie (process measures) puis d'évaluer leur impact clinique et économique (outcome measure) afin de pouvoir généraliser la présence d'internes de pharmacie dans les autres services cliniques en cas de résultats positifs.

Le fonctionnement de l'établissement était un facteur influant sur le type de missions de l'interne. Par exemple, lors de la surveillance biologique et plus particulièrement des hémocultures et des antibiogrammes, l'interne de pharmacie était fréquemment amené à récupérer les résultats et à conseiller le médecin sur la démarche thérapeutique à avoir. Cette mission était possible car au CLCC, il n'y avait pas d'internes de biologie contrairement au CHU où c'est l'interne de biologie qui jouait ce rôle. En revanche, dans le service clinique du CHU, l'interne ne vérifiait pas les résultats de ces examens mais les valeurs biologiques des bilans sanguins des patients en cours de chimiothérapie. En cas de neutropénie, d'anémie ou de thrombopénie sévère, l'interne de pharmacie prévenait les prescripteurs. Suite à l'analyse des résultats avec le médecin, l'interne de pharmacie pouvait être amené à rentrer en contact avec la patient pour indiquer des mesures thérapeutiques à prendre (surveillance de la température, augmentation la fréquence des prélèvements...).

Il n'existe pas de préparation de l'interne de pharmacie aux missions de Pharmacie Clinique par les pharmaciens de PUI. Quelque soit l'ancienneté de l'interne de pharmacie, il peut accéder à des stages en services cliniques et effectuer des missions de Pharmacie Clinique. Mais les pharmaciens et les médecins préfèrent que les internes postulant à ces postes possèdent déjà une expérience professionnelle en cancérologie acquise au cours de leur cursus (UV, stage en URC, DIU, Master...).

Les connaissances acquises au cours du premier stage m'ont permis de poursuivre en cancérologie dans un versant plus pharmaceutique pendant un an en URC puis dans la recherche fondamentale en Master 2 de cancérologie. Ces différentes expériences professionnelles et les connaissances acquises tout au long de ce cursus m'ont permis de mieux appréhender le second stage clinique en cancérologie au CLCC de Nantes. Bien que le fonctionnement de l'établissement, les pratiques médicales soient différentes, j'ai pu exécuter des missions identiques (conseils, émission d'avis pharmaceutiques) au premier stage de façon plus approfondies pour certaines malgré un temps passé moitié moins important.

II. ILLUSTRATION D'UNE MISSION DE PHARMACIE CLINIQUE DANS DEUX SERVICES DE CANCEROLOGIE DIFFERENTS

A. Identification des missions d'appui d'un pharmacien en service clinique de cancérologie

1. Matériels et méthodes

Une étude visant à identifier les missions d'un pharmacien en service clinique a débuté en novembre 2006 et s'est poursuivie jusqu'en novembre 2007 dans un des services de cancérologie du CLCC René Gauducheau à Nantes (Chapitre I.C.2). Ce projet d'intégration d'un interne de pharmacie en service de cancérologie fait suite à demande conjointe des médecins et pharmaciens du centre René Gauducheau. Un des objectifs était d'identifier et de quantifier les interventions pharmaceutiques (*process measures*) pour évaluer l'impact clinique et si possible économique (*outcome measures*) de ces interventions. Ce projet visait également à améliorer la prise en charge des patients (la qualité des soins, bonnes pratiques de prescription, bonnes pratiques cliniques et d'administration). Il devait permettre de soulager les médecins dans leurs prescriptions pour consacrer plus de temps au diagnostic et autres activités médicales, les soignants dans la gestion des thérapeutiques, en développant la coopération pharmacien - soignant - médecin dans la prise en charge multidisciplinaire du patient. L'objectif final était d'étendre ces activités de Pharmacie Clinique dans d'autres services cliniques du centre dans le cas où les résultats s'avéreraient positifs

Au cours de deux semestres (novembre 2006-mai 2007 et mai 2007-novembre 2007), deux internes de pharmacie qui se sont succédés sur le stage clinique ont participé à cette étude. Ce service pilote a accueilli à chaque semestre un interne de pharmacie pendant un an, à raison de cinq demi-journée par semaine. L'interne a consacré trois à quatre demi-journées par semaine (lundi, mercredi, jeudi et parfois le mardi) au secteur de semaine en raison du nombre important d'entrées, du turn-over des patients et de l'activité de prescription, plus importante qu'en secteur conventionnel. Les deux autres demi-journées (mardi et vendredi) étaient consacrées au patient du secteur conventionnel.

Ce service est doté de deux secteurs : un secteur hospitalisation conventionnelle avec 12 lits et un secteur hospitalisation de semaine avec 18 lits. L'activité de prescription des chimiothérapies du secteur d'hospitalisation conventionnelle est faible (230 préparations

en 2007 soit 1% du nombre des préparations totales). Celle du secteur d'hospitalisation de semaine est la plus importante (5 473 préparations en 2007 soit 23,5% des préparations totales).

Pendant cette période, l'interne de pharmacie a tout d'abord étudié le fonctionnement du service afin de comprendre les méthodes de travail du personnel médical. Cette période d'adaptation a permis à l'interne de se faire accepter pour ensuite intervenir auprès des prescripteurs et du personnel soignant, tout en respectant les missions de chacun d'entre eux. Chaque acte pharmaceutique de l'interne a été recueilli quotidiennement dans une base de données informatique (tableau *Excel*). Cette base a été créée par le premier interne en poste en novembre 2006 et a été validée par la responsable du service de la PUI du CLCC René Gauducheau. Pour chaque jour de la semaine, c'est-à-dire les lignes du tableau, l'interne indiquait le type d'acte effectué dans les colonnes correspondant à des domaines d'interventions prédéfinis (liste ci-dessous). Les actes pharmaceutiques regroupés deux catégories d'action : les interventions pharmaceutiques et les opinions pharmaceutiques. L'opinion pharmaceutique a été définie comme l'émission d'un avis verbal ou écrit faisant suite à une expertise pharmaceutique et qui a entraîné ou non une modification de la prise en charge thérapeutique du patient. L'ensemble de ces actes ont été classés en cinq domaines. Dans chacun de ces domaines différents actes médicaux, infirmiers et pharmaceutiques ont été étudiés.

Domaines des actes pharmaceutiques analysés :

1 Prescription médicale et modes d'administration des thérapeutiques

Dans ce domaine, nous avons étudié :

- les actes infirmiers : erreur d'administration, incompatibilité médicamenteuse d'administration, erreur de manipulation,
- les prescriptions médicales : erreur de prescription (erreur de dose, de rythme, d'indications), effets indésirables suite à la prescription, contre indication, interaction médicamenteuse.

Pour déterminer les erreurs de prescription, nous avons utilisé comme référentiel l'AMM ou tout document scientifique justifiant la prescription de chacun des médicaments en cause.

2 Prescriptions nominatives

Parmi les interventions sur les prescriptions médicamenteuses, nous nous sommes intéressés aux deux seules catégories de prescriptions nominatives, c'est à dire :

- Antibiotiques (type d'actes effectués, leur impact...),
- Ordonnances de médicaments Tarification A l'Activité (TAA) hors produits anticancéreux administrés par voie injectables, de rétrocession, de sortie, de stupéfiants (pourcentages d'interventions dans chaque domaine types, médicaments ayant fait l'objet d'interventions...).

Chacune de ces deux catégories a été analysée séparément dans les paragraphes suivants.

3 Conseils

Dans cette partie, nous avons analysé la fréquence des actes pharmaceutiques pour les trois domaines ci-dessous. Pour chacun d'entre eux nous nous sommes intéressés aux types d'informations données et à leur fréquence.

- Conseils patient,
- Conseils pharmacien,
- Informations équipe médicale.

4 Chimiothérapie

Nous nous sommes particulièrement intéressés à la fréquence des interventions pharmaceutiques liées directement avec le service clinique et indirectement avec l'URC. Puis pour chacun de ces deux secteurs ci-dessous, nous avons analysé les interventions dans différents domaines

- Aide à la prescription (logiciel de prescriptions, adaptation de dose, autres),
- Aide à l'unité de fabrication des chimiothérapies (pompe, questions, adaptation de dose).

5 Liaison service-pharmacie

Nous avons analysée dans cette partie la fréquence des interventions pour chacun des domaines ci-dessous :

- Questions thérapeutiques,
- Information service,
- Poursuites traitements.

2. Résultats et Discussion

a. Aspects généraux

Entre le 22 janvier 2007 et le 31 octobre 2007, 931 interventions pharmaceutiques et 87 opinions pharmaceutiques, soit au total 1 018 actes pharmaceutiques ont été notifiés (10 actes/jour). Ces interventions relevaient de différents domaines propres à la cancérologie (chimiothérapie), à la thérapeutique (historique médicamenteux, antibiothérapie), à la prescription médicale (ordonnance de rétrocession, de médicaments dit à tarification à l'activité) ou encore du conseil thérapeutique au patient et à l'équipe médicale (Figure 7).

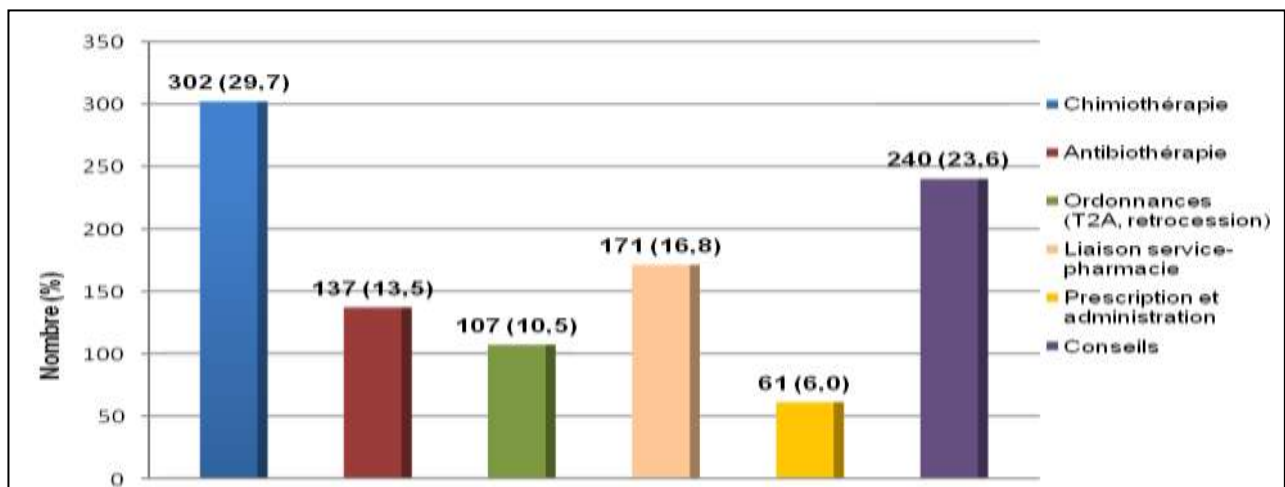


Figure 7 : Domaines généraux des actes pharmaceutiques (n=1018).

Dans un premier temps, on distingue deux domaines d'interventions principaux : la chimiothérapie (29,7%) et l'activité de conseil (23,6%). Ensuite, on retrouve comme domaines d'interventions variant de 10% à 17%, l'interface service-pharmacie (16,8%), les prescriptions d'antibiothérapie (13,5%) et les ordonnances de sortie, de produits de TAA, ou de rétrocession (10,5%). Enfin, les interventions sur traitements patients (prescription et administration) ne représentent que 6% des interventions pharmaceutiques (Figure 7). Le classement quantitatif des interventions, particulièrement dans le domaine de la chimiothérapie, du conseil et de l'interface service pharmacie correspond aux besoins du service (cancérologie), aux domaines d'interventions d'un pharmacien (conseil) et à l'organisation du poste. En revanche seulement 6% des interventions concernent le domaine de la prescription et de l'administration des médicaments. Ce faible taux peut s'expliquer par les pratiques des cliniciens mais également par le manque de temps pour analyser correctement l'ensemble des prescriptions et des pratiques professionnelles des infirmiers. Si l'interne de pharmacie ne se dédie qu'à analyse de prescription alors pour une demi-journée, le temps maximum pour chaque patient et chaque analyse serait de 8 minutes (240

minutes pour 30 patients). Ce qui est un temps par patient et par prescription relativement court pour une analyse optimale et pour donner un avis pharmaceutique.

b. Les opinions pharmaceutiques

Parmi les 87 opinions pharmaceutiques dénombrées, 32,2% ont concerné des erreurs de prescription, 26,3% des interactions thérapeutiques, 11,5% des erreurs d'administration et 29,9% des erreurs de choix d'antibiotiques (Figure 8). Ces opinions ont touché plus particulièrement les domaines de compétence du médecin (prescription et médicament) que celui de l'infirmier (administration). Nous n'avons pas pu comparer les pourcentages d'erreurs de prescription par rapport au nombre de prescription en raison des mauvais paramétrages des logiciels de dispensation à la PUI. Deux logiciels de dispensations ont été utilisés au cours de cette étude. Le premier logiciel ne permettait pas de dispenser nominativement les médicaments. En revanche, le second logiciel acquis vers la fin de l'étude pouvait comptabiliser les prescriptions effectuées pour chaque service. Cependant ce paramètre informatique n'avait pas été réalisé par le prestataire de service du logiciel.

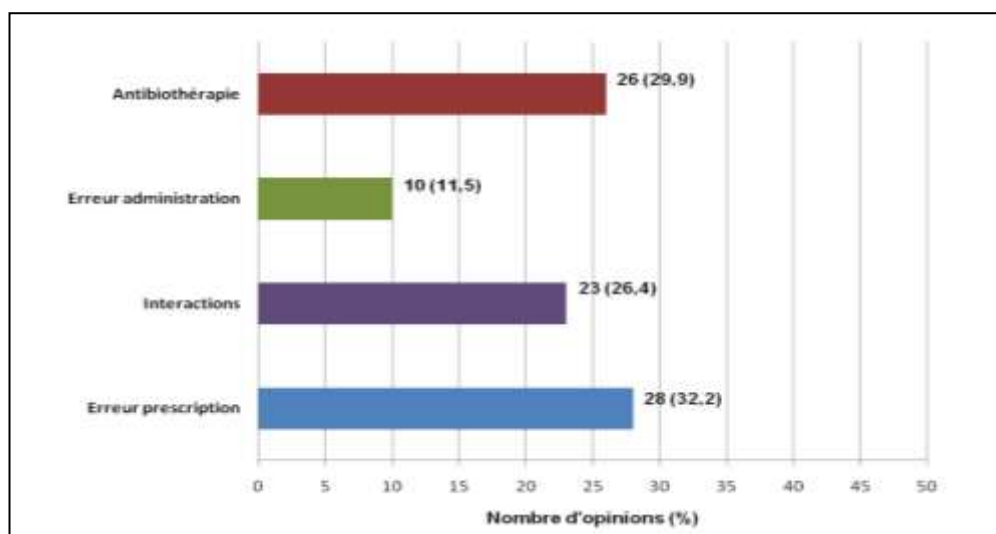


Figure 8 : Domaines des opinions pharmaceutiques (n=87).

Sur ces 87 opinions pharmaceutiques, 91,9% ont entraîné une optimisation thérapeutique de la prise en charge du patient. Même si ce fort pourcentage indique que les prescripteurs tiennent compte de l'avis de l'interne de pharmacie, il faut noter que ces opinions pharmaceutiques représentent moins de 10% (8,1%) des actes pharmaceutiques (interventions et opinions), soit environ 1 opinion par demi-journée. L'optimisation thérapeutique suite à l'émission d'un avis pharmaceutique justifié et motivé fait partie des interventions de Pharmacie susceptibles de diminuer le temps d'hospitalisation. Ce type d'intervention doit permettre également de traiter de façon optimale les patients et de

réduire le risque de résistance croisée aux antibiotiques. La finalité de ces interventions est une amélioration de la qualité de vie des patients et une diminution des coûts de prise en charge. Pour cela il aurait fallu évaluer et comparer les économies engendrées par ces interventions par rapport à l'investissement. Ces données socio-économiques n'ont pas pu être évaluées dans cette étude.

c. Actes pharmaceutiques dans le domaine du traitement des patients et mode d'administration

Ces actes qui sont des opinions pharmaceutiques représentent 6% des actes pharmaceutiques (Figure 7). 16,4% de ces opinions ont concerné les pratiques des infirmiers et 83,6% les pratiques médicales. Un peu moins de la moitié (45,9%) des opinions données aux médecins étaient dédiées aux erreurs de prescription et 37,7% aux contre-indications ou interactions médicamenteuses (Tableau 21). L'utilisation de prescriptions informatisées serait une solution possible pour identifier et réduire ce type d'erreurs à condition de connaître les antécédents médicamenteux des patients, d'avoir des prescriptions nominatives et de posséder des outils informatiques performants et correctement paramétrés.

Le faible pourcentage d'opinions pharmaceutiques à l'encontre du personnel infirmier par rapport au personnel médical s'explique par le temps passé avec les médecins. L'une des activités principales de l'interne de pharmacie était sa participation à la visite quotidienne des patients en compagnie des médecins. Le temps en présence des médecins était donc significativement plus important que celui des infirmiers.

Tableau 21 : Opinions pharmaceutiques sur le traitement des patients et l'administration des médicaments.

Traitement patients et administration (n=61)		
Actes infirmiers et administration	Prescriptions médicales (n=51)	
	Erreurs de prescription	Tolérance, CI, Interactions
10 (16,4)	28 (45,9)	23 (37,7)

▪ **Actes infirmiers et administration**

10 opinions pharmaceutiques sur les actes infirmiers ont été répertoriées sur les 87 dénombrées, soit 1% des actes pharmaceutiques. Ces opinions ont concerné un faible nombre des actes infirmiers effectués par demi-journée. Ce pourcentage n'a pu être déterminé précisément étant donné le nombre d'infirmières dans le service et le nombre élevé d'actes par infirmier au cours d'une matinée. Sur les 10 (16,4%) opinions concernant

les actes infirmiers et administration, 80% ont touché le médicament et 20% sa manipulation. Les interventions restent majoritairement liées au domaine de compétence du pharmacien (le médicament) qu'à celui de l'infirmier (manipulation). L'erreur de manipulation est définie ici comme l'administration de médicaments ayant des propriétés physicochimiques incompatibles. Cependant, le pharmacien doit avoir des connaissances suffisantes concernant la manipulation des médicaments.

Les opinions émises sur ces erreurs d'infirmiers étaient diverses et variées. Elles allaient de l'administration du médicament au mauvais patient (20%) à l'erreur de la dose délivrée (10%) en passant par l'erreur de la voie d'administration (10%) (Tableau 22). Les médicaments qui ont fait l'objet de ces interventions appartiennent aux familles d'antiémétiques, antibiotiques, de morphiniques, d'antiacides et de cytotoxiques. Parmi les erreurs retrouvées, on a pu identifier par exemple :

- Administration d'Oxynorm[®] et d'un comprimé d'Emend[®] à des patients dont il n'y avait pas de prescription initiale ou d'indication de prescription,
- Administration d'un antibiotique par voie IV alors que la prescription indiquait per os,
- Administration d'une double dose de Rocephine[®],
- Administration conjointe de 5FU et de Zophren[®] malgré le risque élevé de précipitation dans la tubulure.

Tableau 22 : Les différentes erreurs liées aux actes infirmiers.

Erreurs rencontrées	Nombre d'interventions (%)
Erreur patient	2 (20,0)
Erreur voie d'administration	1 (10,0)
Erreur quantité administrée	1(10,0)
Erreur association médicamenteuse	1 (10,0)
Erreur modalité administration	1 (10,0)
Erreur propriété pharmacologique	2 (20,0)

Plus de la moitié des opinions ont été émis à postériori, dans un délai de moins de vingt quatre heures après l'erreur de l'infirmier. Ces erreurs ont touché 70% des patients du secteur de semaine et 30% des patients du secteur conventionnel et n'ont pas eu de conséquences cliniques néfastes pour le patient. Toutefois, vingt quatre heures est un délai d'intervention long. Selon le ou les produits administrés, ce temps peut avoir un impact clinique négatif pour le patient. Par exemple, l'administration conjointe de céphalosporine de troisième génération associée à une perfusion de calcium peut former des précipités dans les veines et conduire à un décès.

Afin de réduire ce risque d'erreurs, des mesures préventives telles que l'utilisation d'une distribution nominative centralisée et informatisée pourrait être envisagée pour les médicaments hors chimiothérapie. Une autre mesure préventive possible serait l'utilisation

d'un pharmacien dans le service qui serait responsable de l'analyse et validation de la prescription, de la préparation et de la distribution des médicaments au malade. Les actes infirmiers ne consisteraient plus qu'en l'administration de médicaments et à la dispensation des soins.

- **Interventions pharmaceutiques sur les erreurs de prescription médicale**

- Erreurs de prescriptions

Les opinions pharmaceutiques effectuées suite à des "erreurs de prescriptions médicales" ont représenté un tiers des opinions (28/87) et près de 50% des opinions "*traitement des patients et mode d'administration*" (Tableau 21). Parmi ces erreurs, 21,4% ont concerné des erreurs de dose (surdosage, sous dosage, modification de dose non justifiée), 21,4% des erreurs de rythme d'administration, 17,9% des erreurs de retranscription et 39,3% des erreurs diverses (prescription hors AMM, redondance thérapeutique etc).

Ces erreurs ont été déterminées en fonction de l'AMM et de la situation clinique du patient. Les erreurs de prescription hors AMM ont été répertoriées comme erreur lorsque aucune recherche bibliographique permettait de confirmer la prescription. Durant la période de l'étude, le nombre de prescriptions nominatives et globales effectuées n'a pas pu être comptabilisé. Deux logiciels de dispensation (Taigas[®] et Pharma[®]) se sont succédés au cours de l'étude mais aucun d'entre eux n'a pu indiquer le nombre de prescriptions effectués pour ce service de cancérologie. L'ancien logiciel Taigas[®] ne possédait pas l'application permettant de réaliser cette tâche. Le logiciel Pharma[®] n'a pas été paramétré pour le faire également.

Toutefois, avec 17,9% les erreurs de retranscription restent nombreuses. Ces erreurs ont touché à la fois les prescriptions médicamenteuses et les prescriptions de gestes à visée thérapeutique et diagnostique. Un des exemples fut l'identification d'une erreur entre une ponction lombaire (PL) initialement prescrite et une ponction pleurale (PP) retranscrite. Bien que cette erreur ai été décelée avant le geste, le traumatisme causé par la PP aurait été beaucoup plus important pour le patient que celui de la PL.

L'intérêt d'une prescription nominative centralisée et informatisée permettrait éviter de nombreuses erreurs de prescriptions médicamenteuses mais pas des prescriptions de gestes médicaux. En effet, il n'existe pas de prescription nominative pour les gestes médicaux. L'exemple ci dessus montre que le pharmacien en service clinique doit posséder des connaissances élargies à des domaines (anatomie, physiopathologie) autre que celui du médicament pour déceler tout type d'erreur de prescription et diminuer la iatrogénie. Les pharmaciens ne peuvent pas se reposer uniquement sur une informatisation des prescriptions nominatives pour détecter toutes les erreurs de prescriptions. La présence d'un pharmacien en service clinique apporte une sécurité supplémentaire dans cette détection.

Elle permet de détecter des erreurs qui ne sont pas prescrites informatiquement comme nous avons pu le constater au cours de l'exemple ci-dessus.

- Interventions concernant les effets indésirables, contre indication et interactions médicamenteuses.

37,7% des interventions sont dues à la survenue d'effets secondaires, de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses (Tableau 21). Pour chacun de ces domaines, l'interne de pharmacie a émis une opinion pharmaceutique qui a entraîné ou non une optimisation thérapeutique. Sur 47,8% interventions portant sur les effets indésirables, la moitié (54,5%) ont généré une optimisation thérapeutique. Sur 4 interventions portant sur des contre-indications, le prescripteur en a tenu compte dans 75% des cas. Enfin, sur 8 interactions médicamenteuses identifiées et notifiées, 85,7% ont entraîné une optimisation thérapeutique (Figure 9). La totalité des effets secondaires relevés étaient des effets attendus et ont fait l'objet de déclaration de pharmacovigilance. Par exemple, une patiente traitée par ifosfamide (Holoxan[®]) a déclaré dans les 24 heures après l'injection une encéphalopathie, effet secondaire très fréquent, réapparu après une deuxième injection un mois après.

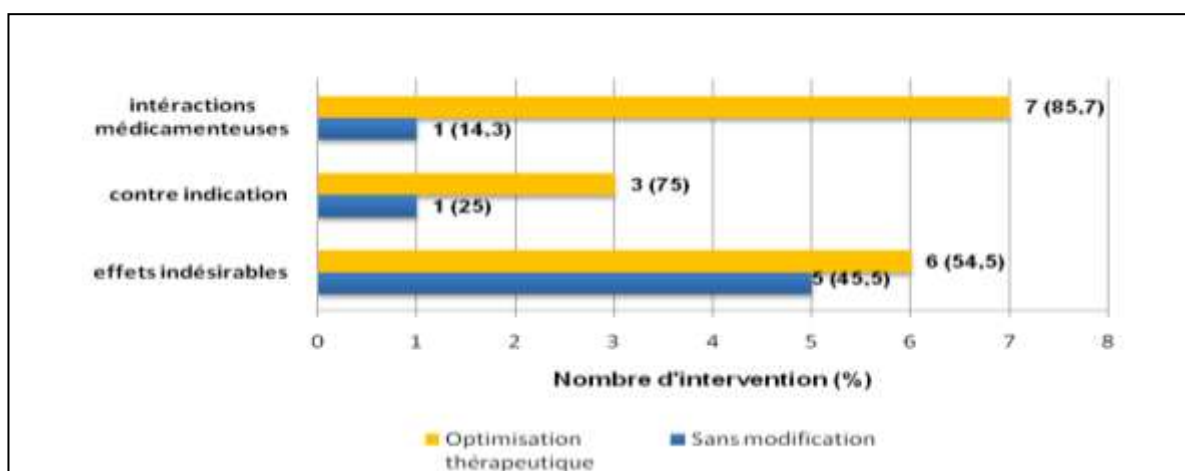


Figure 9 : Interventions et optimisations thérapeutiques dans les domaines relevant de la toxicité médicamenteuse (effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuse).

Au vu de ces résultats, 70% des interventions pharmaceutiques relevant de ces trois domaines ont été prises en considération par les prescripteurs. L'interne de pharmacie a joué un rôle majeur dans l'identification de possible iatrogénie médicamenteuse et dans l'optimisation thérapeutique. Les médicaments ayant fait l'objet d'interventions sont nombreux et appartiennent à de nombreuses familles thérapeutiques (Figure 10). Cependant, on note que les familles thérapeutiques fréquemment mises en cause sont celles des antibiotiques, des antiémétiques et des chimiothérapies.

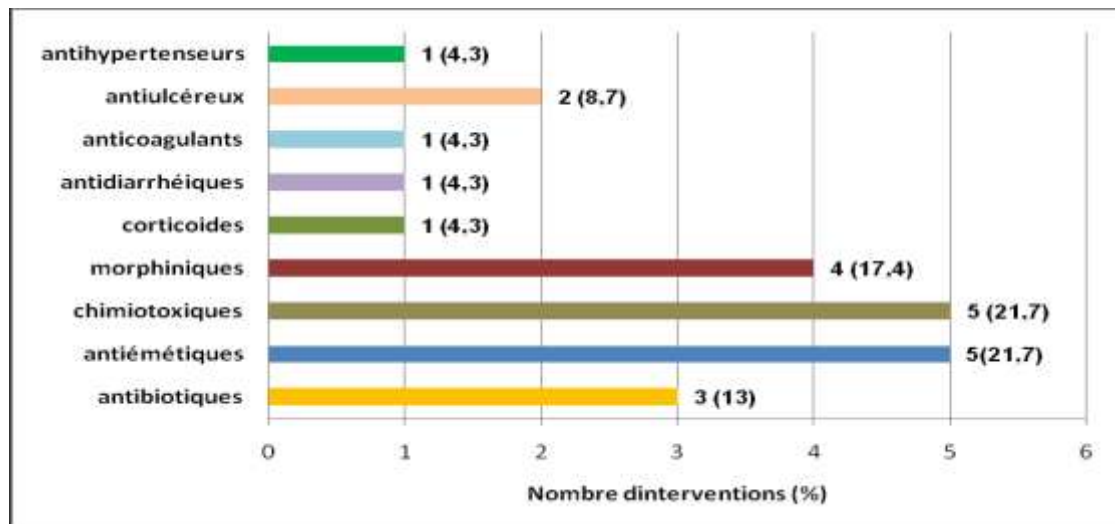


Figure 10 : Familles thérapeutiques de médicaments responsables des interventions pharmaceutiques.

Tout comme la détection des erreurs de prescription, l'informatisation pourrait également détecter les éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses. Il existe sur Internet des outils pharmaceutiques (exemple : Thériaque) permettant l'identification d'interactions médicamenteuses entre plusieurs médicaments et en fonction du profil du patient (âge, sexe, pathologies associées). Contre-indications et interactions sont des paramètres décelables avant l'administration des médicaments. En revanche, l'identification des effets indésirables n'est constatée qu'à posteriori par le pharmacien ou le médecin. L'informatisation des prescriptions ne permet pas à ce jour de les détecter et d'affirmer qu'ils apparaîtront chez les patients.

Les effets secondaires dus à des interactions médicamenteuses ou les contre-indications engendrent des surcoûts de prise en charge thérapeutique très probablement évitables en investissant dans des outils de travail pharmaceutiques adaptés comme l'informatisation des prescriptions.

d. Interventions pharmaceutiques en antibiothérapie

Les prescriptions d'antibiotiques sont très fréquentes surtout en secteur conventionnel. Les patients hospitalisés de ce secteur sont admis avec une antibiothérapie en cours ou reçoivent une antibiothérapie au cours de leur séjour. Ce sont des patients qui présentent de nombreux facteurs de risque de développement d'infections nosocomiales (sonde gastrique, sonde urinaire, alitement). D'après la figure 7, les actes de l'interne de pharmacie dans le domaine de l'antibiothérapie se classent en 4^{ème} position et représentent

13,5% des actes pharmaceutiques. Ces actes ont concerné : la surveillance biologique (antibiogramme), la gestion des stocks de la dotation, le renouvellement, le changement de voie d'administration, le réajustement de posologies et les bonnes pratiques de prescriptions. Les trois grands domaines interventionnels sont la ré-évaluation du traitement (39,6%) la gestion de la dotation (29,7%), et les retours d'antibiotiques à la pharmacie (11,7%) (Figure 11). Le suivi thérapeutique régulier (consommation, efficacité, réajustement de posologie) de l'antibiothérapie des patients auprès des médecins et de la pharmacie explique ces 39,6% d'interventions.

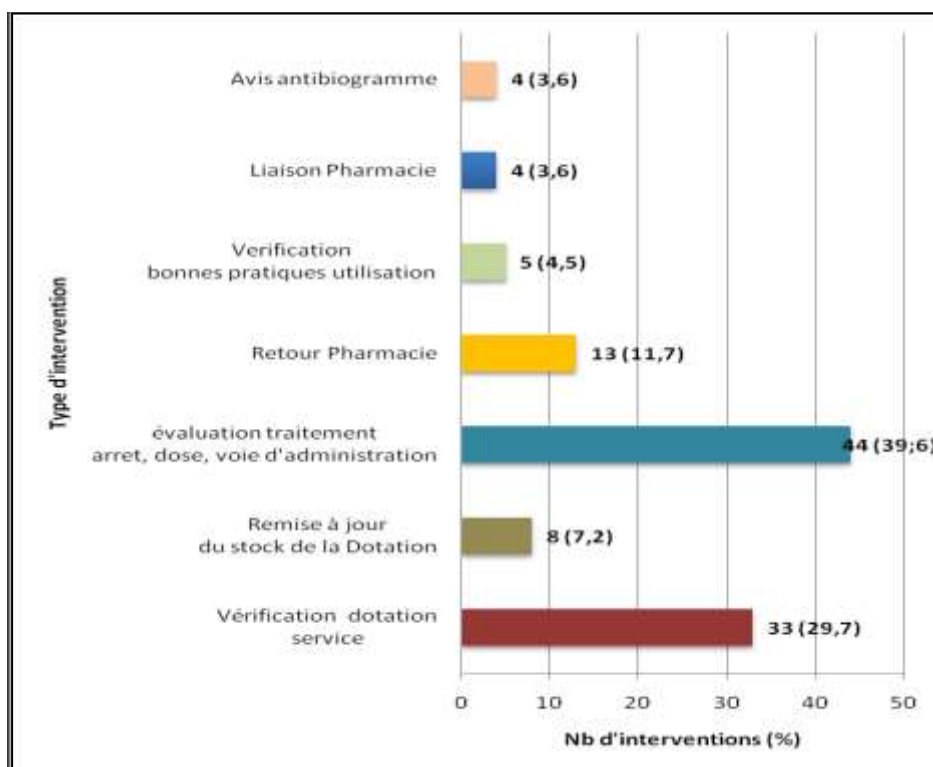


Figure 11 : Domaines d'interventions pharmaceutiques en antibiothérapie (n=137).

Le service de cancérologie possède une dotation pour des antibiotiques fréquemment utilisés (Augmentin®, Vancomycine®, Rocephine®, Ciflox®). Ces antibiotiques ont pour but d'instaurer un traitement, ou de le renouveler, en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie afin de ne pas déplacer le pharmacien d'astreinte. Ce système impose donc que le nombre d'antibiotiques de la dotation soit toujours le même. Par conséquent, les antibiotiques pris dans la dotation doivent théoriquement être aussitôt remis après la régularisation de l'ordonnance. Ce qui n'est pas fait systématiquement. Grâce à une gestion précise de la dotation, l'interne régularise les ordonnances et son stock. L'interne de pharmacie permet ainsi de tracer correctement les antibiotiques administrés.

Sur les 137 interventions en antibiothérapie, 23 (16,8%) ont donné lieu à une optimisation thérapeutique (arrêt de traitement, erreur d'antibiotiques, non adaptation du

traitement en fonction du contexte clinique, poursuite de traitement). Parmi les 23 opinions données aux prescripteurs, l'interne de pharmacie a été à 87% le seul à conseiller le changement ou l'adaptation thérapeutique. Dans 13%, l'interne de pharmacie s'est adressé à un référent en antibiothérapie au CHU de Nantes.

Au CLCC, les résultats d'hémocultures et d'antibiogrammes sont mis en ligne dans le dossier patient informatique et sont transmis au médecin que lorsque celui en fait la demande. Faute de moyens et de temps, le biologiste conseille rarement les prescripteur sur la démarche thérapeutique à avoir. La petite structure du CLCC et son organisation du laboratoire d'analyses médicales sont différentes de celles d'un CHU. Le laboratoire d'analyses du CLCC ne permet pas d'accueillir des internes de biologie capable de conseiller les prescripteurs comme en CHU. Le médecin doit donc rechercher informatiquement les résultats ou les demander pour les analyser et prescrire les antibiotiques. L'absence d'opinions thérapeutiques des biologistes du CLCC a permis à l'interne de pharmacie d'intervenir en collaboration avec les prescripteurs dans la prise en charge des infections. Cette collaboration est d'autant plus marquée avec le médecin au CLCC par rapport au CHU car la gestion des antibiotiques au CLCC se fait en flux tendu (nombres de classes d'antiotiques différents et quantité limitée sauf pour les antibiotiques à spectre large comme l'Augmentin[®] ou le Ciflox[®]). Ces contraintes supplémentaires nécessitent d'avoir cette collaboration étroite entre le médecin et le pharmacien afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient lors d'infections. La conséquence majeure de cette gestion des antibiotiques par la PUI est une prescription initiale quasi-systématique d'antibiotiques à spectre large (Augmentin[®], Ciflox[®]) par les prescripteurs dans l'attente des résultats biologiques. Pour chaque prescription initiale, Les antibiotiques sont délivrés pour une durée maximale de 3 jours. Au delà de ces 3 jours, le schéma thérapeutique était systématiquement ré-évaluer par les prescripteurs en fonction des résultats. C'est à ce moment que l'interne de pharmacie, en fonction des résultats biologiques et des stocks d'antibiotiques disponibles, intervient le plus fréquemment sur le choix du schéma thérapeutique. Toutefois, l'interne de pharmacie doit posséder des connaissances minimales (famille thérapeutique, spectre d'action des différents antibiotiques, toxicité, posologie) pour intervenir auprès des médecins en antibiothérapie. Par sa présence auprès du médecin, l'interne de pharmacie participe activement à la prise en charge thérapeutique des infections permettant de réduire le risque de résistance thérapeutique due à une mauvaise utilisation d'antibiotiques, d'améliorer de la qualité de vie du patient et de réduire le temps de séjour, et donc de générer des économies de santé. Mais ces données socio-économiques n'ont pu être déterminées dans cette étude.

e. Interventions sur d'autres types ordonnances

L'interne de pharmacie est intervenu dans 10,5% des cas sur les ordonnances autres que celles des antibiotiques (Figure 7). D'après la figure 15, sur 107 interventions, 6,5% ont concerné les ordonnances de rétrocession (xeloda, temodal, dexamethasone), 11,2% les ordonnances de stupéfiants (rédaction, dosage, etc.), 31,8% les ordonnances de sortie (conseil de prescription d'ordonnance bizona, d'exception, etc.) et 54% les ordonnances de médicaments TAA (Figure 12).

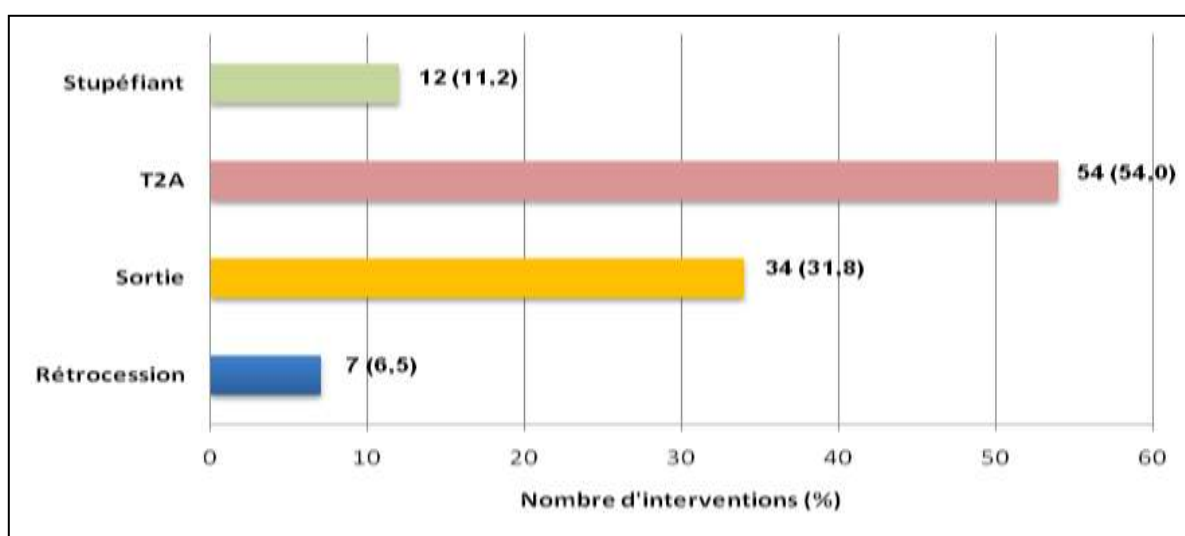


Figure 12 : Interventions pharmaceutiques sur les ordonnances de rétrocession, de sortie, TAA et de stupéfiants.

La TAA ou Tarification A l'Activité a pour but d'engager et d'accompagner les établissements de santé dans un processus d'amélioration de la qualité des soins (Décret n°2005-1023 du 24 août 2005). Pour qu'un établissement de santé bénéficie d'un remboursement intégral des spécialités pharmaceutiques, leurs prescriptions doivent être conformes à l'AMM et aux indications retenues par des institutions (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Haute Autorité de Santé, Institut National du CAncer). Les spécialités thérapeutiques de la TAA sont les anticancéreux, les médicaments associés aux anticancéreux (Cardioxan[®]), l'érythropoétine, les antifongiques et autres (Fasturtec[®], Emend[®], biphosphonates).

Sur 54 interventions liées à la TAA, 72,2% concernaient l'Emend[®], dernier antiémétique mis sur le marché. Ce médicament est indiqué dans les nausées et vomissements induits par des cytotoxiques en cas de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes ou par traitement par cisplatine. Face à des résultats positifs sur l'amélioration de la qualité de vie des patients, l'Emend[®] est de plus en plus prescrit hors AMM dans le service. Les médecins le prescrivent parfois de manière systématique et ce

quelque soit le type de chimiothérapies. C'est pourquoi il représente environ 75% des interventions pharmaceutiques. On note également mais à moindre fréquence des interventions sur d'autres spécialités TAA comme les biphosphonates (11,1%) ou les facteurs de croissance (7,4%) (Figure 13).

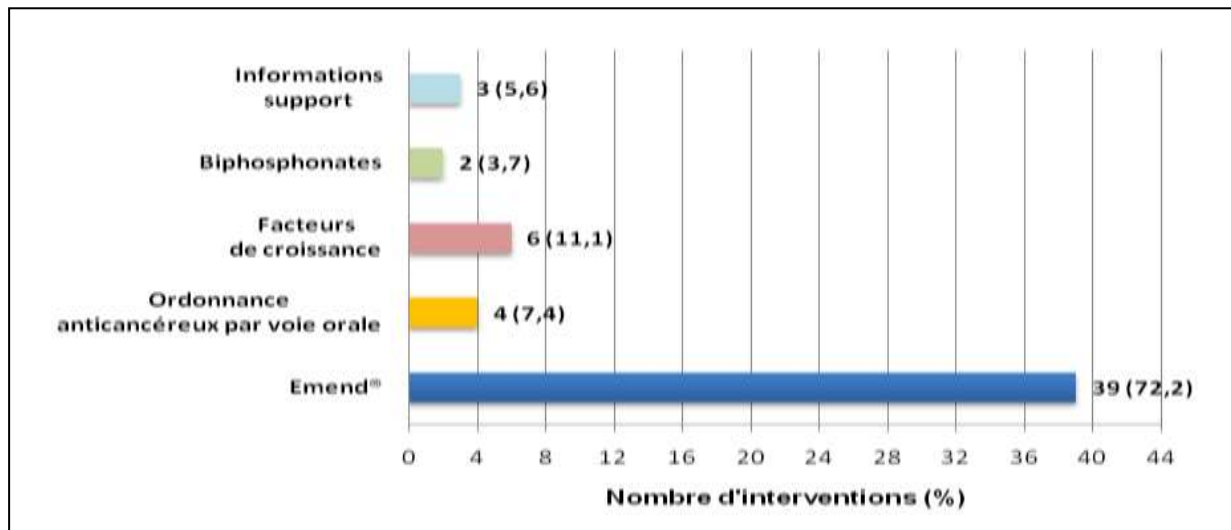


Figure 13 : Médicaments TAA ayant causés des interventions pharmaceutiques (n=54).

Le rôle de l'interne de pharmacie n'est pas uniquement de vérifier la conformité avec la législation. Il doit conseiller le clinicien sur la démarche thérapeutique à suivre pour prescrire hors AMM. La prescription hors AMM doit être fondée sur des arguments scientifiques et doit être discutée avec le pharmacien, surtout lorsqu'il s'agit de médicaments TAA. Cette justification demandée par l'interne de pharmacie est d'autant plus importante qu'elle permet d'éviter l'apparition d'effets secondaires entraînant de probables surcoûts d'hospitalisation mais aussi altérant la qualité de vie du patient. L'informatisation des prescriptions serait un moyen de détecter les prescriptions hors AMM. Leur identification bloquerait systématiquement la délivrance des médicaments et le prescripteur serait obligé de justifier sa prescription pour obtenir les traitements. Dans ce cas de figure, l'informatique serait un outil de travail performant dans l'identification d'erreurs de prescription et indirectement dans l'amélioration de la qualité de vie des patients et dans réduction des coûts de prise en charge.

f. Conseils et informations pharmaceutiques

Avec 240 (23,6%) interventions, le domaine "Conseils et informations" représente le deuxième secteur interventionnel du pharmacien clinicien (Figure 7). Il n'est pas illogique d'observer que ce type d'interventions prend une part importante dans l'activité de l'interne de pharmacie. Le conseil pharmaceutique est une activité importante en officine. Il en est de même à l'hôpital, mais elle est réalisée au lit du patient. Parmi ces interventions, l'information

thérapeutique auprès de l'équipe médicale arrive en première place avec 43,8% des interventions, puis viennent le conseil thérapeutique du pharmacien avec 36,3% des interventions et enfin le "conseil patient" avec 20% des interventions.

➤ Informations thérapeutiques à l'équipe médicale et soignante

Le corps médical et l'équipe soignante sont très demandeurs d'informations thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge des patients surtout dans des domaines sortant du cadre de leur spécialité. Les informations demandées balayent tous les champs d'action du médicament (dose, indication, données pharmacocinétiques, effets indésirables, contre indication, prix etc.) (Tableau 23).

Tableau 23 : Identification des différentes informations thérapeutiques données à l'équipe médicale et soignante.

	Dose pharmacocinétique posologie	Prix	Disponibilité officine	Compatibilité stabilité	EI	CI	Indications Recommandations bonnes pratiques	Equivalence	Médicaments par sonde	Disponibilité pharmacie CLCC
Nb d'interventions (%)	63 (60,0)	2 (1,9)	3 (2,9)	3 (2,9)	3 (2,9)	4 (3,8)	5 (4,8)	5 (4,8)	5 (4,8)	12 (11,4)

➤ Conseil patient

Il représente environ 44% des activités de conseils et touche différents domaines :

- Prise en charge des effets indésirables post chimiothérapie,
- Prise en charge d'événements indésirables hors contexte de chimiothérapie,
- Recommandations de stockage de produits frais,
- Recommandations d'administration,
- Recommandations d'hygiène alimentaire,
- Mesures préventives d'effets secondaires.

Le conseil au patient intervient à différents niveaux. Cette activité débute au lit du patient lors de la visite médicale. L'analyse des antécédents médicamenteux est une intervention qui précède généralement le conseil thérapeutique. Cette activité de conseil se poursuit lors de la remise des ordonnances de sortie (antiémétiques, bain de bouche, antibiotiques, prise de sang). Elle peut être verbale et, ou écrite (Annexe III et IV). En effet, une partie des conseils donnés verbalement figure sur certaines ordonnances de sortie (bains de bouche) ou sur des documents explicatifs (Annexe III). Le temps consacré à conseiller le patient varie de 0 à 10 minutes par patient. Les conseils occupant le plus l'interne sont ceux qui sont effectués lors de la remise des ordonnances de sortie. En effet, le nombre d'informations à assimiler d'un seul coup dû au nombre d'ordonnances et de médicaments prescrits effrayent souvent les patients. Il faut donc prendre le temps de leur

expliquer les différentes prescriptions (effets secondaires connus, posologie, conseils en cas de survenue d'effets secondaires). L'utilisation d'un récapitulatif destiné au patient leur permet de mieux comprendre et d'assimiler les informations (Annexe V).

Un grand nombre des patients dans le service sont poly-médicalisés ou possèdent des antécédents médicaux pouvant nécessiter un conseil thérapeutique. Par exemple, certains anticancéreux peuvent interagir avec des médicaments (exemple : anticancéreux et anticoagulants oraux). Ces interactions peuvent être à l'origine d'effets indésirables plus ou moins marquants. Il est donc nécessaire d'identifier ces éventuelles interactions, d'analyser le risque potentiel iatrogène et de conseiller si besoin au patient mais aussi au clinicien un éventuel changement de la prise en charge thérapeutique.

Au cours de cette étude, l'interne de pharmacie a vu entre 75 et 90% des patients hospitalisés par semaine. Son emploi du temps défini chaque semaine était réparti entre les deux secteurs d'hospitalisation en fonction de leur activité respective (nombre d'entrées, nombre de prescriptions de chimiothérapies, état clinique des patients). Cette activité de conseils a concerné en majorité les patients du secteur de semaine. L'interne a participé chaque lundi, mercredi, jeudi et parfois le mardi à la visite des patients du secteur de semaine. Le vendredi était dédié aux patients du secteur conventionnel. Étant donné le nombre élevé de patients, la présence à mi-temps dans le service et les nombreuses activités de l'interne de pharmacie dans le service tous les patients n'étaient pas renseignés sur les prescriptions de la même façon. Les patients hospitalisés pour une toute première ligne de chimiothérapie étaient renseignés en priorité, puis c'était les patients avec des facteurs iatrogènes importants (poly-médicalisation ou antécédents médicaux comme le diabète, phlébite, etc.) ou n'ayant pas eu de chimiothérapie depuis longtemps.

Mais l'interne de pharmacie n'est pas le seul à être intervenu dans cette activité de conseils. Dans le service de cancérologie, les autres professionnels de santé (médecins et infirmiers) sont également intervenus mais dans leurs domaines de compétences respectifs. Par exemple, pour une prescription de plusieurs médicaments, le médecin expliquait la pathologie et son traitement. Le pharmacien pouvait expliquer les possibles effets secondaires des médicaments, les conduites à tenir en cas de survenue d'effets secondaires ou les modalités de prise des médicaments. L'infirmière pouvait conseiller également le patient sur les modalités de prise et sur les mesures d'hygiène de vie à prendre. Le médecin et l'interne de pharmacie présent au cours de la visite sont en première ligne pour conseiller le patient et l'activité de conseil de l'infirmière a lieu généralement après leur passage. Quelques conseils sont cependant répétés par l'ensemble des intervenants dans des termes simples afin que le malade puisse les assimiler et les appliquer. L'ensemble des conseils

délivrés par ces professionnels de santé doivent permettre d'obtenir une compliance optimale et d'améliorer la qualité de vie du patient en évitant l'apparition de iatrogénie.

g. Interventions pharmaceutiques en chimiothérapie

Les interventions relevant du domaine de la chimiothérapie sont la première cause d'interventions (29,7%) de l'interne de pharmacie (Figure 7). Grâce à sa présence quotidienne dans le service, le pharmacien clinicien a pu agir directement auprès du médecin en participant à la prescription des chimiothérapies (144 interventions) mais également indirectement avec URC localisée à la pharmacie (158 interventions). Les actions directes menées par l'interne de pharmacie en termes d'aide à la prescription ont concerné dans 52,8% la prescription informatique (logiciel), dans 31,9% l'adaptation du traitement (modification AUC, calcul et ajustement de dose en fonction de la clairance de la créatinine, modification de dose en fonction des toxicités). Les interventions sur la prescription informatique consistaient à vérifier le bon déroulement des étapes de prescription faites par les prescripteurs (médecins et internes de médecine).

De plus, au cours de l'étude, le logiciel de prescription des chimiothérapies (Apache[®]) a été remplacé par un nouveau logiciel (Chimio[®]). Ces vérifications ont été plus nombreuses lors de ce changement bien que les prescripteurs aient été formés à ce nouveau logiciel. Par exemple, ces interventions permettaient de vérifier si les doses étaient ajustées correctement d'une prescription à une autre ou si le schéma thérapeutique était correct.

Pour un des cytotoxiques, le Carboplatine[®], la dose était calculée en fonction de l'aire sous la courbe ou AUC. Du fait de sa toxicité particulière sur la lignée plaquettaire, Hilary Calvert, Professeur de médecine a défini une aire sous la courbe à atteindre pour éviter une toxicité excessive. On traite alors le patient avec une intention d'aire sous la courbe (ou AUC), exprimée en mg/ml x minutes. Pour calculer cette dose, il est nécessaire de connaître la clairance de la créatinine du patient, son âge et son poids et connaître la valeur de l'AUC à utiliser. Cette valeur varie de 4 à 6 selon l'état général du patient (4 pour mauvais et 6 pour très bon). En majorité, on utilise dans les protocoles de chimiothérapie des AUC 5. Le calcul de cette dose n'est pas du ressort du biologiste mais du médecin et du pharmacien. Le médecin et l'interne de pharmacie déterminaient l'AUC à utiliser et calculaient la dose de Carboplatine[®] chacun de leur côté pour vérifier et confirmer la dose.

Ces vérifications ont pris toutes leurs importances au cours de cette transition de logiciel mais également en l'absence des prescripteurs seniors car à ce moment c'étaient les

internes de médecine qui prescrivait. Leur formation sur le logiciel Pharma® avait été moins développée que celle des prescripteurs seniors. Par conséquent, un accompagnement dans les étapes de prescription de la part de l'interne de pharmacie avait été mis en place afin d'éviter des erreurs de prescription. Grâce à des contacts téléphoniques fréquents entre l'URC et l'interne de pharmacie, celui-ci renseignait, confirmait (par exemple les prescriptions de pompes de 5FU à domicile, les modifications de dose) ou répondait aux questions diverses posées par les infirmiers, prescripteurs et pharmaciens (Tableau 24). L'interne de pharmacie a servi d'intermédiaire entre les différents professionnels de santé et pouvait répondre à leur demande dans les plus brefs délais.

Tableau 24 : Secteurs d'interventions du pharmacien clinicien dans le domaine de la chimiothérapie.

CHIMIOThERAPIE					
Aide à la prescription service clinique (n=144)			Aide Unité de Reconstitution service pharmacie (n=158)		
Logiciel	Adaptation du traitement	Interventions diverses	Pompe	Adaptation du traitement	Questions
76 (52.8)	46 (31.9)	22 (15.3)	45 (28.5)	86 (54.4)	27 (17.1)

Le risque toxique des chimiothérapies, leur relation dose-efficacité et leurs coûts sont des paramètres à prendre en considération lors de leur fabrication. Les interventions de l'interne de pharmacie ont pour but de sécuriser la prescription et le circuit de la chimiothérapie afin d'éviter tout surcoût de fabrication mais aussi l'apparition de toute toxicité pouvant altérer la qualité de vie du patient.

h. Interventions dans le domaine : liaisons service pharmacie

Les interventions relevant du domaine "de la liaison service-pharmacie" se placent en troisième position juste après les actions de chimiothérapie et de conseils avec 16,8% (Figure 7). Les champs d'activité sont variés. Ils vont de la poursuite des traitements (33,9%), aux questions thérapeutiques (38,6%) en passant par l'information thérapeutique au service (27,5%).

L'interne de pharmacie a joué un rôle d'interface entre la pharmacie et le service clinique. Il a pu à la fois répondre aux questions provenant de la pharmacie telles que la continuité de médicaments non gérés par l'établissement et dont les achats passent par un grossiste particulier. Mais il a pu également transmettre des informations provenant de la pharmacie et destinées aux prescripteurs et infirmiers (ruptures de stock, retraits de lots,

changements de spécialités) et répondre à leurs questions (disponibilité des médicaments, temps de commande, possibilités d'équivalence thérapeutique). Cette collaboration étroite a permis de diminuer les délais de prise en charge et d'ajuster au mieux la thérapeutique des patients.

3. Conclusion

Au cours de cette expérience professionnelle, l'interne de pharmacie a su se trouver une place dans l'équipe médicale. Ces compétences dans le domaine du médicament ont été mises à profit tant par les médecins, les internes et externes de médecine que par le personnel soignant. Cette étude a montré que ses compétences ne doivent pas se limiter à celle du médicament. Elles doivent être élargies aux pratiques des autres professionnels de santé, biologiste, infirmier et plus particulièrement à celles du médecin puisque c'est avec lui que le pharmacien en service clinique collabore étroitement.

Lors de cette étude, les activités de l'interne de pharmacie ne se sont pas limitées à une simple visite hebdomadaire des patients en présence de l'équipe médicale. Il a participé activement à l'amélioration de la prise en charge du patient en intervenant au niveau du prescripteur (opinions pharmaceutiques, informations thérapeutiques, bonnes pratiques de prescription et l'aide à la prescription), au niveau de la prescription (substitution, analyse de la prescription, rédaction, dosage, posologie, indication et interactions), au niveau du patient (conseils et éducation thérapeutique), au niveau de l'équipe soignante (bonnes pratiques d'administration et informations thérapeutiques) et au niveau des pharmaciens/préparateurs (continuité des traitements, gestion de stock, demandes particulières, commandes, et pharmacovigilance). L'interne de pharmacie a pu émettre des avis pharmaceutiques qui ont été pris plus ou moins en compte par l'ensemble des professionnels de santé.

A ce jour, il n'y a pas de spécialistes de Pharmacie Clinique reconnus par les autorités de tutelle bien qu'il existe des DU de Pharmacie Clinique traitant de cancérologie, de gériatrie, etc. Tous les pharmaciens pratiquent la Pharmacie Clinique. Selon le lieu d'exercice, les missions y sont différentes mais peu de praticiens hospitaliers pratiquent cette discipline directement dans les services de soins. Cette tâche s'adresse plus particulièrement aux internes de pharmacie. Ils peuvent à la fois valider des connaissances théoriques et les appliquer au travers de leur stage clinique. Tout comme l'absence de spécialistes de Pharmacie Clinique, l'utilisation du terme "pharmacien clinicien" n'est pas reconnue. Ce terme est utilisé fréquemment mais ce statut n'existe pas légalement.

Les pharmaciens deviennent des acteurs de santé importants dans les services cliniques. Il existe encore un trop grand nombre d'établissement de santé dépourvu de ce type d'activité. On trouve de plus en plus des pharmaciens de Pharmacie Clinique responsable de pôle médical (cardiologie, pédiatrie, digestif) comme à Toulouse ou à Grenoble. La valeur ajoutée dans le domaine clinique ou économique d'un pharmacien en service clinique a déjà été prouvée dans des études étrangères. Cette valeur ajoutée clinique et surtout économique a entraîné une politique de créations de postes de pharmaciens en services clinique de la part des établissements de santé de ces pays.

Aucune grande étude française a permis de montrer l'impact clinique et économique d'un pharmacien en service clinique dans notre système de santé. C'est là une éventuelle raison du nombre limité de pharmaciens dans les secteurs de soins en France. Une autre raison possible serait le manque de budget. L'utilisation de pharmacien en service clinique, avec des outils de travail adaptés et performants (informatisation des prescriptions, prescription centralisée), avec des missions précises (analyse et validation des prescriptions au cours de la visite puis répartition nominatives des médicaments) seraient des mesures qui pourraient entraîner des économies de santé (baisse du nombre de jours d'hospitalisation) mais aussi diminuer la iatrogénie médicamenteuse. Les gains engendrés (économies totales par rapport aux salaires des pharmaciens) par ces établissements pourraient permettre d'étendre ce type d'activités de Pharmacie Clinique aux services qui nécessitent le plus de ces besoins.

Une alternative serait de coter les actes pharmaceutiques effectués (par exemple en P) qui relèvent de la Pharmacie Clinique tout comme les biologistes avec la cotation en B. Les gains économiques supplémentaires liés à cette cotation pourraient permettre de diminuer les dépenses des établissements et d'augmenter les économies de santé liées à la iatrogénie en employant plus de pharmaciens.

Outre la réduction de la iatrogénie médicamenteuse, un des objectifs principaux de cette étude était de montrer la valeur ajoutée d'un pharmacien en unités de soins sur les dépenses touchant de près ou de loin le médicament. Le but final étant d'étendre cette activité à d'autres services en créant des postes de pharmacien en service clinique dans le cas où l'étude s'avérait positive. Cette étude a permis d'intégrer un interne de pharmacie dans un service médical. Cette présence est maintenant une situation bien ancrée dans les pratiques professionnelles du service. L'interne de pharmacie a su trouver sa place et participe activement au fonctionnement du service et à l'amélioration de la prise en charge du patient. Sa proximité avec le personnel soignant et médical ainsi que l'interface avec la pharmacie via le téléphone ou l'ordinateur permet d'avoir une rapidité d'action appréciée par les pharmaciens, les médecins et infirmiers. Cependant, le manque de temps, d'outils de

travail performants (robotisation, prescription nominative centralisée) et de moyens sont des facteurs limitant l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et à la diminution de la iatrogénie.

Cette étude a permis d'identifier les domaines d'interventions (*process measures*) de l'interne de pharmacie et à montrer qu'il intervenait activement auprès des professionnels de santé pour tenter d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. Les conséquences socio-économiques (impact clinique et économique ou *outcome measures*) dues à l'emploi de l'interne de pharmacie dans le service n'ont pas pu être établis. Une méthodologie de l'étude plus élaborée et l'utilisation de grilles d'indicateurs d'activité définies par des associations de Pharmacie Clinique comme celle de la SFPC auraient pu être utilisées pour démontrer l'impact clinique et économique. Malgré l'absence de ces mesures, le service de cancérologie emploie toujours un interne de pharmacie à mi-temps.

B. Place du pharmacien dans une étude de comparaison de deux modalités d'administration différentes d'un protocole de chimiothérapie dans le cancer colorectal : cetuximab-irinotecan.

1. Généralités sur le cancer colorectal

a. Épidémiologie

En France, le cancer colorectal est un problème de santé publique. La prévalence du cancer colorectal est de 25 à 30 pour 100 000 habitants. Chaque année environ 33 500 nouveaux cas sont diagnostiqués dont 65% sont des cancers coliques et 35% des cancers du rectum [71]. En France, les cancers colorectaux représentent environ 15% de l'ensemble des cancers. Son incidence en 2002, c'est à dire le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués en France a été estimé à 150 000 chez l'homme et 120 000 chez la femme [72, 73] (Figure 14 a et 14 b).

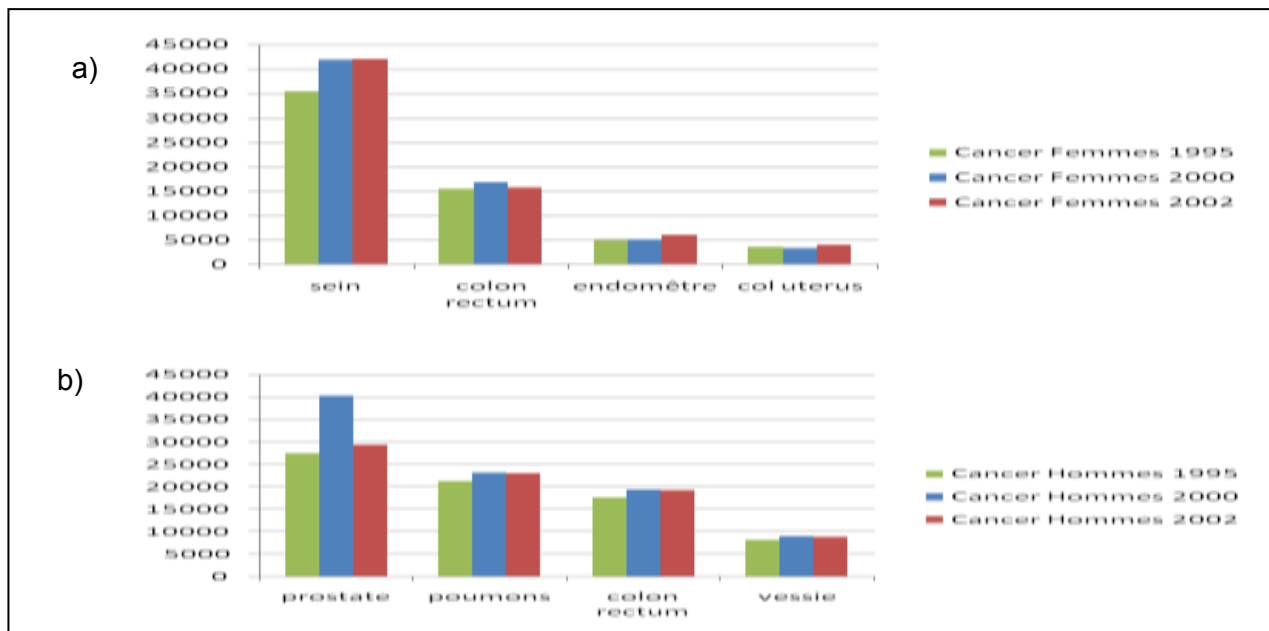


Figure 14 : a) Estimation des nombres de nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2000, 1995 et 2002 chez les Femmes, b) Estimation des nombres de nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2000, 1995 et 2002 chez les Hommes [72, 73].

Pour le cancer colorectal, l'incidence croît avec l'âge. Pour le cancer du colon, cette incidence est faible avant 30 ans mais augmente significativement entre 40 et 45 ans, puis double tous les 10 ans pour être maximale vers 70 ans. Pour le cancer du rectum, l'âge moyen de survenue est de 65 ans. 2.5% des sujets atteints ont moins de 40 ans et 63% plus de 70 ans [74].

Le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité par cancer, (11 % des décès par cancer en France) avec 16 843 décès en 1999. En 2000, l'incidence de la mortalité liée à ce cancer a été estimée à 8,9/100 000 habitants pour les femmes et 15,8/100 000 habitants pour les hommes [75].

b. Facteurs de risque

- *Les adénomes colorectaux*
- *La rectocolite ulcéro-hémorragique*

Il s'agit d'une inflammation chronique (prolongée) de la muqueuse du côlon et du rectum. Cette maladie évolue en cancer dans 20 à 30% des cas.

- *L'alimentation*

Une alimentation riche en graisses animales et pauvre en fibres végétales (cellulose) est un facteur favorisant de la cancérogenèse. On note également qu'une consommation

excessive de bière et une exposition professionnelle à l'amiante seraient des facteurs favorisants [73]. En revanche, la consommation d'huile d'olive diminuerait le risque de cancer colique [73].

- *Le Tabagisme*

Le risque de développer un cancer rectal ou colique est accru chez les hommes ayant fumé 1 paquet par jour pendant 30 à 40 ans et chez les femmes au delà de 1 paquet par jour pendant 45 ans [73].

- *L'alcool*

- *La maladie de Crohn*

- *Les antécédents familiaux de cancer colique ou d'adénome colique*

- *Les prédispositions génétiques* (HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ou syndrome de Lynch, la polypose œdémateuse familiale, cancer colique sporadique)

c. Anato-pathologie

▪ **Macroscopique**

Les cancers invasifs présentent des aspects variables : tumeur bourgeonnante ou ulcéro-bourgeonnante (faisant saillie dans la lumière rectal ou colique), tumeur végétante ou ulcéro-végétante, tumeur infiltrante, tumeur muco-sécrétante.

▪ **Microscopique**

La fréquence des différentes formes d'adénocarcinomes est semblable entre la tumeur rectale et colique (Tableau 25). L'adénocarcinome bien différencié (Figure 15) est le diagnostic anato-pathologique le plus fréquemment rencontré puisqu'il représente 85 à 90% des adénocarcinomes (Tableau 25).

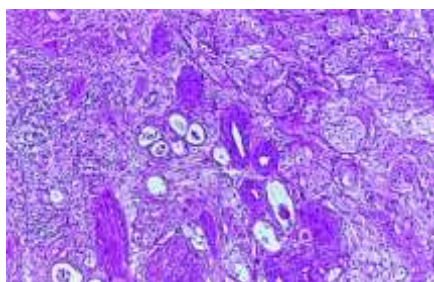


Figure 15 : Adénocarcinome bien différencié

Tableau 25 : Fréquence des différents types de tumeurs microscopiques en fonction de la localisation tumorale.

Tumeur rectale	Tumeur colique
<ul style="list-style-type: none"> ▪ adénocarcinome : 90% . bien différencié : 75% . moyennement différencié : 10 à 20% . peu différencié 5% . mucoïde ou colloïde ▪ épithélioma malpighien : 5 à 10% ▪ sarcomes : rares 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ adénocarcinome (lieberkhunien) : 85% . bien différencié : 70 à 75 % . moyennement différencié : 10% . peu ou indifférencié : 5% ▪ colloïdes : 10 à 15% ▪ sarcomes : rares (2%)

d. Classification et taux de survie

La prise en charge multidisciplinaire des tumeurs a nécessité la création d'un langage international commun entre cliniciens, pathologistes. La classification histologique OMS et le système TNM (Tumor Nodes Metastases) remplissent ces conditions. De nos jours, le système TNM reste le plus utilisé. Développée dans les années 1940 par un chirurgien français, Pierre Denoix, [76] cette classification en est sa 6^{ème} édition. Elle repose sur l'évaluation de trois éléments :

1. **T** – l'extension de la tumeur primitive
2. **N** – l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales
3. **M** – l'absence ou la présence de métastases à distance

La juxtaposition de chiffres à ces symboles indique l'expression des tumeurs malignes (par exemple : T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1) (Annexe VII). Pour réaliser une classification TNM, même clinique, une confirmation histologique est normalement nécessaire. Les taux de survie à distance sont corrélés à l'extension locale, au degré de différenciation cellulaire (Tableau 26 et 27). Plus le stade de la tumeur est grand, plus la survie à 5 ans est faible. En ce qui concerne le type microscopique, la survie à 5 ans est faible (moins de 25%) pour les adénocarcinomes peu différenciés.

Tableau 26 : Relation survie à 5 ans et classification. [77]

	TNM	DUKES	Astler et Coller	(survie à 5 ans)
Stade 0	Tis		A	100 %
Stade I	T1N0M0	A	A1	>90%
	T2N0M0		B1	85%
Stade II	T3N0M0	B	B2	70-80%
	T4N0M0		B2	35-80%
Stade III	Tous T			
A	N1M0	C	C1/C2	35-65%
B	N2M0 – N3M0			
Stade IV	Tous T, tous N Et M1	D	D	5%

Tableau 27 : Relation survie à 5 ans et tumeur microscopique.

Anatomo-pathologie microscopique	Pourcentage
Bien différencié	40 à 80%
Moyennement différencié	60%
Peu différencié	18 à 25%
Colloïde	<5%

e. Signes Cliniques évocateurs

Parmi les symptômes cliniques évocateurs on trouve :

- troubles du transit avec alternance diarrhées/constipation
- météorisme abdominale,
- les douleurs abdominales,

- syndrome rectal : épreintes et ténésmes
- des rectorragies,
- signes généraux : amaigrissement, anémie, asthénie, fièvre.

f. Le traitement

La décision de traitement des cancers colorectaux passe avant tout par une réunion de concertation pluridisciplinaire constituée de gastro-entérologues, chirurgiens, oncologues et anatomopathologistes. Cette décision est fondée sur l'anatomopathologie de la tumeur, le degré d'extension de la tumeur et la recherche de métastases. Différentes techniques sont à disposition des thérapeutes comme la chirurgie, la radiothérapie, la curiethérapie et la chimiothérapie. Ces différentes techniques sont utilisées seules ou en association ; la stratégie thérapeutique optimale est définie au cas par cas.

- La chirurgie

Les modalités opératoires prennent en compte le stade de la tumeur et l'objectif thérapeutique qui peut être de deux types : curatif ou palliatif.

- La chirurgie curative : Elle a pour objectif de réséquer la totalité des tissus tumoraux.
- La chirurgie palliative : Elle a pour but d'améliorer le confort du patient en traitant les conséquences du cancer (occlusion, hémorragie).

- La radiothérapie

Elle a pour objectif de détruire les cellules néoplasiques résiduelles dans le lit tumoral après l'exérèse chirurgicale. Elle peut être utilisée dans différentes circonstances.

- Place de la radiothérapie dans le cancer colorectal non métastatique : la radiothérapie est utilisée en préopératoire des tumeurs des rectums. Elle diminue le risque de récurrences locorégionales et améliore la conservation sphinctérienne [78, 79].
- Place de la radiothérapie dans le cancer colorectal métastatique : elle est utilisée ponctuellement pour le contrôle antalgique de métastases osseuses et la décompression de métastases ganglionnaires.

- La chimiothérapie

Chimiothérapie dans le cancer colorectal non métastatique : on distingue le traitement néo-adjuvant (avant chirurgie) et adjuvant (après chirurgie). Le traitement néo-adjuvant est réservé aux tumeurs rectales en association avec la radiothérapie. Le traitement adjuvant vise à diminuer le risque de rechutes métastatiques chez les patients opérés. Il repose sur l'utilisation de 5 Fluorouracile plus ou moins associé à l'oxaliplatine.

Chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique : le traitement des cancers métastatiques repose sur un doublet ou un triplet de chimiothérapie. Les molécules couramment sont : 5FU, irinotecan, oxaliplatine. Depuis quelques années, les thérapies ciblées (anticorps anti EGF récepteur et anti-angiogéniques) sont associés à la chimiothérapie conventionnelle pour augmenter la survie sans récurrence et la survie globale dans les différentes lignes de traitement. Sur les dernières études publiées, la médiane de survie peut atteindre 20 mois [80-84].

Le nombre d'anticancéreux agissant sur les organes de la cavité abdomino-pelvienne est grand (Tableau 28) ainsi que la liste des protocoles thérapeutiques (liste ci-dessous) en ligne adjuvante et métastatique. Parmi ces anticancéreux, seuls cinq d'entre eux (5Fluorouracile, de l'oxaliplatine, de l'irinotecan, du cetuximab, et du bevacizumab) agissent dans les tumeurs colorectales. Deux d'entre eux, le cetuximab et le bevacizumab sont de l'immunothérapie.

Tableau 28 : Liste des médicaments actifs ou non en fonction des localisations tumorales.

Cytotoxique/ Cancer	Œsophage	Estomac	Pancréas et voies biliaires	Carcinome Hépatocellulaire	Colon rectum	Cancer anal
5-FU	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Gemcitabine	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Cisplatine	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Oxaliplatine	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
Irinotecan	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Paclitaxel	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Cetuximab	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non
Bevacizumab	Non	Non	Non	Non	Oui	Non

- Principaux schémas thérapeutiques en adjuvant et en métastatique (protocoles hors essais cliniques) :
 - LV5FU2 simplifié =Acide folinique + 5 FU
 - Folfiri = irinotecan (Campto[®]) + LV5FU2 simplifié
 - Folfox 4, 6, 7 = oxaliplatine (Eloxatine[®]) +/- LV5FU2 simplifié
 - Folfiri - Avastin[®]
 - Folfox - Avastin[®]
 - Irinotecan
 - Irinotecan + Cetuximab (Erbitux[®])
 - Capécitabine (Xéloda[®])
 - Tégafur-uracile (UFT[®])
 - Xelox = Xeloda[®] + oxaliplatine
 - Xeliri = xeloda[®] + irinotecan

Au cours du début de l'année 2005, l'interne de pharmacie du service de cancérologie du CHU Laennec a mené une étude comparative du protocole irinotecan-cetuximab qui associe un cytotoxique (Irinotecan) à un anticorps (cetuximab). Cette étude réalisée peu de temps après la parution des résultats de l'étude BOND, essai pivot du cetuximab (Erbitux[®]) dans le cancer colorectal qui a permis au cetuximab d'obtenir son AMM, a comparé deux modalités d'administration différentes d'un même protocole (modalités CLCC c'est-à-dire celle de l'essai BOND versus modalités du CHU Laennec).

Avant de décrire cette l'étude comparative, je vais vous exposer brièvement les résultats de l'étude BOND puis les caractéristiques des deux molécules étudiées.

2. L'étude BOND, essai pivot du protocole cetuximab-irinotecan

a. Caractéristiques de l'étude

Cet essai pivot, randomisé, ouvert de phase II, multicentrique (56 centres) a comparé deux traitements (irinotecan plus cetuximab versus cetuximab) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (stade IV) confirmé par histologie. Les patients inclus devait avoir une tumeur réfractaire à un traitement à base d'irinotecan reçu pendant au moins six semaines (progression sous irinotecan pendant le traitement ou au cours des 3 mois suivant la fin du traitement) et la tumeur devait exprimer l'EGFR par immunohistochimie.

Le critère de jugement principal analysé était le taux réponse objectif selon les critères RECIST évaluée par scanner. Les critères secondaires étaient la survie sans progression, la durée de la réponse, la survie globale et la tolérance. 329 patients ont été inclus dans l'essai : 111 patients dans le bras cetuximab et 218 dans le bras irinotecan-cetuximab.

b. Résultats

Concernant le critère de jugement principal, l'association cetuximab-irinotecan est efficace chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique ayant progressé sous irinotecan. Le taux de réponse objective observé chez les patients avec l'association irinotecan-cetuximab était significativement supérieur à celui du cetuximab seul (22,9% versus 10,8%, $p=0,007$) (Figure 16).

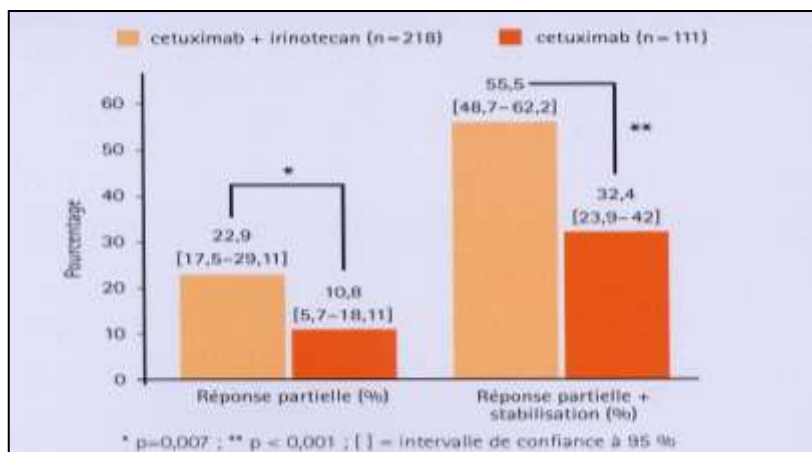


Figure 16 : Taux de réponses (%) [85].

Concernant les critères secondaires, l'étude BOND a montré un allongement significatif de la survie sans progression (4,1 mois versus 1,5 mois ; $p<0,001$) (Figure 17) mais n'a pas montré de différence significative sur la survie globale (8,6 mois versus 6,9 mois ; $p=0,49$). En ce qui concerne la tolérance, le cetuximab ne majore pas la toxicité de l'irinotecan. Les effets secondaires de grade 3-4 les plus fréquemment observés ont été les diarrhées (bras cetuximab-irinotecan) et des syndromes cutanés (dans les deux bras).

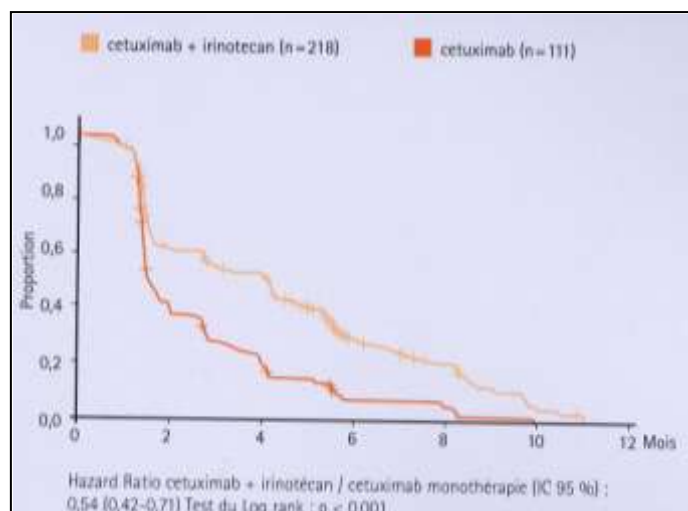


Figure 17 : Survie sans progression (mois) [85].

Cet essai pivot a permis de mettre en évidence l'efficacité de l'association cetuximab-irinotecan et a permis au cetuximab d'obtenir son AMM dans le traitement des cancers colorectaux en association avec l'irinotecan en 2004. Les règles d'utilisation du cetuximab sont celles qui ont été définies lors de l'étude BOND.

3. L'irinotecan ou CPTII (Campto®)

a. Le principe actif

Le principe actif de cette spécialité est le chlorhydrate d'irinotecan tri-hydraté ou CPT11 (Figure 18). C'est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine, cytotoxique naturel extrait d'un arbre chinois, le *Camptotheca acuminata*.

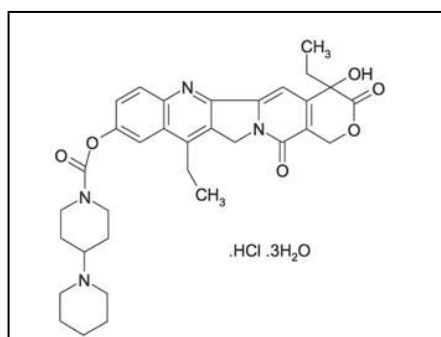


Figure 18 : Molécule de Chlorhydrate d'irinotecan tri-hydraté [86].

b. Mécanisme d'action

L'irinotecan est un inhibiteur de la topo-isomérase I, stabilisant les complexes clivables ADN-topo isomérase I et provoquant ainsi les coupures monobrin de l'ADN. Ces cassures perturbent les phénomènes de réplication de l'ADN au niveau de la fourche de réplication qui sont à l'origine de la mort cellulaire.

c. Propriétés pharmacocinétiques

La cinétique de l'irinotecan se déroule en trois phases : absorption, métabolisation et élimination. La demi-vie plasmatique de la première phase (absorption) est de 12 minutes, la seconde (Métabolisation) de 2,5 heures et la troisième (élimination) 14,2 heures.

- Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est de 65 %.
- Métabolisme : peu actif par lui-même, l'irinotecan est activé par une décarboxylestérase hépatique en SN 38 dont les concentrations plasmatiques sont 10 à 100 fois plus faibles et la demi-vie d'élimination est de 15 à 20 heures. Deux autres métabolites inactifs ont été identifiés, un glucuronide du SN-38 et un dérivé oxydatif provenant de l'action d'un cytochrome P450 (Figure 19). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ de 95 % pour le SN-38.

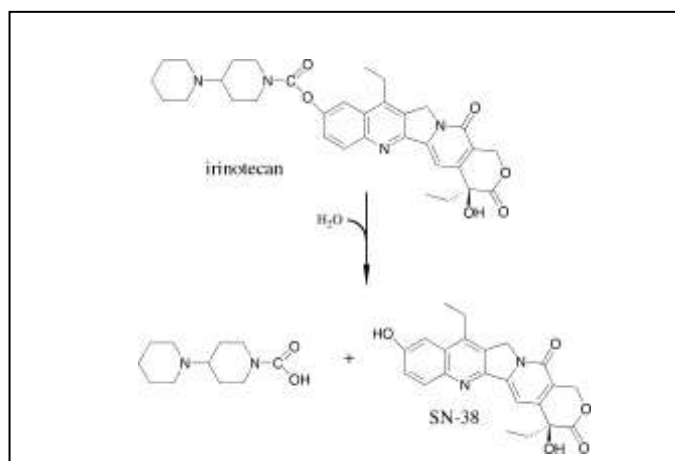


Figure 19 : Mécanisme de dégradation de l'irinotecan en SN38 [87].

- La pharmacocinétique est indépendante du nombre de cycles administrés et du schéma d'administration.
- Élimination : la clairance plasmatique est de 15 l/h/m² de surface corporelle. L'élimination est urinaire dose dépendante.

d. Règles d'utilisation

L'irinotecan doit être administré au moins 1 heure après la fin de la perfusion du cetuximab (Erbix[®]). Normalement la dose d'irinotecan utilisée est la même que celle administrée au cours des derniers cycles du précédent protocole à base d'irinotecan. Ce produit est à conserver à l'abri de la lumière [88].

e. Effets indésirables majeurs

Il existe différents types de toxicités :

- Toxicité clinique immédiate : nausées, vomissements, diarrhées, élévation des transaminases, alopecie (perte des cheveux), syndrome cholinergique nécessitant une prémédication par l'atropine.
- Toxicité retardée : diarrhées (de J4 à J10 après le début du traitement) pouvant être traitées par l'opéramide (Imodium[®]).
- Toxicité hématologique : neutropénie essentiellement.

4. Le cetuximab ou C225 (Erbix[®])[89]

a. Le principe actif

Le cetuximab (Erbix[®]) est le premier anticorps monoclonal chimérique (d'origine Humaine et murin) de type IgG1 à avoir obtenu une AMM.

b. Mécanisme d'action

Le cetuximab est donc un anticorps spécifiquement dirigé et possède une haute affinité pour le récepteur de la famille HER1 (Human Epidermal growth factor Receptor). Ce récepteur est une glycoprotéine transmembranaire qui appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase HER. On dénombre actuellement 4 récepteurs : HER1 ou encore connu sous le nom de EGFR ou ErbB-1, HER2/neu (ErbB-2), HER3 (ErbB-3), HER4 (ErbB-4). L'étude de tumeurs coliques montre que le niveau basal d'expression du REGF/HER1, ainsi que HER2 et HER3 dans le tissu tumoral, sont supérieurs à ceux observés dans l'environnement péri-tumoral [90-93]. L'EGFR est donc présent dans les tumeurs intestinales et rectales mais également dans d'autres localisations tumorales et dans certains tissus

normaux selon un pourcentage variable. C'est le cas dans les épithéliums de revêtement et ceux-ci de façon très importante, en particulier au niveau de la peau, du col utérin, des tissus glandulaires (hépatocytes, canaux biliaires), dans les cellules épithéliales du sein, de la vessie et des bronches (Tableau 26).

Tableau 26 : Pourcentage d'expression de l'EGFR en fonction du type de tumeurs et valeur pronostique de son expression dans les tumeurs humaines [94].

Type de tumeurs	% expression EGFR	Expression tissus normaux	Valeur pronostique péjorative
Carcinome épidermoïde tête et cou	80 - 100	Oui	Forte
Poumon non à petites cellules CBNPC	40 – 80	Faible	Faible
Adénocarcinome Pancréas	30 – 50	Oui	Forte
Côlon rectum	25 – 77	Non rendu	Forte
Œsophage	43 - 89	Basale	Forte
Estomac	33 - 74	Faible	Modeste
Col utérin	90	Oui	Forte
Sein	14 – 91	Cellules myoépithéliales	Modeste
Ovaire	35 – 70	Non	Forte
Prostate	65	Faible	Non renseigné
Vessie	31 - 48	Oui	Forte
Carcinome à cellules rénales	50 – 90	Oui	Forte
Gliomes	40	Non	Forte

Les niveaux d'expressions de l'EGFR retrouvés dans les publications peuvent varier de 25 à 82% selon les études [91, 95-99]. Une surexpression de l'EGFR est souvent corrélée à un facteur de mauvais pronostic, [91, 96] à une progression tumorale et à une résistance à la chimiothérapie. L'activation de l'EGFR entraîne également des phénomènes de résistance à la chimiothérapie, à l'hormonothérapie et aux radiations [100-105].

Ces récepteurs jouent un rôle fondamental dans les mécanismes de multiplication, migration, survie et différenciation cellulaire [95, 100-113]. L'activation des voies de signalisation intracellulaires du HER1 (voie de la MAPK pour la différenciation et prolifération cellulaire, voie de la Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3k) et du Signal Transducer an Activator of Transcription 3 (STAT-3) pour l'inhibition de l'apoptose [114]) favorise la différenciation, la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose, stimule l'angiogenèse et provoque l'augmentation du pouvoir métastatique de la tumeur [107, 108, 110-112, 114-116].

Le cetuximab possède une affinité pour l'EGFR environ 5 à 10 fois supérieure aux ligands endogènes [116]. Il bloque ainsi la liaison ligand-récepteur aboutissant donc à une inhibition de ces fonctions (Figure 29). Il inhibe ainsi la prolifération cellulaire et induit l'apoptose des cellules tumorales humaines exprimant l'EGFR (Figure 21).

In vitro et in vivo, le cetuximab inhibe la prolifération et induit l'apoptose de cellules tumorales humaines exprimant l'EGFR [106, 116-118]. In vitro, le cetuximab présente une activité cytostatique sur les lignées cellulaires [119]. Il inhibe la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et bloque la migration des cellules endothéliales. In vivo, il inhibe l'expression de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et provoque une réduction de la néo-vascularisation tumorale et des métastases [116-118]. Enfin il recruterait les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (Cytotoxicité médiée par les Cellules Dépendantes des Anticorps ou ADCC) [118].

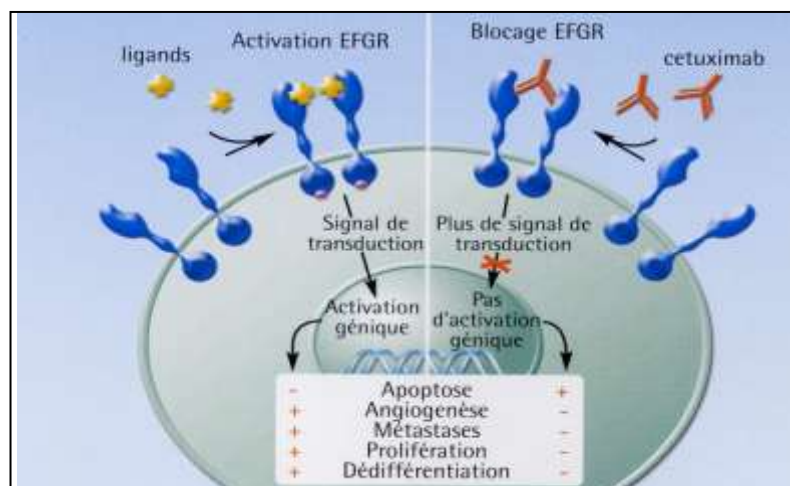


Figure 21 : Mécanismes d'action du cetuximab [116, 118, 120].

c. Propriétés pharmacocinétiques [120]

Seuls les données de distribution et d'élimination sont connues et renseignées.

- Distribution : le volume de distribution (Vd) est indépendant de la dose : $Vd = 2 \text{ à } 3 \text{ l/m}^2$ de surface corporelle.
- La demi-vie d'élimination est de 70 à 100 heures.

d. Règles d'utilisation [85, 120]

Les règles d'utilisation suivantes sont celles définies suite à l'étude pivot BOND. L'utilisation d'un anticorps nécessite une surveillance étroite à cause du risque d'hypersensibilité.

- Doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapies cytotoxiques.
- Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins l'heure qui suit la fin de la perfusion.
- Avant la première perfusion et avant toutes les perfusions ultérieures, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique afin de prévenir une hypersensibilité.
- La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.
- ERBITUX[®] s'administre une fois par semaine par voie intraveineuse : pompe à perfusion, goutte à goutte ou seringue électrique.
- Un filtre de 0,2 micromètre ou de 0,22 micromètre de taille de pore nominale doit être connecté sur la ligne de perfusion.
- La dose initiale est de 400 mg/m² de surface corporelle, la durée de perfusion recommandée est de 120 minutes.
- Les doses hebdomadaires ultérieures sont à 250 mg/m² chacune, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes.
- La vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 5 ml/minute.
- ERBITUX[®] ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, une ligne de perfusion séparée doit être utilisée et rincée avec une solution stérile de NaCl à 9 mg/ml (0,9%) pour préparation injectable à la fin de la perfusion.

e. Effets indésirables majeurs [85, 120]

Il existe différents types de toxicités : clinique immédiate et retardée et hématologique.

- Toxicité clinique immédiate : hypersensibilité (Fièvre, frissons, dyspnée, urticaire, bronchospasme, hypotension). Ce risque d'hypersensibilité est prévenu par l'administration antihistaminique.
- Toxicité retardée : pneumopathie interstitielle (elle survient entre la 4^{ème} et la 11^{ème} perfusion), syndrome cutané (sécheresse cutanée, rash acnéiforme, inflammation).

Le syndrome cutané survient à partir de la 1^{ère} ou 2^{ème} semaine. Il est réversible en un mois après l'arrêt du traitement.

- Toxicité hématologique : anémie et leucopénie. Cette toxicité hématologique est rare et de faible grade (0 à 2).

5. Matériels et méthodes

Le protocole de chimiothérapie irinotecan associé au cetuximab est indiqué dans les cancers colorectaux en deuxième ligne métastatique. Il existe actuellement à Nantes, deux établissements, le Centre de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau et l'Hôpital Laennec qui proposent ce protocole mais avec des modalités d'administration différentes. Cette étude rétrospective compare les deux modalités d'administration.

Pour les deux établissements, la prémédication est identique (Tableau 27). Avant la perfusion du cetuximab, 5 mg de Polaramine[®] sont administrés en intraveineux car le cetuximab peut être responsable de choc allergique. En cas de syndrome cholinergique dû à l'irinotecan, 0.25 mg d'atropine sont injectés en sous cutanée. Enfin, pour prévenir le risque de nausées et ou vomissements, 8 mg de Zophren[®] en IV seront administrés 30 minutes avant le début de la chimiothérapie (Tableau 27).

En revanche, le schéma thérapeutique varie entre les deux établissements. Pour l'hôpital Laennec, le schéma est le suivant : une dose de charge de cetuximab à 400 mg/m² sur 2 heures, puis une semaine plus tard début de la première cure avec au J1 250 mg/m² de cetuximab, 180 mg/m² d'irinotecan puis à J8 250 mg/m² de cetuximab et enfin reprise d'une nouvelle cure à J15 (Tableau 27). Pour le CLCC, le schéma thérapeutique est le suivant : une dose de charge de cetuximab à 400 mg/m² sur 2 heures, puis une semaine plus tard début de la première cure avec au J1 250 mg/m² de cetuximab et 350 mg/m² d'irinotecan puis au J8 et J15 250 mg/m² de cetuximab et reprise d'une nouvelle cure à J21 (Tableau 27).

Avant toute validation du J1 de la cure, un bilan sanguin comportant : Numération Formule Sanguine, plaquettes, ionogramme, urée, créatinine, glucose, bilan hépatique (transaminases, LDH, PAL, bilirubine totale) devra être systématiquement réalisé (Tableau 27). La surveillance de la valeur des transaminases a un double intérêt. Elle permet d'indiquer l'éventuelle présence de métastases hépatiques et de surveiller l'évolution du cancer. Les valeurs des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes devront être respectivement supérieures à 1 500/mm³ et à 100 000/mm³. L'évaluation tumorale est effectuée après 3 cures par un scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien (TAP) ou par toute autre imagerie le permettant.

Tableau 27 : Protocole thérapeutique du CHU Hôpital Nord René et Guillaume Laennec (HGRL) et au Centre René Gauducheau (CLCC).

	Protocole Laennec (202C)	Protocole CLCC (202A)
Prémédication	Cetuximab : Polaramine® 5 mg en IV 30 min avant la perfusion Irinotecan : Atropine® 0,25 mg en SC si syndrome cholinergique Zophren® 8 mg en IV 30 min avant la chimiothérapie	
Schéma Thérapeutique	J1 Cetuximab 250 mg/m² sur 1h Irinotecan 180 mg/m² sur 1h30 et 1h après la fin du cetuximab dans 250 ml de NaCl 0,9% J8 Cetuximab 250 mg/m² sur 1h	J1 Cetuximab 250 mg/m² sur 1h Irinotecan 350 mg/m² sur 1h30 et 1h après la fin du cetuximab dans 250 ml de NaCl 0,9% J8 Cetuximab 250 mg/m² sur 1h J15 : Cetuximab 250mg/m² sur 1h
Intervalle thérapeutique	J1 – J15	J1 – J21
Bilan	J1: - NFS, plaquettes <ul style="list-style-type: none"> ▪ ionogramme, urée, créatinine, glucose ▪ bilirubine totale, PAL, transaminases, LDH à l'intercure : NFS, plaquettes	
Valeurs acceptées	PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$	

L'objectif principal de cette étude est de comparer les profils de tolérance entre ces deux modalités. Les objectifs secondaires de l'étude sont la comparaison des profils d'efficacité (survie sans progression, survie globale) et de toxicité cutanée causée par le cetuximab (délai d'apparition, dose cumulée, traitement).

6. Résultats et discussion

a. Caractéristiques des patients

Dans cette étude, plus de 50% des patients étaient des hommes. L'âge moyen de ces patients au diagnostic était de 56 ans et l'âge moyen à l'inclusion des protocoles de 59 ans (Tableau 29). Toute localisation confondue, ces données montrent que le cancer colorectal touche en moyenne des patients âgés d'environ 60 ans. Ce qui correspond à la moyenne décrite par la littérature (chapitre II.B.1.a). Les patients de l'étude ont reçu leur ligne de chimiothérapie par irinotecan-cetuximab entre un et trois ans après le diagnostic de la tumeur primitive.

Le score Ps (Performant status) ou score OMS est une échelle qui définit l'état général du patient. Les valeurs du PS vont de 0 à 4 (Tableau 28). 90% des patients inclus ont un score d'état général (Ps) compris entre 0 et 1, c'est-à-dire un bon état général (Tableau 29). A noter que ce score est un critère d'inclusion obligatoire dans les essais cliniques. Il doit être inférieur ou égal à 2 pour inclure des patients.

Tableau 28 : Echelle du Performant status.

État Général de la personne	Ps
Peut travailler normalement	0
Travaille mais avec peine	1
Ne travaille plus, reste complètement ambulatoire, alitement <50% des	2
Nécessite une aide pour les gestes de la vie courante, alitement >50%	3
Grabataire	4

Au total, 24 patients (33,8%) présentaient des antécédents familiaux au cours de l'anamnèse à la première consultation. Parmi ces antécédents, le cancer colique était le cancer le plus fréquemment retrouvé chez les parents de première et seconde génération (Tableau 29).

Tableau 29 : Caractéristiques patients entre les deux centres hospitaliers.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Protocole CLCC (n=51)</i>	<i>Protocole Laennec (n=20)</i>	<i>TOTAL (n=71)</i>
<u>Age au diagnostic (années)</u>			
Moyen	56	57	56
[intervalle d'âge]	[31 ; 72]	[40 ; 76]	[31 ; 76]
<u>Age à l'inclusion (années)</u>			
Moyen	58	62	59
[intervalle d'âge]	[34 ; 73]	[43 ; 79]	[34 ; 79]
<u>Sexe - nombre (%)</u>			
Homme	35 (68,6)	11 (55,0)	46 (64,8)
Femme	16 (31,4)	9 (45,0)	25 (35,2)
<u>Score Ps à l'inclusion - nombre (%)</u>			
Ps = 0	14 (27,4)	4 (20)	18 (25,4)
Ps = 1	35 (68,6)	11 (55,0)	46 (64,8)
Ps = 2	2 (4,0)	3 (15,0)	5 (7,0)
Non déterminé	0	2 (10,0)	2 (2,8)
<u>Antécédents familiaux - nombre (%)</u>			
Oui	18 (35,3)	6 (30,0)	24 (33,8)
Non	32 (62,7)	12 (60,0)	44 (62,0)
Non déterminé	1 (2,0)	2 (10,0)	3 (4,2)
Type de tumeur retrouvée dans les antécédents familiaux	27	12	39
Colon	11 (40,7)	3 (25,0)	14 (35,9)
Sigmoïde	0	1 (8,4)	1 (2,6)
Estomac	2 (7,4)	2 (16,6)	4 (10,3)
Sein	3 (11,1)	2 (16,6)	5 (12,9)
Poumon	2 (7,4)	0	2 (5,2)
Autres (ORL, pancréas, prostate)	3 (11,1)	1 (8,4)	4 (10,3)
Polypes	5 (18,5)	1 (8,4)	6 (15,4)
Non déterminé	1 (3,7)	2 (16,6)	3 (7,7)

b. Tumeurs et métastases

- Localisation tumorale à l'inclusion

Parmi les patients inclus dans les deux protocoles, on observe une grande diversité des localisations tumorales mais les deux plus fréquentes sont rectales (28,2%) et sigmoïdiennes (25,4%) (Tableau 30).

Tableau 30 : Localisation des tumeurs primitives.

Nombre de patients/localisation (%)	Protocole CLCC	Protocole Laennec	TOTAL
	202A (n=51)	202C (n=20)	(n=71)
Jonction recto-sigmoïdienne	8 (15,7)	1 (5,0)	6 (8,5)
Rectum	14 (27,5)	6 (30,0)	20 (28,2)
Sigmoïde	11 (21,6)	7 (35,0)	18 (25,4)
Caecum	3 (5,9)	0	3 (4,2)
Colon gauche	9 (17,6)	2 (10,0)	11 (15,5)
Colon transverse	3 (5,9)	0	3 (4,2)
Colon droit	1 (2,0)	2 (10,0)	3 (4,2)
Double localisation	1 (2,0)	0	1 (1,4)
Duodénale	0	2 (10,0)	2 (2,8)
Maladie gélatineuse du péritoine	1 (2,0)	0	1 (1,4)

- Anatomopathologie microscopique

Dans cette étude, l'adénocarcinome lieberkhunien très différencié n'est pas le diagnostic anatomopathologique le plus fréquemment représenté chez les patients traités par le protocole cetuximab-irinotecan comme le décrit la littérature. A l'opposé, c'est l'adénocarcinome peu différencié qui est le plus souvent rencontré dans les deux protocoles.

Les patients du protocole Gauducheau (202A) présentent une composante majoritairement infiltrante (46,2%) alors que pour les patients du protocole Laennec (202C) ont une composante muqueuse (Tableau 31).

Tableau 31 : Diagnostic anatomo-pathologie microscopique dans les deux populations.

<i>Type</i>	<i>CLCC 202A (n=52)*</i>	<i>Laennec 202C (n=20)</i>
Adénocarcinome	2 (3,8)	0
Adénocarcinome peu différencié	20 (38,5)	10 (50,0)
Adénocarcinome moyennement différencié	20 (38,5)	4 (20,0)
Adénocarcinome bien différencié	10 (19,2)	6 (30,0)
Composante		
Infiltrant	24 (46,2)	0
Muqueux	3 (5,8)	9 (45,0)
Ulcéreux	1 (1,9)	0
Mucineux	1 (1,9)	0
Colloïde	5 (9,6)	1 (5,0)
Non déterminé	17 (32,7)	10 (50,0)

* un patient avec double localisation

- Situation métastatique au diagnostic

Lors du diagnostic de la tumeur, plus de 50% des patients des deux protocoles présentaient des localisations secondaires ou métastases synchrones (Tableau 32).

Tableau 32 : Situation métastatique au diagnostic de la maladie pour chaque centre hospitalier par patient (%).

<i>Réponse</i>	<i>CRLCC 202A (n=51)</i>	<i>Laennec 202C (n=20)</i>	<i>TOTAL (n=71)</i>
Oui	27 (52,9)	12 (60,0)	39 (54,9)
Non	24 (47,1)	8 (40,0)	32 (45,1)

Ces métastases étaient principalement hépatiques et ganglionnaires (Tableau 39). En revanche à l'inclusion du protocole cetuximab-irinotecan, les deux principales localisations secondaires observées étaient hépatiques et pulmonaires. Les métastases hépatiques sont les localisations secondaires qui apparaissent en premier. Le foie est un organe filtre fortement irrigué (circulation lymphatique et veineuse). C'est également le premier gros organe situé à proximité du côlon. Ces caractéristiques font que les localisations secondaires les plus fréquentes sont hépatiques. Dans cette étude, environ 50% des patients étaient atteints de métastases hépatiques à l'inclusion du protocole.

Entre le diagnostic de la tumeur et l'inclusion, on observe une forte augmentation des localisations secondaires pulmonaires et une réduction des localisations ganglionnaires (Tableau 33). Les précédentes lignes de chimiothérapies et la chirurgie ont permis de réduire d'environ 74% le nombre de ces localisations.

Tableau 33 : Localisation des métastases par organes au diagnostic (synchrones) et à l'inclusion (métachrones) du protocole pour chaque centre hospitalier (%).

Nombre de Localisation totale	CLCC		Laennec		TOTAL	
	Au diagnostic	A l'inclusion	Au diagnostic	A l'inclusion	Au diagnostic	A l'inclusion
Hépatique	21 (42,0)	39 (48,8)	7 (43,8)	15 (44,1)	28 (42,4)	54 (47,4)
Pulmonaire	2 (4,0)	29 (33,8)	2 (12,5)	13 (38,2)	4 (6,1)	42 (36,8)
Ganglionnaire	17 (34,0)	7 (8,8)	5 (31,3)	3 (8,8)	22 (33,3)	10 (8,8)
Péritonéale	8 (16,0)	4 (5,0)	2 (12,5)	1 (2,9)	10 (15,2)	5 (4,4)
Ovarienne	2 (4,0)	1 (1,3)	0	0	2 (3,0)	1 (0,9)
Osseuse	0	1 (1,3)	0	1 (2,9)	0	2 (1,8)
Splénique	0	1 (1,3)	0	0	0	1 (0,9)
Rénale	0	0	0	1 (2,9)	0	1 (0,9)

D'après le tableau 34, environ 30% des patients du protocole CLCC possèdent des métastases hépatique uniquement et 35% des métastases hépatiques et ganglionnaire à l'inclusion. Ces localisations sont également les plus courantes chez les patients du protocole Laennec à l'inclusion du protocole.

Tableau 34 : Localisations des métastases au diagnostic (synchrones) et à l'inclusion (métachrones) du protocole pour chaque centre hospitalier par patient (%).

Localisation	CLCC		Laennec		TOTAL	
	Au diagnostic	A l'inclusion	Au diagnostic	A l'inclusion	Au diagnostic (n=39)	A l'inclusion (n=71)
Hépatique	6 (22,2)	16 (31,4)	4 (33,3)	4 (20,0)	10 (25,6)	20 (28,1)
Hépatique + pulmonaire	0	18 (35,3)	1 (8,3)	9 (45,0)	1 (2,5)	27 (38,0)
Hépatique + ganglionnaire	8 (29,6)	1 (2,0)	1 (8,3)	0	9 (23,1)	1 (1,4)
Hépatique + péritonéale	4 (14,8)	1 (2,0)	0	0	4 (10,3)	1 (1,4)
Ganglionnaire	3 (11,1)	3 (5,9)	3 (25)	1 (5,0)	6 (15,4)	4 (5,6)
Pulmonaire	0	5 (9,8)	1 (8,3)	1 (5,0)	1 (2,5)	6 (8,5)
Autres	6 (22,2)	7 (13,7)	2 (16,7)	5 (25,0)	8 (20,5)	12 (16,9)

c. Chimiothérapies et protocole cetuximab-irinotecan

- ATCD de chimiothérapie

La bi-thérapie anticancéreuse reste la thérapeutique majeure en première ligne métastatique des cancers colorectaux. Dans cette étude, l'association du 5FU - irinotecan (Folfiri) est la chimiothérapie la plus prescrite en première ligne métastatique (protocole CLCC - 35,3% vs protocole Laennec - 55%). En seconde ligne métastatique, on retrouve majoritairement (50%) l'association 5FU et oxaliplatine (Folfox) chez les patients du protocole Laennec. En revanche, seulement 13,7% des patients du protocole CLCC reçoivent le Folfox contre 50% des pour les patients du protocole Laennec (Tableau 35).

Tableau 35 : Historique des chimiothérapies par patients et protocole.

<i>Ligne Métastatique</i>	<i>1^{ère} Ligne</i>		<i>2nd Ligne</i>		<i>3^{ème} Ligne</i>		<i>4^{ème} Ligne</i>	
<i>Nombre de patients (%)</i>	<i>202A (n=51)</i>	<i>202C (n=20)</i>	<i>202A (n=51)</i>	<i>202C (n=20)</i>	<i>202A (n=39)</i>	<i>202C (n=17)</i>	<i>202A (n=10)</i>	<i>202C (n=3)</i>
Folfiri	18 (35,3)	11 (55,0)	4 (7,8)	5 (25,0)	2 (5,1)	0	0	0
Folfiri Avastin	2 (3,9)	2 (10,0)	0	0	0	0	0	0
Folfox 6	11 (21,6)	4 (20,0)	7 (13,7)	10 (50,0)	0	0	0	0
Folfox 6 + VEGF	0	0	4 (7,8)	0	0	0	0	0
Folfox 4 +/- Avastin	6 (11,8)	0	0	1 (5,0)	0	0	0	1 (33,3)
Xelox	6 (11,8)	0	3 (5,9)	0	0	1 (5,9)	0	0
Xeliri	0	1 (5,0)	4 (7,8)	1 (5,0)	1 (2,6)	0	0	0
Irinotecan	2 (3,9)	0	11 (21,6)	0	1 (2,6)	1 (5,9)	1 (10,0)	0
Irinotecan Avastin	1 (2,0)	0	2 (3,9)	0	0	0	0	0
Irinotecan Cetuximab	0	0	12 (23,5)	3 (15,0)	29 (74,4)	14 (82,4)	9 (90,0)	2 (66,7)
Autres*	5 (9,8)	2 (10,0)	4 (7,8)	0	6 (15,4)	1 (5,9)	0	0

* UFT + irinotecan, UFT+ oxaliplatine, Symadex, Phosphotim, Tafluposide, Diflometecan, Xeloda, Tegafiri, Tegafox.

D'après l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le cetuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan. Sur 51 patients du protocole CLCC, seulement 2 patients n'ont pas reçu de ligne de chimiothérapie antérieure par irinotecan avant d'avoir le cetuximab. En revanche 100% des patients du protocole Laennec ont reçu préalablement une chimiothérapie à base d'irinotecan. Donc d'après l'AMM, les bonnes pratiques de prescriptions n'ont pas été appliquées à 2 patients (2,8%) sur les 71 inclus dans l'étude. La prescription du protocole cetuximab-irinotecan débute en deuxième ligne métastatique et se poursuit jusqu'en la 5^{ème} ligne. Elle est maximale en troisième ligne métastatique (Figure 22).

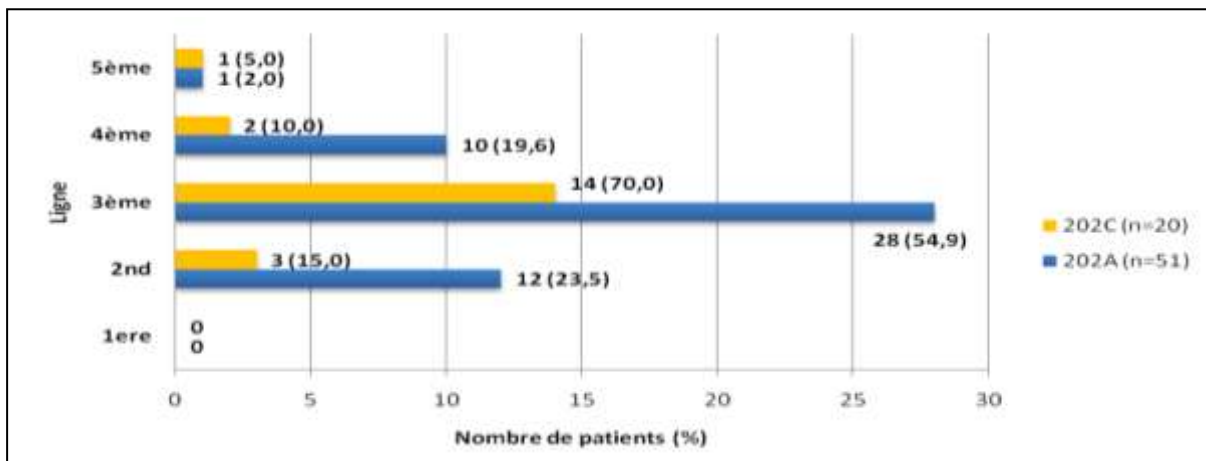


Figure 22 : Ligne d'administration du protocole cetuximab - irinotecan.

Le nombre moyen d'injections de cetuximab par patient est de 17 pour le protocole CLCC versus 11 pour le protocole Laennec (Tableau 36). Le cetuximab est une molécule appartenant à la famille des thérapies ciblées. Le coût à l'unité des thérapies ciblées en cancérologie est élevé. Lors de cette étude, il n'existait qu'une seule forme de flacon cetuximab (flacon de 100 ml à une concentration de 5mg/ml) d'une valeur de 213 euros. Le coût moyen de cetuximab par patient est supérieur à 10 000 euros. Si l'on rajoute à cela le coût de l'irinotecan, le coût total moyen par patient en anticancéreux uniquement est de 23 405 euros pour le protocole CLCC versus 13 311 euros pour le protocole Laennec (Tableau 36).

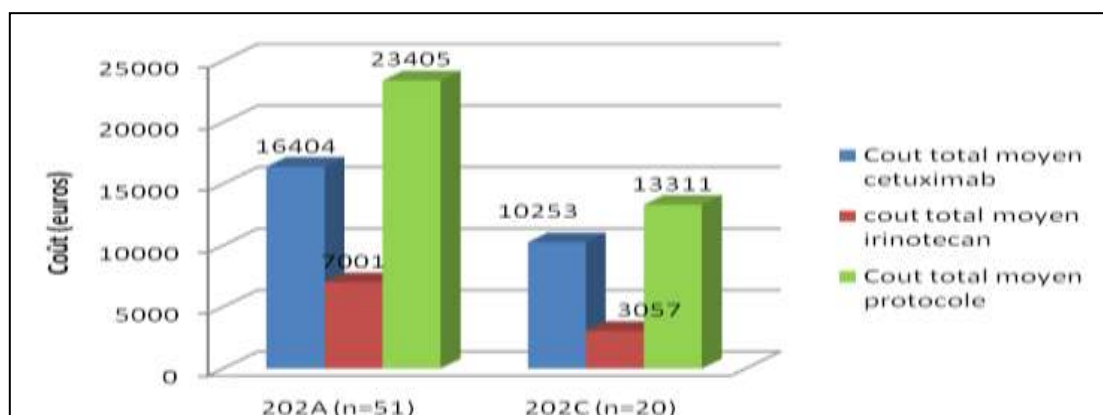


Figure 23 : Coût total moyen par cytotoxique et par patient et coût total moyen par patient.

Tableau 36: Données pharmaco-économiques par protocole.

		202A (n=51)	202C (n=20)
ERBITUX			
Injection	Nombre total d'injections	856	215
	Nombre moyen d'injections par patient	17	11
	[Nombre d'injections]	[2;49]	[1;23]
	Médiane nombre d'injections totale (mg)	16	8
Dose	Dose de Charge moyenne par patient (mg)	1398,65	1388,63
	[Dose de charge] (mg)	[486,37 ; 866,68]	[576,27 ; 800]
	[Dose d'entretien] (mg)	[279,68 ; 516,75]	[0 ; 500]
	Dose de cetuximab totale moyenne par patient (mg)	14886,85137	9507,9765
	[Dose cetuximab totale] (mg)	[1048,50 ; 24842,52]	[676 ; 10044,50]
Coût	Coût total moyen par patient (euros)	31768,5	9508,0
	[Coût total/patient] (euros)	[2400,5 ; 53013,9]	[1442,5 ; 21434,9]
IRINOTECAN			
Injection	Nombre total d'injections	303	108
	Nombre moyen d'injections par patient	6	5
	[Nombre d'injections]	[1 ;17]	[1 ; 11]
	Médiane nombre d'injections totale	6	6
Dose	[Dose irinotecan] (mg)	[390 ; 758,34]	[211,15 ; 356,25]
	Dose d'irinotecan totale moyenne par patient (mg)	6800,47	3044,75
	[Dose irinotecan totale] (mg)	[504,63 ; 11831,29]	[289,41 ; 3707,24]
Coût	Coût total moyen par patient (euros)	13539,7	6062,1
	[Coût total/patient] (euros)	[1004,7 ; 23556,1]	[576,21 ; 7381,11]
COÛT TOTAL CHIMIOThERAPIE MOYEN		45308,3	26352,1
	[Coût total]	[3367,8 ; 76570,0]	[4210,9 ; 29969,2]

d. Effets secondaires

Le tableau 37 résume les effets secondaires de grade 3-4 observés en fonction du nombre de patients pendant le traitement. Cette étude n'a pas montré de

différence significative sur la toxicité de grade 3-4. 16 patients du protocole CLCC versus 5 patients du protocole Laennec ont eu des effets secondaires grade 3-4. Les effets secondaires grade 3-4 les plus couramment observés dans le protocole CLCC sont les diarrhées (7 patients) et la neutropénie (3 patients). Seuls 2 patients sur 51 ont présenté une toxicité cutanée de grade 3-4. Dans le protocole Laennec, on observe un profil de tolérance similaire dans le type d'effets secondaires. En revanche un patient a présenté un choc allergique grade 3-4 lors de l'injection de la dose de charge de cetuximab, induisant une suppression des doses d'entretien. Enfin, il n'y a eu aucun décès au cours de cette étude.

Tableau 37 : Effets secondaires grade 3 et 4 en fonction du nombre total de patients (NS=Non Significatif, S=Significatif).

Effets secondaires par nombre total de patients					
	CLCC 202A		Laennec 202C		p value
	Nb	%	Nb	%	
Aucun	35	68.6	15	75	NS
Neutropénie grade 3-4	3	5.9	1	5	NS
Anémie grade 3-4	0	0.0	0	0	NS
Thrombopénie grade 3-4	0	0.0	0	0	NS
Cutané grade3-4	2	3.9	2	10	NS
Diarrhées grade 3-4	7	13.7	1	5	NS
Constipation grade 3-4	1	2.0	0	0	NS
Nausée grade 3-4	1	2.0	0	0	NS
Vomissement grade 3-4	0	0.0	0	0	NS
Mucite grade 3-4	0	0.0	0	0	NS
Asthénie grade 3-4	1	2.0	0	0	NS
Choc allergique grade 3-4	0	0.0	1	5	NS

e. *Survie sans progression*

Les patients du protocole CLCC ont une survie sans progression de 5,8 mois versus 3,4 mois pour les patients du protocole Laennec (Hazard ratio = 0,59 ; p=0,23 par le log-rank test) (Figure 24). Cette étude n'a pas permis de montrer l'existence d'une différence sur la survie sans progression entre les deux protocoles. Pour information, la survie sans progression observée chez les patients "cetuximab-irinotecan" de l'étude BOND était de 4,1 mois versus 5,8 pour les patients du CLCC (schéma thérapeutique identique à l'étude BOND).

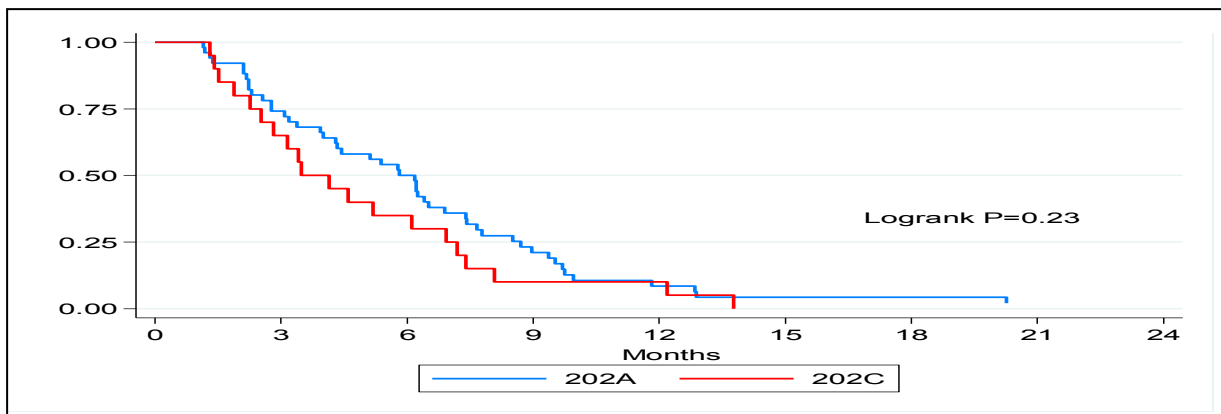


Figure 24: Temps avant progression tumorale dans les deux protocoles.

f. Survie Globale

Les patients du protocole CLCC ont une survie globale de 12,3 mois versus 7,5 mois pour les patients du protocole Laennec (Hazard ratio = 0,61 ; $p=0,031$ par le log-rank test) (Figure 25). Cette étude montre une différence en survie globale. Mais nous ne pouvons affirmer le caractère significatif de cette différence en l'absence de randomisation et du faible échantillonnage de l'étude. À titre indicatif, la survie globale observée chez les patients "cetuximab-irinotecan" de l'étude BOND était de 8,6 mois versus 12,3 pour les patients CLCC.

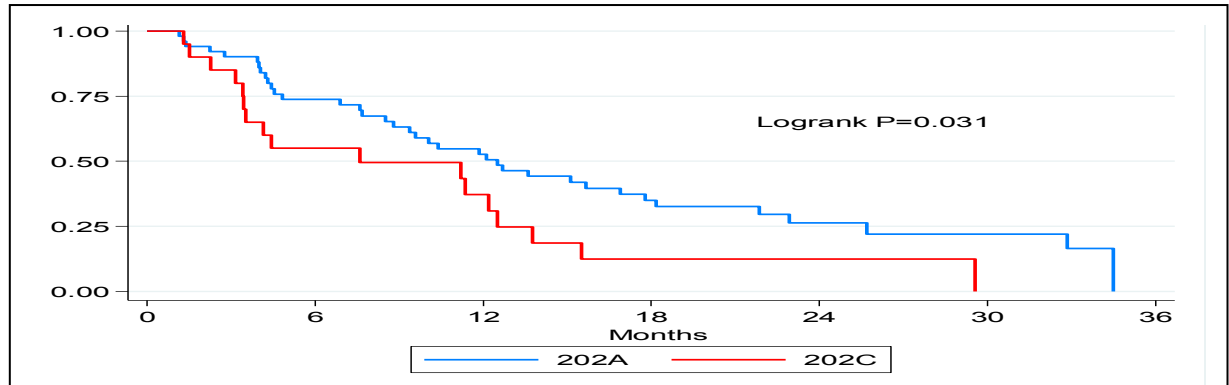


Figure 25 : Survie globale dans les deux protocoles.

La toxicité principale du cetuximab est la survenue du syndrome cutané dose dépendant qui se traduit par une éruption cutanée, puis une sécheresse cutanée essentiellement. La prise en charge du syndrome cutané est encore mal définie et il n'existe pas de consensus. Au cours de cette étude, l'interne de pharmacie s'est intéressé à cette toxicité en analysant le délai d'apparition du rash cutané, les doses cumulées de cetuximab à la première apparition du rash et le type de thérapeutique instauré au cours du syndrome cutané.

7. Toxicité cutanée

a. Prise en charge thérapeutique du syndrome cutané

La particularité de cette éruption sous inhibiteur de l'EGFR est son caractère inflammatoire et profus. L'éruption est de type papulo-pustuleuse non comédienne dans 86% des cas [121]. Il faut bien noter que le rash cutané induit par les inhibiteurs HER1 n'est pas de l'acné car il y a un respect des glandes sébacées. La bonne définition est une adénite pustulo-papulaire.

L'apparition est brutale et peut toucher le visage, le dos, le décolleté. Elle respecte le cuir chevelu. La réaction peut être peu importante, modérée ou sévère. Parfois il est possible d'observer une inflammation péri-unguéale notamment au niveau des pouces. Le rash acnéiforme peut également se caractériser par un aspect de la peau desquamante (jusqu'à 90 % des malades). Chez certains patients, cette réaction acnéiforme est souvent associée à un prurit et les papules qui peuvent se transformer en pustules. Ces pustules se dessèchent et forme des croûtes jaunes [122-125]. Elle n'est pas spécifique et l'éruption papulo-pustuleuse ne répond pas à un mécanisme immuno-allergique mais est dose dépendant.

À ce jour, il n'existe pas de conférence de consensus sur le traitement de l'éruption acnéiforme sous Cetuximab. Peu de données sont actuellement disponibles sur cette toxicité cutanée (faibles effectifs, données incomplètes) et la classification NCI-CTC ne permet pas de définir avec précision des stratégies thérapeutiques simples. Actuellement le traitement des éruptions acnéiformes médicamenteuses repose sur l'utilisation des molécules utilisées dans l'acné juvénile. Il existe le traitement par voie générale et par voie locale.

▪ **Traitement par voie générale**

- Les antibiotiques : en première intention on utilise les cyclines (1^{er} et 2nd génération) ou des macrolides (Erythromycine). Les cyclines sont efficaces en 2 à 4 semaines de traitement.
- Acétate de cyprotérone et le gluconate de zinc (Rubozinc[®]) ont un délai d'action trop long pour être utilisés.

▪ **Traitement par voie locale**

- Le peroxyde de benzole (Cutacnyl[®], Eclaran[®], Panoxyl[®]) : son action est complémentaire de celle de l'antibiothérapie générale. Ce traitement est photo sensibilisant et parfois irritant. C'est pourquoi l'application se fait préférentiellement le

soir et doit parfois être espacée à un jour sur deux. Il faut penser à prévenir le patient d'une décoloration possible des textiles et des cheveux en contact avec le produit.

- Les antibiotiques (Erythromycine ; Eryfluid[®], Erythrogel[®], ou clindamycine ; Dalacine[®]) : ils peuvent être prescrits seuls ou en association avec le peroxyde de benzole. L'acide azélaïque (Skinoren[®]) a une activité antibactérienne, anti-inflammatoire mais un délai d'action plus long que les autres topiques.

▪ **Les paramètres pertinents**

De nombreux éléments ne sont pas évalués par les classifications existantes (dissémination, démangeaisons, inconfort esthétique). A ce jour, une classification simple reposant sur l'évaluation de la gravité des lésions est proposée, prenant en compte des paramètres à la fois objectifs et subjectifs comme : l'intensité inflammatoire des lésions, l'extension des lésions, le retentissement de ces lésions sur la qualité de vie. Les décisions sont actuellement prises en fonctions de ces trois paramètres et permettent de définir des stades de gravité (mineur, intermédiaire et majeur) permettant d'orienter différentes thérapeutiques (Tableau 38).

Tableau 38 : Traitements en fonction de la gravité du syndrome acnéiforme.

Traitement	Forme mineure	Forme intermédiaire	Forme majeure
Antibiotiques locaux	Erythromycine en gel (ERYTHROGEL [®]) Métromidazole (ROSEX [®]) discuter au cas par cas Clindamycine (DALACINE Topic [®])	Cyclines : DOXYCYCLINE [®] 100mg/j ou lymecycline 300mg/j pendant 3 semaines Puis demi-dose si besoin pendant 3 à 6 mois Eviter minocycline	AVIS DU DERMATOLOGUE en collaboration étroite avec le patient et l'oncologue Arrêt du cetuximab au cas par cas
Peroxyde de benzoyle à 5%	CUTACNYL [®] ECLARAN [®]	NON	
Emollients	DEXERYL [®]	DEXERYL [®]	

Les données actuelles ne permettent pas de conseiller un traitement préventif de ces lésions cutanées. Il faut cependant veiller à l'éviction des facteurs potentiellement aggravants tels que l'exposition solaire excessive, une mauvaise hygiène cutanée, une mauvaise hydratation cutanée.

Le traitement de réactions cutanées induites par les inhibiteurs de l'EGFR n'est pas encore standardisé. Les résultats des études sont tous différents du fait des pratiques locales et personnelles [125-128].

b. Résultats de l'étude

- Délai d'apparition

Le temps d'apparition du syndrome acnéiforme est de 13,2 jours pour les patients du protocole CLCC (202A) *versus* 18,7 jours pour les patients du protocole Laennec (202C) ($p=0,47$ par le log-rank test) (Figure 26).

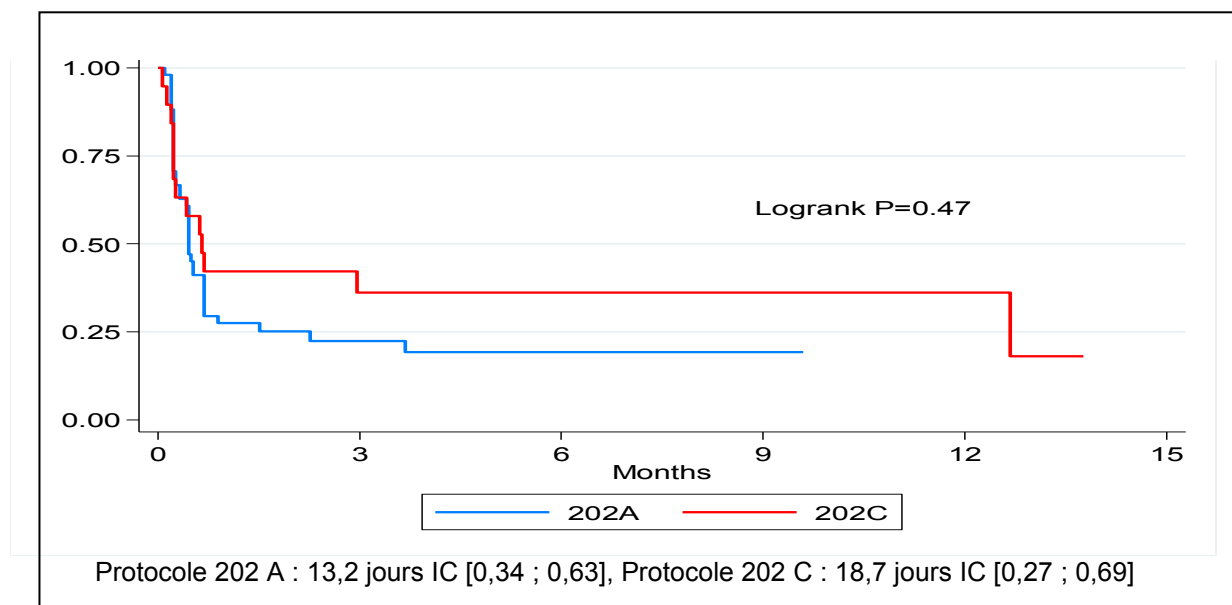


Figure 26 : Courbe d'apparition du syndrome acnéiforme en fonction de la dose de cetuximab administrée dans les deux protocoles.

Ces résultats observés sont cohérents avec la littérature. Dans les études BOND et IMCL CP02-0141 (étude supportive de BOND) les réactions cutanées survenaient au cours de la première ou deuxième semaine de traitement et dans plus de 90% des cas durant les cinq premières semaines [85].

- Dose cumulée de cetuximab à la première apparition

Suite à l'absence de différence significative pour le délai d'apparition du syndrome acnéiforme entre les deux protocoles ($p=0,47$), nous nous sommes intéressés à la dose

cumulée de cetuximab à la première apparition du syndrome acnéiforme pour l'ensemble des patients.

La première apparition du syndrome acnéiforme apparaît donc à une dose cumulée de cetuximab de 1230 mg, IC95% [770 mg ; 1538 mg] (Figure 27). Cette dose correspond en moyenne au cumul de la dose de charge et de 1 à 2 injections hebdomadaires de cetuximab.

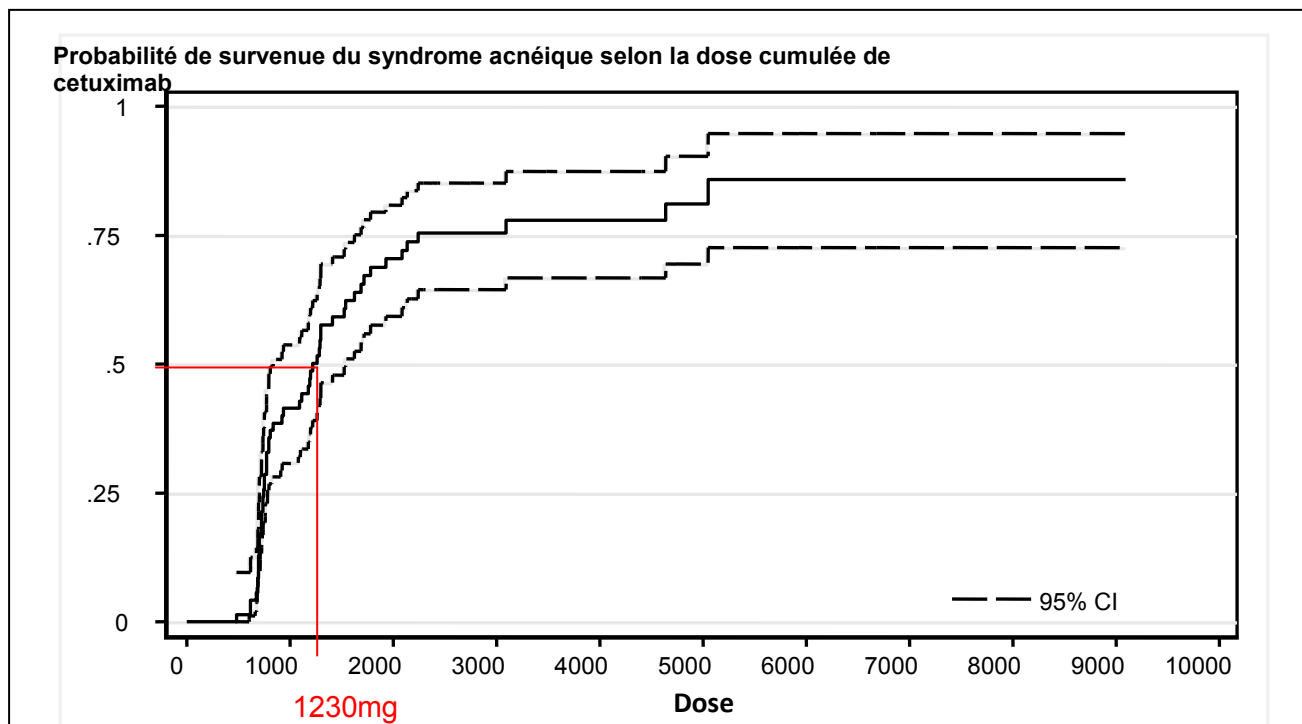


Figure 27 : Relation dose cumulée de cetuximab et première apparition du syndrome acnéiforme.

- Lieu d'apparition du syndrome acnéiforme

D'après le tableau 39, 78,4% des patients du protocole CLCC et 70,0% des patients du protocole HGRL ont déclaré une toxicité cutanée de grade 1 à 4. Ce qui représente 76% des patients de l'étude. Cette toxicité est apparue en premier principalement au niveau de la face et du tronc en même temps dans les deux protocoles Cette localisation représente à elle seule deux tiers des localisations. L'expression de l'EGFR au niveau des cellules de la tête et du coup y est très intense (80 à 100%) (Tableau 39).

Tableau 39 : Localisations de la première éruption cutanée – nombre de patients (%).

Lieu	Protocole 202A (n=40 patients)	Protocole 202C (n=14 patients)	Total (n=54 patients)
Facio tronculaire	27 (67,5)	9 (64,3)	36 (66,7%)
Tronc	2 (10,0)	0	2 (3,7)
Nez	3 (7,5%)	1 (7,1)	4 (7,4)
Peri nasal	1 (5,0)	0	1 (1,9)
Cuir chevelu	1 (5,0)	0	1 (1,9)
Peri buccal (lèvre, menton)	3 (7,5%)	0	3 (5,5)
Face	1 (5,0)	2 (14,3)	3 (5,5)
Dos	3 (7,5%)	1 (7,1)	4 (7,4)
Thorax	1 (5,0)	0	1 (1,9)
Membres inférieurs	0	1 (7,1)	1 (1,9)
Non déterminé	3 (7,5%)	2 (14,3)	5(9,3)

- Médicaments prescrits contre le syndrome acnéiforme au cours du protocole

Les patients du groupe CLCC ont reçu en moyenne 4 médicaments différents contre 3 pour le groupe Laennec dans le traitement du syndrome acnéiforme. Pour les patients du groupe CLCC, les médicaments les plus prescrits ont été les antibiotiques, les dermocorticoïdes, les anti-acnéiques et les pommades hydratantes. Pour les patients du groupe Laennec, ce fut les antibiotiques et les pommades hydratantes (Tableau 40).

Plus de deux tiers des patients de chaque groupe ont été traités par un antibiotique appartenant principalement à la classe des tétracyclines (Mynocine®). Deux tiers des patients du groupe CLCC ont reçu un traitement par dermocorticoïde alors que moins de un tiers des patients du groupe Laennec en ont bénéficié (Tableau 40). Il en est de même pour le traitement anti-acnéique (52,5% versus 21,4%). Pour cette classe thérapeutique, l'Eryfluid® reste l'anti-acnéique le plus prescrit. Enfin, on note que les antiseptiques et anti-rosacé ont été très peu utilisés comme traitement du syndrome acnéiforme (Tableau 40).

Tableau 40 : Nombres de patients et médicaments reçus au cours du syndrome acnéiforme (%).

Médicaments	Protocole 202A (n=40)	Protocole 202C (n=14)	Total (n=54)
Antibiotiques	25 (62,5)	11 (78,6)	36 (66,8)
Tetracycline	23 (57,5)	11 (78,6)	34 (63,0)
Pyostacine®	1 (2,5)	0	1 (1,9)
Fucidine®	1 (2,5)	0	1 (1,9)
Dermocorticoïdes	27 (67,5)	4 (28,6)	31 (57,4)
Diprosone®	17 (42,5)	2 (14,3)	19 (35,2)
Dermoval®	7 (17,5)	1 (7,2)	8 (14,8)
Betneval®	3 (7,5)	1 (7,2)	4 (7,4)
Antiacnéïques	21 (52,5)	3 (21,4)	24 (44,4)
Peroxyde de Benzoyle	4 (10,0)	0	4 (7,4)
Eryfluid®	17 (42,5)	3 (21,4)	20 (37,0)
Antiseptiques	6 (15,0)	1 (7,2)	7 (13,0)
Hexomédine®	2 (5,0)	0	2 (3,7)
Chlorexidine	1 (2,5)	1 (7,2)	2 (3,7)
Eosine®	2 (5,0)	0	2 (3,7)
Betadine®	1 (2,5)	0	1 (1,9)
Emollients	36 (90%)	11 (78,6)	47 (87,1)
Atoderm®/Bariderm®/Locaderm®	4 (10,0)	2 (14,3)	6 (11,1)
Avibon®	1 (2,5)	0	1 (1,9)
Cerat de galien®	5 (12,5)	1 (7,3)	6 (11,1)
Dexeryl®	26 (65,0)	8 (57,0)	34 (63,0)
Anti-rosacé	1 (2,5)	0	1 (1,9)
Rosex®	1 (2,5)	0	1 (1,9)

Le caractère retrospectif de l'étude ne nous a pas permis d'identifier le traitement le plus efficace et le mieux supporté par les patients. La thérapeutique de la toxicité cutanée doit être choisie en fonction de sa gravité afin d'éviter une quelconque iatrogénie médicamenteuse. Chaque patient est informé des risques de toxicité cutanée du cetuximab. Il est conseillé au patient d'appliquer des émoullients en prévention de la sécheresse cutanée quasi systématique dans le syndrome cutané. Cette étude a montré que les thérapeutiques du syndrome acnéiforme sont nombreuses et qu'il n'existe pas de consensus. Une étude prospective aurait permis à l'interne de pharmacie et au clinicien d'élaborer un protocole thérapeutique optimal de cette toxicité.

8. Conclusion

Cette étude n'a pas montré de différence évidente entre les deux bras de traitement en termes de toxicité notamment cutanée et de survie sans progression. En revanche, elle a mis en évidence l'existence d'une différence sur la survie globale. Les patients traités par le protocole 202A (modalités d'administration de l'étude BOND) ont bénéficié d'une survie globale augmentée par rapport aux patients traités dans le protocole 202C. Il n'est pas certains que le choix du protocole en lui-même explique la différence de survie globale mais les caractéristiques des patients sont peut-être davantage responsables de cet écart. En effet, dans notre série, les patients traités par le protocole 202C (cohorte CHU) présentaient plus de co-morbidités et un état général plus altéré que les patients traités par le protocole 202A (cohorte CLCC).

Les limites de cette étude sont : son caractère rétrospectif et non prospectif, l'absence de randomisation des patients et le faible échantillonnage total et le déséquilibre entre les deux cohortes celui de la population du protocole 202C par rapport au protocole 202A. L'absence de ces critères affaiblit la puissance de l'étude et biaise les résultats. Cette étude reste néanmoins pertinente car elle compare les modalités d'un traitement de référence à des modalités expérimentales et est en cohérence avec les résultats de l'étude BOND. Les résultats de cette étude montre un profil de tolérance similaire entre les deux modalités d'administration. En l'absence de données prospectives et randomisées, il n'est pas possible de conclure sur un impact en survie globale de l'une par rapport à l'autre. Depuis la fin de cette étude d'autres modalités d'administration ont été expérimentées notamment avec l'emploi du cetuximab bimensuel à 500 mg/m². Ce dernier protocole semble retenir l'intérêt des cliniciens par sa facilité d'administration et le confort des patients.

Le rôle du pharmacien au cours d'études cliniques est de prendre en compte les profils d'efficacité et de tolérance des médicaments à l'essai en ayant connaissance des attentes des cliniciens et du vécu des patients. Le recueil de ces données doit lui permettre d'aboutir à un protocole optimisé sur les modalités d'administration (fréquence d'administration, posologie, médicaments associés). Cette force de proposition doit permettre aux cliniciens de proposer au patient le protocole thérapeutique avec un bénéfice-risque optimal. Le pharmacien participe activement à la réduction de la iatrogénie médicamenteuse (choix du schéma thérapeutique, analyse de tolérance et efficacité, amélioration de la qualité de vie, diminution du temps séjours..). La réalisation d'essais cliniques par un pharmacien est un domaine d'intervention qui relève de la Pharmacie Clinique.

CONCLUSION GENERALE

La Pharmacie Clinique est une discipline récente en France, mais qui évolue très rapidement, notamment au cours des dernières années. Les premières pratiques de Pharmacie Clinique en milieu hospitalier ont été réalisées au sein des services de PUI et se poursuivent maintenant au sein des services cliniques. De nombreuses études utilisent le terme de "*Pharmacien Clinicien*". Cette expression signifie que le pharmacien est un spécialiste qui s'intègre dans les équipes de soins. Mais à ce jour, cette spécialité de la pharmacie n'est pas reconnue par les autorités de tutelle. Tous les pharmaciens hospitaliers exercent cette discipline, mais les internes de pharmacie sont les principaux représentants dans les unités de soins.

L'interne de pharmacie est bien accepté dans les services cliniques car les différents professionnels de santé sont très demandeurs d'informations thérapeutiques pouvant améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. L'enquête décrite dans ce mémoire a montré qu'il existait une seule région (Rhône-Alpes) en France où la Pharmacie Clinique est très développée. Cette enquête a souligné l'absence d'activités de Pharmacie Clinique en unités de soins dans de nombreuses villes où son enseignement y est dispensé. Ces lacunes sont la cause d'un ou plusieurs facteurs comme le manque de budget, la politique d'établissement, l'absence de priorité de développement de la part des PUI et/ou des services cliniques. Grâce à cette étude, nous avons remarqué que certaines spécialités qui pourraient nécessiter de services de Pharmacie Clinique accueillent très peu d'internes. C'est le cas des spécialités comme la réanimation, la psychiatrie, la pédiatrie ou encore la cardiologie. Pour chacune des spécialités, il existe des missions de Pharmacie Clinique communes et spécifiques. Ce constat a été réalisé au cours des deux expériences professionnelles en service de cancérologie décrites dans ce mémoire. En effet, les missions au cours de ces expériences étaient principalement identiques. Les quelques différences observées résultaient des différences de pratiques des cliniciens, du personnel soignant, du fonctionnement du service ou de l'établissement.

La valeur ajoutée du pharmacien dans les unités de soins sur la prise en charge du patient a été démontrée depuis longtemps dans des études étrangères, là où les pratiques de la Pharmacie Clinique y sont fortement implantées. Ces études ont montré que l'utilisation de la Pharmacie Clinique dans un service clinique entraînait une baisse de la iatrogénie médicamenteuse et générait des économies de santé importante pour les établissements de santé et pour le pays. Ces impacts cliniques et économiques ont permis de développer et de généraliser ces pratiques. Désormais, les pays ayant menés ces études comptent en moyenne un pharmacien pour dix à trente lits [14]. Il serait intéressant de réaliser des études

de Pharmacie Clinique semblables à ces pays afin de confirmer ces résultats dans le système de soins français. Ces résultats constitueraient alors une preuve de l'efficacité de la Pharmacie Clinique et permettraient aux différentes tutelles (Ministère de la Santé, Agences Régionales d'Hospitalisations, DRASS, CHU, cliniques) de généraliser sa pratique en PUI et en services cliniques.

La Pharmacie Clinique doit se développer car c'est une discipline qui a déjà fait ses preuves sur l'un des grands problèmes de santé actuels "*la iatrogénie médicamenteuse*". Au cours de ce mémoire, nous avons pu constater que les différents services de Pharmacie Clinique dispensés par un pharmacien dans un service clinique ont des impacts cliniques (détection et réduction des erreurs de prescriptions et des effets secondaires attendus, diminution de la mortalité, augmentation de l'efficacité, amélioration de la qualité de vie) et économiques (réduction temps de séjour, prise en charge correcte médicaments TAA...). Ces impacts peuvent être beaucoup plus importants si les services de Pharmacie Clinique dispensés par le pharmacien sont accompagnés d'outils de travail performants (comme par exemple l'informatisation de la prescription). Pour réduire au maximum cette iatrogénie, la présence conjointe de prescription informatisée correctement paramétrée et de pharmaciens dans les services cliniques est obligatoire. On ne peut pas se reposer que sur l'informatisation ou que sur les interventions d'un pharmacien. Ces moyens de détection de iatrogénie sont complémentaires car il existera toujours pour l'informatique des erreurs non décelables qui ne le seront pas pour le pharmacien et inversement. Mais pour en arriver à ces pratiques, il faudrait former plus de pharmaciens à la Pharmacie Clinique en milieu hospitalier et généraliser l'informatisation des prescriptions dans les services cliniques. Cela impliquerait de développer la formation initiale et continue des pharmaciens dans le domaine de la Pharmacie Clinique et de créer plus de postes de pharmaciens hospitaliers c'est-à-dire d'augmenter le *numerus clausus* au concours de l'internat. Pour cela, il serait nécessaire d'obtenir une reconnaissance de la Pharmacie Clinique au titre de spécialité par les différentes tutelles du système de santé français. Bien que l'OMS et la FIP insistent sur le rôle du pharmacien dans les différents systèmes de santé, le système de santé français possède encore un retard dans cette reconnaissance. Quant à la généralisation de l'informatisation des prescriptions des services, cela impliquerait un investissement financier et de temps pour les établissements. Les autorités de tutelle et les établissements sont-ils prêts à investir dans le développement de la Pharmacie Clinique. Si oui, ce développement ne se fera sans doute que sur du long terme car l'informatisation de la prescription est encore absente de nombreux services et le nombre de pharmaciens hospitaliers est encore insuffisant. Mais l'investissement total par rapport aux résultats générés sera-t-il significatif ?

ANNEXE I : Enquête nationale de Pharmacie Clinique envoyée au 23 CHUF (1/2)

ENQUETE NATIONALE "ETAT DES LIEUX SUR LA PHARMACIE CLINIQUE"

NOM CHU :
 NOM/PRENOM REPRESENTANT VP ou PRESIDENT PH :

Bonjour

Comme vous le savez, la discipline* Pharmacie Clinique* est en pleine expansion en France. Certains CHU, comme Grenoble ou Toulouse ont de l'avance dans ce domaine. En revanche, il existe encore beaucoup de CHU sans stage de Pharmacie. Les raisons sont diverses : politique du service de la FUI à garder les internes pour effectuer la dispensation des médicaments, la gestion des ATU, des essais cliniques, manque de budget, manque de postes d'internes, politique d'établissement (n'apporte pas de bénéfices, aucune valeur ajoutée).

Dans cette enquête nationale, nous souhaitons répertorier le nombre d'internes de pharmacie PRESENTS dans les services cliniques (même s'ils sont rattachés à la pharmacie dans l'intitulé de leur poste), leurs outils de travail et leurs missions relevant de la Pharmacie Clinique (validation pharmaceutique, historique médicamenteux et observation pharmaceutique, déclarations auprès des vigillances, gestion et dispensation des médicaments, équivalences thérapeutiques, génériques, le contrôle du sort du médicament après administration, évaluation des stratégies, opinions pharmaceutiques, consultations pharmaceutiques.....)

Nous souhaitons faire de cette enquête un support pour faire avancer cette discipline dans les centres hospitaliers en retard dans ce domaine. Pour cela nous aimerions que vous nous fassiez part de ces informations en remplissant les tableaux ci-dessous **AVANT LE 31 AVRIL 2008**

Nous espérons que les résultats obtenus pourront être publiés ou être mis sous forme de poster et/ou communication orale.

Nous vous remercions pour votre participation,

Fabrice VIDAL - interne de pharmacie Nantes (ancien Président des internes de Nantes)
Véronique SYLVESTRE - interne de pharmacie de Nantes (ancienne VP PH, PS, PIBM)
Solène GRANRY - interne de pharmacie de Rennes (VP PH, PS, PIBM)

Réponse par mail en renvoyant ce document Word à l'adresse suivante : vidal.fabrice@gmail.com
 Ou par courrier à Fabrice VIDAL, Centre d'évaluation clinique, Centre René Gauducheau, Bd J.Monod, 44805 Saint Herblain-Nantes Cedex

SEMESTRE MAI 2008 – NOVEMBRE 2008								
Nb total d'internes de pharmacie (PHc, PS et PIBM) - ■■■■								
SERVICE	Nb d'interne	Mi temps	Temps complet	Si tps partiel L'autre service	Informatisation Prescription Dans le service	Moyen de relever des interventions (si oui lesquels)	Mise en place d'indicateurs d'évaluation	Missions principales de l'interne dans le service
Ex: cancéro	1	X		pharmacie	non	Informatique Donner le logiciel...ex SFPC	Oui	Aide à la prescription chimio Gestion stock, Bonnes pratiques cliniques, Hygiène, gestion et dispensation médicaments, Visite médicale, historique médicamenteux.....

AU CHU :
 Y a-t-il un projet d'établissement en cours ?

SEMESTRE NOVEMBRE 2007 – MAI 2008								
Nb total d'internes de pharmacie (PHc, PS et PIBM) = 								
SERVICE	Nb d'interne	Mi temps	Temps complet	Si tps partiel L'autre service	Informatisation Prescription Dans le service	Moyen de relever des interventions (si oui lesquels)	Mise en place d'indicateurs d'évaluation	Missions principales de l'interne dans le service
Ex: cancéro	1	X		pharmacie	non	Informatique Donner le logiciel...ex SFPC	Oui	Aide à la prescription chimio Gestion stock, Bonnes pratiques cliniques, Hygiène, gestion et dispensation médicaments, Visite médicale, historique médicamenteux....

SEMESTRE NOVEMBRE 2007 – MAI 2008								
Nb total d'internes de pharmacie (PHc, PS et PIBM) = 								
SERVICE	Nb d'interne	Mi temps	Temps complet	Si tps partiel L'autre service	Informatisation Prescription Dans le service	Moyen de relever des interventions (si oui lesquels)	Mise en place d'indicateurs d'évaluation	Missions principales de l'interne dans le service
Ex: cancéro	1	X		pharmacie	non	Informatique Donner le logiciel...ex SFPC	Oui	Aide à la prescription chimio Gestion stock, Bonnes pratiques cliniques, Hygiène, gestion et dispensation médicaments, Visite médicale, historique médicamenteux....

Question : A votre avis pourquoi la Pharmacie Clinique a du mal à se développer dans votre centre hospitalier ?

ANNEXE II : Cartographie de la répartition du nombre total d'internes de pharmacie en service clinique (T= nombre total d'internes de pharmacie dans la ville possédant un ou plusieurs CHU, n= nombres d'internes en pharmacie en service clinique, p= ratio n/T en %) au cours des trois semestres de l'étude.

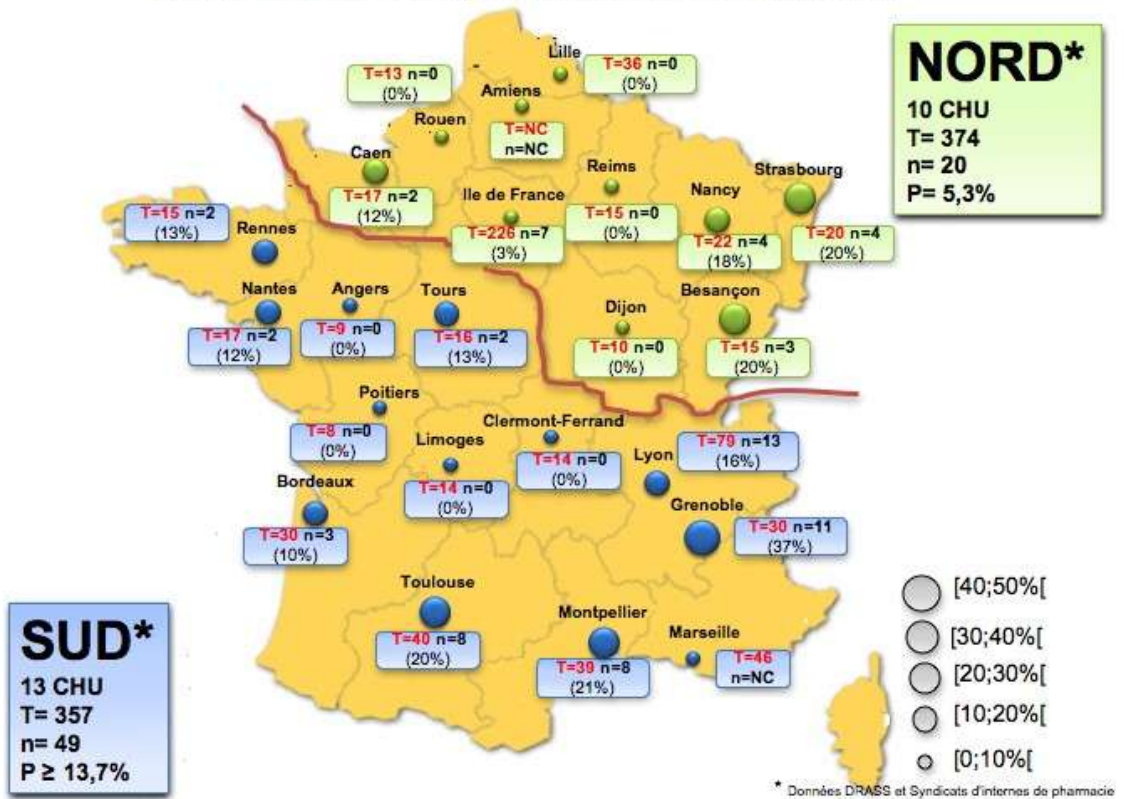
État des lieux du nombre d'internes de pharmacie dans les unités de soins dans les CHU en France de mai 2007 à novembre 2007




État des lieux du nombre d'internes de pharmacie dans les unités de soins dans les CHU en France de novembre 2007 à mai 2008



État des lieux du nombre d'internes de pharmacie dans les unités de soins dans les CHU en France de mai 2008 à novembre 2008



ANNEXE III : Exemple de conseils sur une ordonnance de sortie pour des antiémétiques.

	
Identification du prescripteur	N° 60-3937
	<i>l'étiquette du patient est à coller ici</i>

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

(rayer les mentions inutiles) St Herblain, le

VOGALENE LYOC 7,5mg :
1 comprimé à faire fondre (ne pas croquer) sur la langue avant chaque repas
Si besoin, prendre un comprimé au coucher

Si persistance nausées/vomissements, ajouter

MEDROL 16 (ou SOLUPRED 20) :
1 comprimé matin et midi

Si persistance nausées/vomissements, ajouter

ZOPHREN ou KYTRIL ou NAVOBAN : ordonnance ci jointe

QSP: 5 jours à Renouveler fois

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)**

Conseils en cas de nausées/vomissements

Fractionnez les repas – mangez lentement en mâchant bien

Evitez les repas trop copieux, les sucreries et les aliments gras


Ne mangez ni trop chaud, ni trop froid

*Buvez de préférence des boissons légères, des boissons gazeuses en dehors des repas
(si possible 1,5l / jours)*

Position assise après les repas est conseillée

UCANSB - 07/2006 - Imp. PAULT S 3321 a

ANNEXE IV : Exemple de conseils sur une ordonnance de sortie pour des bains de bouche.

	
Identification du prescripteur	N° 60-3937
	<i>l'étiquette du patient est à coller ici</i>
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)	
Saint Herblain, le	
Bains de bouche Bicarbonate 1,4% : 3 à 6 bains de bouche par jour après les repas (à utiliser pur)	
QSP: 2 à 3 Flacons	
A Renouveler fois	
Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)	
CONSEILS	
Faites un bain de bouche après chaque repas Enlevez le dentier pour dormir la nuit Après chaque repas, brossez vous les dents avec une brosse à dents souple Buvez de l'eau pour humidifier la bouche (si possible : 1,5 à 2 L/jour)	
En cas d'alimentation difficile:	
Privilégiez: Purée, compote, pâtes, laitages, biscuits trempés dans du lait, viandes hachées, émincées ou cuites au bouillon	
Evitez les aliments favorisant l'apparition des aphtes (gruyères, noix, ananas...) les aliments trop épicés ou acides (vinaigrette, moutarde, jus de citron, tomate...) les aliments croquants (chips, céréales, légumes crus...) les aliments trop chauds ou trop froids les aliments secs (pain, gâteaux, poulet...) le tabac et l'alcool	
<small>UCANIS - 07/2006 - Imp. RAULT</small>	S 3321 a

ANNEXE V : Tableau remis au patient avant sa sortie avec le récapitulatif des médicaments à prendre au domicile et quelques indications principales.



CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER - RENE GAUDUCHEAU

Médicaments de SORTIE

PATIENT:

MEDICAMENTS	Forme	INDICATIONS	EFFETS INDESIRABLES MAJEURS
1 - VOGALENE	comprimé	Contre les nausées et vomissements Débuter par 1 Si pas d'effet: prendre 1 + 2 Si pas d'effet: prendre 1 + 2 + 3	Somnolence
2 - MEDROL 16 ou SOLUPRED 20	comprimé		Insomnie - Excitation
3 - ZOPHREN	comprimé		Céphalées
AUGMENTIN (amoxicilline + acide clavulanique)	comprimé	Antibiotiques si fièvre et/ou baisse des globules blancs	Diarrhées - Nausées - Réactions cutanées allergiques
CIFLOX (ciprofloxacine)	comprimé	APRES AVIS MEDICAL	Tendinopathies - Diarrhées - Céphalées
Bain de bouche bicarbonate		Contre les Aphtes	
EMLA	Patch	Anti-douleur Patch à placer sur le site implantable AU MOINS 1H AVANT PRELEVEMENT	
GRANOCYTE 13 ou 34 NEUPOGEN 30 ou 48	injection sous cutanée	Contre la baisse des globules blancs	Douleurs osseuses - Douleurs musculaires Réaction au point d'injection
			A Conserver au Frigo

ANNEXE VI : Exemples de tableaux remis aux prescripteurs et équipes soignantes des services de cancérologie du CLCC.

			Toxicité clinique immédiate	Toxicité hématologique	Toxicité retardée
Poison du fuseau mitotique	Alcaloïdes de la pervenche				
	NAVELBINE - Vinorelbine	Cancer bronchique (non à petites cellules) Cancer du sein Cancer ovarien Cancer prostate	Constipation sévère Dyesthésies Nausées, vomissements	Neutropénie ++ Anémie + Thrombopénie ++	Neuropathie périphérique
	Taxanes				
	TAXOTERE - Docetaxel	Cancer du sein Cancer bronchique Cancer prostate Cancer ovarien	Neuropathie transitoire réversible (paresthésie) Choc allergique Rétention hydrique Troubles pharyngés Nausées/vomissements Alopécie transitoire réversible	Neutropénie +++ Anémie + Thrombopénie ++	Arthralgie Myalgie
	TAXOL - Paclitaxel	Cancer de l'ovaire Cancer du sein Cancer bronchique	Choc allergique Alopécie transitoire réversible Nausées/vomissements Troubles cardiaques (bradycardie, arythmie)	Neutropénie +++ Anémie + Thrombopénie ++	Neuropathie périphérique et Sensitiva Arthralgie Myalgie

			Toxicité clinique immédiate	Toxicité hématologique	Toxicité retardée
Agent stabilisant	Inhibiteurs de topoisomérase I				
	CAMPTO - Irinotecan Ou CPT 11	Cancer Colorectal	Nausées/vomissements Diarrhées (J4 à J10) Alopécie Syndrome cholinergique (prémédication par atropine)	Neutropénie +	Diarrhées (pdl 5g environ) (Prémédication par imodium)
	Inhibiteurs de topoisomérase II				
	Anthracycline FARMORUBICINE = Epirubicine ADRIBLASTINE = Doxorubicine	Cancer du sein Cancer de l'ovaire sarcome	Alopécie transitoire réversible Nausées/vomissements ++ Troubles du rythme cardiaque (prévention par cardioxane)	Neutropénie +++ Anémie + Thrombopénie +	Toxicité cardiaque cumulative Evaluation de la FEV avant admini Risque leucogène (LAM)
	VEPESEIDE Etoposide	Cancer embryonnaire testicule Cancer sein Cancer bronchique non à petites cellules Lymphome Leucémie aiguë	Nausées/vomissements Mucite Bronchospasme hypotension	Neutropénie +++ Thrombopénie ++	Stérilité Leucogène (leucémie aiguë)

ANNEXE VII : Classification TNM.

Tx	Tumeur non évaluable
Tis	Carcinome in situ
T1	Envahissement de la sous muqueuse sans la dépasser
T2	Envahissement de la musculature sans la dépasser
T3	Envahissement de la sous séreuse sans atteinte du revêtement mésothélial
T4	Extension au péritoine viscéral et ou envahissement des organes de voisinage
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
No	Pas d'adénopathies
N1	1 à 3 ganglions métastatiques régionaux
N2	Plus de 4 ganglions métastatiques régionaux
Mx	Statut métastatique inconnu
M0	Pas de métastases
M1	Présence de métastases

ANNEXE VIII : Photos du syndrome cutané de grade 4 chez un patient du protocole CLCC.



Syndrôme acnéiforme dorso lombaire



Syndrôme acnéiforme thorax grade 4



papules du syndrome acnéiforme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. *A vision of pharmacy's future roles, responsibilities, and manpower needs in the United States. American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy, 2000. 20(8): p. 991-1020.*
2. Pariente, E.L., Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 1997. tome III.
3. Raehl, C.L. and C.A. Bond, *1998 national clinical pharmacy services study. Pharmacotherapy, 2000. 20(4): p. 436-60.*
4. Cotter, S.M., N.D. Barber, and M. McKee, *Survey of clinical pharmacy services in United Kingdom National Health Service hospitals. Am J Hosp Pharm, 1994. 51(21): p. 2676-84.*
5. Miller, R.R., *History of clinical pharmacy and clinical pharmacology. J Clin Pharmacol, 1981. 21(4): p. 195-7.*
6. Angaran, D.M., et al., *Clinical pharmacy: looking 20 years back... looking 20 years forward. Pharmacotherapy, 2000. 20(10 Pt 2): p. 235S-242S.*
7. Fowler, P., *The administration of drugs in hospitals. Lancet, 1959. 2: p. 284-286.*
8. Barrett, C., *The practice of clinical pharmacy in Britain. In Clinical Pharmacy, 1977. Jonkers: p. 295-299.*
9. Crooks, J., et al., *Prescribing and administering drugs in hospitals. Lancet, 1965. 1: p. 373.*
10. Francke, G., *The evolution of clinical pharmacy. Drug Intell Clin Pharm, 1969. 3: p. 348-354.*
11. Labouret, P., *Les maladies iatrogènes. www.chirosystem.com, 2007.*
12. *La iatrogénèse médicamenteuse en France ; chiffres tirés de l'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. Dress, Etudes et Résultats, 2003. 219.*
13. L'AAQTE, Q.j.d., *Lutter contre l'erreur médicamenteuse. 2002.*
14. Spinewine, A., *La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique. Louvain Med, 2003. 122: p. 127-139.*
15. Mangues, M. and S. Dhillon, *British-Spanish collaboration in clinical pharmacy teaching. Pharm Educ, 2000. 1: p. 55-58.*
16. Hepler, C.D. and L.M. Strand, *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm, 1990. 47(3): p. 533-43.*
17. *Rapport du groupe de travail pour la mise en place d'un enseignement de soins pharmaceutiques. Association européenne des facultés de pharmacie, 1999.*
18. Maillot.C, *Concept des soins pharmaceutiques (pharmaceutical care). Une approche systématique du suivi du patient. Pharmacie clinique et thérapeutique 2002. 2^e édition, Paris p. 21-8.*
19. Calop, J. and F. Brion, *Des fonctions hospitalières de Pharmacie Clinique. Guide pédagogique: p. 1-173.*
20. Audhoui, J. and A. Delgutte, *Dossier Pharmaceutique, présentation aux porteurs de projet dossier médical patient. Ordre National des Pharmaciens, 2008.*
21. Bond, C.A. and C.L. Raehl, *Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. Pharmacotherapy, 2007. 27(4): p. 481-93.*
22. Dooley, M.J., et al., *A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. Br J Clin Pharmacol, 2004. 57(4): p. 513-21.*
23. Brennan, T.A., et al., *Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med, 1991. 324(6): p. 370-6.*
24. Leape, L.L., et al., *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med, 1991. 324(6): p. 377-84.*
25. Dean, B.S., et al., *Comparison of medication errors in an American and a British hospital. Am J Health Syst Pharm, 1995. 52(22): p. 2543-9.*

26. Lesar, T.S., L. Briceland, and D.S. Stein, *Factors related to errors in medication prescribing*. *Jama*, 1997. 277(4): p. 312-7.
27. Bates, D.W., et al., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. *Jama*, 1995. 274(1): p. 29-34.
28. Folli, H.L., et al., *Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals*. *Pediatrics*, 1987. 79(5): p. 718-22.
29. Bond, C.A., C.L. Raehl, and T. Franke, *Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals*. *Pharmacotherapy*, 2002. 22(2): p. 134-47.
30. Johnson, J.A. and J.L. Bootman, *Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model*. *Arch Intern Med*, 1995. 155(18): p. 1949-56.
31. Facchinetti, N.J., G.M. Campbell, and D.P. Jones, *Evaluating dispensing error detection rates in a hospital pharmacy*. *Med Care*, 1999. 37(1): p. 39-43.
32. Kucukarslan, S.N., et al., *Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units*. *Arch Intern Med*, 2003. 163(17): p. 2014-8.
33. Dale, A., R. Copeland, and R. Barton, *Prescribing errors on medical wards and the impact of clinical pharmacists*. *Int J Pharm Pract*, 2003. 11: p. 19-24.
34. Scarsi, K.K., M.A. Fotis, and G.A. Noskin, *Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors*. *Am J Health Syst Pharm*, 2002. 59(21): p. 2089-92.
35. Leape, L.L., et al., *Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit*. *JAMA*, 1999. 282(3): p. 267-70.
36. Williamson, D., *La présence d'un pharmacien aux tournées médicales effectuées dans une unité de médecine interne réduit le nombre d'effets indésirables évitables*. *quebec pharmacie*, 2004. 51(3): p. 244-245.
37. Jaber, L.A., et al., *Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management*. *Ann Pharmacother*, 1996. 30(3): p. 238-43.
38. Carter, B.L., et al., *Evaluation of hypertensive patients after care provided by community pharmacists in a rural setting*. *Pharmacotherapy*, 1997. 17(6): p. 1274-85.
39. Erickson, S.R., R. Slaughter, and H. Halapy, *Pharmacists' ability to influence outcomes of hypertension therapy*. *Pharmacotherapy*, 1997. 17(1): p. 140-7.
40. Gourley, G.A., et al., *Humanistic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study*. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 1998. 38(5): p. 586-97.
41. Borenstein, J.E., et al., *Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial*. *Pharmacotherapy*, 2003. 23(2): p. 209-16.
42. Blakey, S.A. and J.A. Hixson-Wallace, *Clinical and economic effects of pharmacy services in geriatric ambulatory clinic*. *Pharmacotherapy*, 2000. 20(10): p. 1198-203.
43. Zermansky, A.G., et al., *Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice*. *Bmj*, 2001. 323(7325): p. 1340-3.
44. Al-Rashed, S.A., et al., *The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge*. *Br J Clin Pharmacol*, 2002. 54(6): p. 657-64.
45. Shaw, H., C. Mackie, and I. Sharkie, *Evaluation of effect of pharmacy discharge planning on medication problems experienced by discharged acute admission mental health patients*. *Int J Pharm Pract*, 2000. 8: p. 144-153.
46. Boddy, C., *Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients*. *Pharm World Sci*, 2001. 23: p. 31-35.
47. Buurma, H., et al., *Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors*. *Br J Clin Pharmacol*, 2004. 58(5): p. 503-11.
48. Bond, C.A., C.L. Raehl, and M.E. Pitterle, *Staffing and the cost of clinical and hospital pharmacy services in United States hospitals*. *Pharmacotherapy*, 1999. 19(6): p. 767-81.
49. Donabedian, A., *The quality of care. How can it be assessed?* *JAMA*, 1988. 260(12): p. 1743-8.
50. McLeod, D.C., *Contribution of clinical pharmacists to patient care*. *Am J Hosp Pharm*, 1976. 33(9): p. 904-11.

51. Hatoum, H.T., et al., *An eleven-year review of the pharmacy literature: documentation of the value and acceptance of clinical pharmacy*. Drug Intell Clin Pharm, 1986. 20(1): p. 33-48.
52. Tett, S.E., G.M. Higgins, and C.L. Armour, *Impact of pharmacist interventions on medication management by the elderly: a review of the literature*. Ann Pharmacother, 1993. 27(1): p. 80-6.
53. Indritz, M.E. and M.B. Artz, *Value added to health by pharmacists*. Soc Sci Med, 1999. 48(5): p. 647-60.
54. Kennie, N.R., B.G. Schuster, and T.R. Einarson, *Critical analysis of the pharmaceutical care research literature*. Ann Pharmacother, 1998. 32(1): p. 17-26.
55. Schumock, G.T., et al., *Economic evaluations of clinical pharmacy services--1988-1995. The Publications Committee of the American College of Clinical Pharmacy*. Pharmacotherapy, 1996. 16(6): p. 1188-208.
56. Bond, C.A., C.L. Raehl, and T. Franke, *Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals*. Pharmacotherapy, 2000. 20(6): p. 609-21.
57. Schumock, G.T., et al., *Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000*. Pharmacotherapy, 2003. 23(1): p. 113-32.
58. Haig, G.M. and L.A. Kiser, *Effect of pharmacist participation on a medical team on costs, charges, and length of stay*. Am J Hosp Pharm, 1991. 48(7): p. 1457-62.
59. Bjornson, D.C., et al., *Effect of pharmacists on health care outcomes in hospitalized patients*. Am J Hosp Pharm, 1993. 50(9): p. 1875-84.
60. Ariano, R.E., et al., *Economic impact and clinical benefits of pharmacist involvement on surgical wards*. Can J Hosp Pharm, 1995. 48(5): p. 284-9.
61. Boyko, W.L., Jr., et al., *Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital*. Am J Health Syst Pharm, 1997. 54(14): p. 1591-5.
62. Fernandez de Gatta, M.D., et al., *Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies*. Clin Pharmacol Ther, 1996. 60(3): p. 332-40.
63. Schiller, D.S., *Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy*. Am J Health Syst Pharm, 2004. 61(23): p. 2507-22.
64. McLennan, D.N. and M.J. Dooley, *National survey of clinical activity documentation practices*. Aust J Hosp Pharm, 2000. 30: p. 6-9.
65. McMullin, S.T., et al., *A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions*. Arch Intern Med, 1999. 159(19): p. 2306-9.
66. Baciewicz, A.M., et al., *Quality and productivity assessment of clinical pharmacy interventions*. Hosp Formul, 1994. 29(11): p. 773, 777-9.
67. Borgsdorf, L.R., J.S. Miano, and K.K. Knapp, *Pharmacist-managed medication review in a managed care system*. Am J Hosp Pharm, 1994. 51(6): p. 772-7.
68. Bond, C.A., C.L. Raehl, and T. Franke, *Clinical pharmacy services, pharmacist staffing, and drug costs in United States hospitals*. Pharmacotherapy, 1999. 19(12): p. 1354-62.
69. d'Internat, C.N.d.C., *Nombre de postes ouverts*. http://www.cnci.univ-paris5.fr/cnci_ph/postes.html.
70. *Fédération Nationale des Syndicats d'Internes en Pharmacie*. <http://www.fnsip.fr/>.
71. Gaignant, A. *cancer du côlon*. 2006 [cited; Available from: http://www.unilim.fr/medecine/formini/hepatogastro/Cancer_colon.pdf].
72. sanitaire, I.d.v. (2007) *Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*.
73. Hill, C. and F. Doyon, *[The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]*. Bull Cancer, 2006. 93(1): p. 7-11.
74. Gaignant, A. *Cancer du rectum*. 2004 [cited 2004]; Available from: http://www.unilim.fr/medecine/formini/hepatogastro/Cancer_rectum.pdf.
75. Remontet, L., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2003. 51(1 Pt 1): p. 3-30.

76. Denoix, P.F. and D. Schwartz, [*General rules for classification of cancers and presentation of the therapeutic results.*]. Mem Acad Chir (Paris), 1959. 85(15-16): p. 415-24.
77. Sanofi-Aventis. *Cancer colorectal, stades d'évolution de la maladie*. 2007 December 2007 [cited; Available from: http://www.sanofi-aventis.com/healthcare/cancer_research/pathologic/colorectal/p_colorectal_evolution.asp].
78. Glimelius, B., et al., *A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer*. Acta Oncol, 2003. 42(5-6): p. 476-92.
79. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med, 2004. 351(17): p. 1731-40.
80. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. 18(16): p. 2938-47.
81. Douillard, J.Y., et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet, 2000. 355(9209): p. 1041-7.
82. Giacchetti, S., et al., *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. 18(1): p. 136-47.
83. Goldberg, R.M., et al., *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2004. 22(1): p. 23-30.
84. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group*. N Engl J Med, 2000. 343(13): p. 905-14.
85. Cunningham, D., et al., *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. 351(4): p. 337-45.
86. *Cancer Chemotherapy*. www.axxora.com/files/formula/ikt-i6933.gif.
87. Slichenmyer, W.J., et al., *The current status of camptothecin analogues as antitumor agents*. J Natl Cancer Inst, 1993. 85(4): p. 271-91.
88. in *CNHIM Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament*. 2004. p. 288-291.
89. CNHIM Centre National Hospitalier d'information sur le Médicament, 2004: p. 168-70.
90. Hemming, A.W., et al., *Prognostic markers of colorectal cancer: an evaluation of DNA content, epidermal growth factor receptor, and Ki-67*. J Surg Oncol, 1992. 51(3): p. 147-52.
91. Radinsky, R., et al., *Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells*. Clin Cancer Res, 1995. 1(1): p. 19-31.
92. Kluffinger, A.M., et al., *Correlation of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 oncogene product to known prognostic indicators of colorectal cancer*. Surg Oncol, 1992. 1(1): p. 97-105.
93. Nakae, S., E. Shimada, and T. Urakawa, *Study of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor expression and DNA ploidy pattern in colorectal carcinoma*. J Surg Oncol, 1993. 54(4): p. 246-51.
94. Penault-Llorca, F., [*Epidermal growth factor receptors: status evaluation methods and tumor expression*]. Bull Cancer, 2003. 90 Spec No: p. S186-91.
95. Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001. 2(2): p. 127-37.
96. Goldstein, N.S. and M. Armin, *Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system*. Cancer, 2001. 92(5): p. 1331-46.
97. McKay, J.A., et al., *Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases*. Eur J Cancer, 2002. 38(17): p. 2258-64.

98. Wan, C.W., et al., *Different epidermal growth factor growth responses and receptor levels in human colon carcinoma cell lines*. *Cancer Lett*, 1988. 43(1-2): p. 139-43.
99. Vignot, S. and J.P. Spano, [*Prognostic value of EGFR in colorectal cancer*]. *Bull Cancer*, 2005. 92(Spec no): p. S13-6.
100. Ciardiello, F. and G. Tortora, *A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor*. *Clin Cancer Res*, 2001. 7(10): p. 2958-70.
101. Raben, D., B. Helfrich, and P.A. Bunn, Jr., *Targeted therapies for non-small-cell lung cancer: biology, rationale, and preclinical results from a radiation oncology perspective*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 59(2 Suppl): p. 27-38.
102. Harari, P.M. and S.M. Huang, *Combining EGFR inhibitors with radiation or chemotherapy: will preclinical studies predict clinical results?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 58(3): p. 976-83.
103. Schiff, R., et al., *Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance*. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(1 Pt 2): p. 331S-6S.
104. Sartor, C.I., *Biological modifiers as potential radiosensitizers: targeting the epidermal growth factor receptor family*. *Semin Oncol*, 2000. 27(6 Suppl 11): p. 15-20; discussion 92-100.
105. Brabender, J., et al., *Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer Is correlated with survival*. *Clin Cancer Res*, 2001. 7(7): p. 1850-5.
106. L'Allemain, G., [*HER-ErbB family of receptors and their ligands: mechanisms of activation, signals and deregulation in cancer*]. *Bull Cancer*, 2003. 90 Spec No: p. S179-85.
107. Carpenter, G., *Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens*. *Annu Rev Biochem*, 1987. 56: p. 881-914.
108. Carpenter, G. and S. Cohen, *Epidermal growth factor*. *J Biol Chem*, 1990. 265(14): p. 7709-12.
109. Prenzel, N., et al., *The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification*. *Endocr Relat Cancer*, 2001. 8(1): p. 11-31.
110. Woodburn, J.R., *The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy*. *Pharmacol Ther*, 1999. 82(2-3): p. 241-50.
111. Kochupurakkal, B.S. and Y. Yarden, *Signaling by growth factor receptors*. *Methods Mol Biol*, 2004. 250: p. 177-202.
112. Herbst, R.S., *Review of epidermal growth factor receptor biology*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 59(2 Suppl): p. 21-6.
113. Hirsch, F.R. and S. Witta, *Biomarkers for prediction of sensitivity to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer*. *Curr Opin Oncol*, 2005. 17(2): p. 118-22.
114. Burgel, P., *La famille des récepteurs de l'EGF, biologie de la famille des récepteurs de l'EGF*. *Reflexion en Oncologie*, 2005. 5(2): p. 9.
115. Slimane, K., et al., [*Overview of epidermal growth factor inhibitors (with the exclusion of ZD1839 and C225)*]. *Bull Cancer*, 2003. 90 Spec No: p. S213-9.
116. Baselga, J., *The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab*. *Eur J Cancer*, 2001. 37 Suppl 4: p. S16-22.
117. Kim, E.S., F.R. Khuri, and R.S. Herbst, *Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225)*. *Curr Opin Oncol*, 2001. 13(6): p. 506-13.
118. Herbst, R.S. and D.M. Shin, *Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy*. *Cancer*, 2002. 94(5): p. 1593-611.
119. Overholser, J.P., et al., *Epidermal growth factor receptor blockade by antibody IMC-C225 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice*. *Cancer*, 2000. 89(1): p. 74-82.
120. *RCP-Résumé Caractéristique Produit Erbitux*.
121. Saltz, L.B., et al., *Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(7): p. 1201-8.

122. Van Doorn, R., et al., *Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor*. Br J Dermatol, 2002. 147(3): p. 598-601.
123. Hidalgo, M., et al., *Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies*. J Clin Oncol, 2001. 19(13): p. 3267-79.
124. Busam, K.J., et al., *Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225*. Br J Dermatol, 2001. 144(6): p. 1169-76.
125. Jacot, W., et al., *Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours*. Br J Dermatol, 2004. 151(1): p. 238-41.
126. Shah, N.T., et al., *Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib*. J Clin Oncol, 2005. 23(1): p. 165-74.
127. Herbst, R.S., et al., *Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management*. Clin Lung Cancer, 2003. 4(6): p. 366-9.
128. Purdom, M., *Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy*. Clin J Oncol Nurs, 2004. 8(3): p. 316-7.

Résumé de la thèse :

La Pharmacie Clinique est une discipline récente qui vise à réduire la iatrogénie en optimisant la prise en charge médicamenteuse des patients. Née en 1960 aux Etats-Unis et pratiquée en France depuis les années 1984, cette discipline s'exerce au sein de service de pharmacie à usage intérieure et depuis peu au sein de services de soins dans des spécialités telles que cancérologie. Actuellement, l'interne de pharmacie reste le principal acteur des pratiques de Pharmacie Clinique en service clinique.

La première partie de ce mémoire est composée de trois chapitres. Le premier chapitre présente les généralités de cette discipline (historique, origine, développement, barrière professionnelle, évolution, associations). Le second chapitre décrit la valeur ajoutée d'un pharmacien en terme d'impact clinique et économique grâce une revue de la littérature dans les pays qui ont une longue expérience de la Pharmacie Clinique (Etats-Unis, Angleterre, Australie, Canada). Enfin, le troisième chapitre expose au travers d'une étude nationale un état des lieux de sa pratique en milieu hospitalier chez les internes de pharmacie en service clinique.

La seconde partie de ce mémoire décrit les missions théoriques d'un pharmacien en service clinique, puis celles observées au cours l'étude nationale et enfin celles observées au cours de deux stages d'internat en service de cancérologie dans deux établissements différents (un CHU et un Centre Régional de Lutte Contre le Cancer). Deux études illustrent une partie des missions d'un interne de Pharmacie Clinique au cours des deux expériences professionnelles. La première étude identifie et décrit les domaines d'interventions d'un interne de pharmacie pendant 8 mois. La seconde étude compare deux modalités d'administration différentes d'un protocole de chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Le rôle de l'interne était l'étude des profils d'efficacité et de tolérance et plus particulièrement la toxicité cutanée due à l'un des produits de chimiothérapie.

Le développement de la Pharmacie Clinique en France est en cours, mais il reste encore de nombreuses barrières professionnelles, économiques, morales et institutionnelles à franchir pour arriver au niveau des pays anglo-saxons.

MOTS CLES : PHARMACIE CLINIQUE, CANCEROLOGIE, INTERNE DE PHARMACIE, DOSSIER PHARMACEUTIQUE, ETAT DES LIEUX, IMPACT CLINIQUE, IMPACT ECONOMIQUE, MISSIONS, IATROGENIE MEDICAMENTEUSE, SERVICE CLINIQUE
