HAL
open science

Mise en place d'entretiens thérapeutiques par visioconférence pour des patients traités par thérapie ciblée per os dans le cancer bronchique non à petites cellules

Karen George

To cite this version:

Karen George. Mise en place d'entretiens thérapeutiques par visioconférence pour des patients traités par thérapie ciblée per os dans le cancer bronchique non à petites cellules. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01627005

HAL Id: dumas-01627005

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01627005

Submitted on 31 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

MISE EN PLACE D'ENTRETIENS THERAPEUTIQUES PAR VISIOCONFERENCE POUR DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE PER OS DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Karen GEORGE

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :
M. le Professeur Benoît ALLENET

Directrice de thèse :
Mme le Docteur Dominique CHARLETY

Membres :
M. le Professeur Denis MORO-SIBILOT
Mme le Professeur Catherine RIOUFOL
Mme le Docteur Séverine LIARDOT

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

REMERCIEMENTS

Au Docteur Dominique CHARLERTY, merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis depuis mon arrivée au CHU de Grenoble. Mon stage en HDJ d'onco-hématologie puis en service d'hématologie ont été riches en connaissances humaines et professionnelles. J'ai appris ce qu'était la pharmacie clinique et je me suis découvert un grand intérêt pour la cancérologie. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'avez témoignée en me proposant travailler sur ce projet et pour avoir accepté de diriger ma thèse.

Au Professeur Benoit ALLENET, merci d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse. Votre présence et l'intérêt que vous avez porté à ce travail m'honorent.

Au Professeur Denis MORO-SIBILOT, merci d'avoir honoré ma demande d'intégration à ce jury. Merci également pour votre implication, votre collaboration dans ce projet et pour la confiance que vous m'avez accordée lors de nos échanges. Sans vous et votre équipe, rien n'aurait été possible.

Au Professeur Catherine RIOUFOL, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci également de m'avoir permis de participer à votre enseignement sur la pharmacie clinique oncologique. J'y ai appris beaucoup et ai approfondi mes connaissances en cancérologie. Ce diplôme universitaire a conforté mon choix de poursuivre ma formation dans ce domaine.

Au Docteur Séverine LIARDOT, merci d'avoir accepté d'être présente au sein de ce jury. Je suis très heureuse de te compter parmi les juges de ce travail. Merci également de m'avoir accueillie en tant qu'interne au sein de l'équipe de l'URCC de Chambéry. J'y ai passé un très bon semestre, riche en rencontres et en apprentissages. Mme SUISSE et toi m'avez fait découvrir un autre aspect du métier de pharmacien hospitalier : la fabrication des chimiothérapies, que je vais poursuivre durant mon assistanat.

Aux patients, merci pour votre participation et votre investissement dans ce projet. Nos échanges ont été pour moi de vraies leçons de vie.

A Sandra, aux Docteurs Matteo GIAJ et Anne Claire TOFFART, merci pour votre implication et votre aide dans ce projet. Merci pour tes corrections et tes précieux conseils Anne Claire.

A Nathalie MERLIN et au laboratoire Boehringer Ingelheim, merci pour votre contribution à ce projet.

Aux équipes du CRPV de Saint Etienne, de la PUI du CH de Bourg en Bresse : Nadia, Aurélien, les préparatrices et les agents de la stérilisation.
A l'équipe de la PUI de l'hôpital d'Aix les Bains : François, Christelle, Camille, Chantal, Sandrine, les préparatrices et Gilberte.
A l'équipe de l'URCC du CH de Chambéry : Claire, Claudette, Ludovic et les préparatrices. Merci pour votre accueil. Je garderai de très bons souvenirs de mes semestres parmi vous, studieux, enrichissants et plein de bonne humeur et de sourires.
Aux équipes de l'URCC et de la PUI grenobloise : co-internes, pharmaciens, préparateurs. C'était un plaisir de travailler avec vous. Merci à Camille et Marion pour votre soutien et votre compréhension. Ces fichus plannings d'accueil nous ont donné du fil à retordre mais nous y sommes arrivées !

A toutes ces belles rencontres que l'internat nous apporte et qui nous enrichissent : Cléa, Julien, Lucie, Louis, Lucile, Raphaëlle, Arnaud, Elodie.

A Aurélie, mon Petit Chou. Je suis bien chanceuse de te compter parmi mes amies fidèles. Du binôme de TP à l'internat à Grenoble, tu restes une petite étoile sur ma route. Ne file surtout pas !

A Agathe, Maeva, et les Pintades stéphanoises. La cérémonie du thé fut un moment clé de ces 4 années d'internat qui ont commencé avec vous et donc qui ne pouvaient que bien commencer.

A mes chers et tendres Frousins : Anaïs, Clément, Edouard, Marie, Simon, Stan. Vivre 6 mois avec vous c'était comme habiter dans la maison du bonheur. Ce ne sont pas Snoop Dogg et JP Coffe qui diront le contraire ! Merci pour tous ces moments passés avec vous et que je compte bien continuer à partager même si la Suisse nous sépare. Baby K-ren Mère veille sur vous !

A mes colocs de chic et de choc. Déborah, merci pour ton sourire et ta bonne humeur qui illumine l'appartement au quotidien. Merci aussi pour tes bons petits plats, les soirs entre le stage et la thèse ! Ma petite Marie, merci pour ta bienveillance et ta douceur de près comme de loin. Ces quelques jours dans les Landes n'auront été que luxe, calme et volupté + convivialité : la recette des vacances parfaites.
A toi Amandine, embarquée avec moi sur le même bateau durant ces 6 derniers mois, le tumulte de la thèse aurait bien pu le faire couler mais notre soutien mutuel l'a mené à bon port. Merci pour ton soutien, tes conseils, tes encouragements, merci d'avoir été là.

Aux filles de la fac de Strasbourg et d'à côté : Evek, Mylène, Elise, Gwen, Vivi, Pauline W et Pauline M et aux garçons : Thominou, Ben. Malgré les quelques 530 km qui nous séparent, vous êtes toujours là. C'est avec grand plaisir que je viens vous retrouver.

A mes racines, mon Alsace, mes amis : Aude, Lulu, Léa, Emilie, Juliane, Sophie, Isabelle et **ma famille** : les Foufs, les Georgettes, les cousins, les oncles et tantes. Loin des yeux mais près du cœur. Ils sont toujours trop courts ces week-ends : à peine arrivée qu'il faut déjà repartir, frustrée de ne pas avoir vu tout le monde. Je vais maintenant pouvoir rattraper le temps perdu.
A Alan, Chatel, ma deuxième maison et toutes ces combes descendues en ski.

A mes grands-parents : Mamie et Papi Plaine, Mamie et Papi Champenay (de là où tu es). Merci pour tout l'amour que vous me donnez. Merci pour l'enfance merveilleuse que vous avez apportée à vos petits-enfants. Quelle chance et quelle fierté de vous avoir.

A Morgane et à mes parents. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel depuis le début. Merci de m'avoir donné la liberté de choisir ma voie et d'avoir toujours cru en moi. Le retour à la maison est toujours un ressourcement. Merci pour le squattage de vos vacances dans les Gorges du Verdon, la thèse a bien avancé ! Vous êtes géniaux, ne changez rien.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 5
INDEX DES FIGURES 10
INDEX DES TABLEAUX 11
LISTE DES ABREVIATIONS 12
INTRODUCTION GENERALE 15
PREMIERE PARTIE : 17
Les thérapies ciblées dans le CBNPC, un nouveau contexte de prise en charge 17
1. Les cancers broncho-pulmonaires 18
1.1. Epidémiologie 18
1.2. Classification histologique et diagnostic moléculaire des cancers broncho-pulmonaires 19
2. Les thérapies ciblées dans le CBNPC 23
2.1. Les inhibiteurs de l'EGFR 23
2.1.1. Le récepteur EGFR 23
2.1.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'EGFR 24
2.1.3. Les inhibiteurs de l'EGFR : indications et place dans la stratégie thérapeutique 25
2.1.4. Effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR et conduites à tenir 29
2.2. Les inhibiteurs de ALK 36
2.2.1. La translocation EML4-ALK 36
2.2.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de ALK 37
2.2.3. Les inhibiteurs de ALK : indications et place dans la stratégie thérapeutique 38
2.2.4. Effets indésirables des inhibiteurs de ALK et leurs prises en charge 40
2.3. Profil d'interactions médicamenteuses des ITK de l'EGFR et de ALK. 43
2.3.1. Interactions relatives à la pharmacocinétique 43
2.3.2. Profil d'interactions pharmacodynamiques 47
3. Impact des thérapies ciblées sur le parcours de soin du patient : conséquences et nouvelles perspectives. 47
3.1. De nouvelles problématiques de prise en charge 47
3.2. Le lien ville hôpital à privilégier 48
3.2.1. Information et formation des professionnels de ville 48
3.2.2. Sécuriser l'administration du traitement par l'information du patient et l'éducation thérapeutique (ETP) 49
3.3. L'apport de la santé connectée 50

3.3.1. La E santé : définition, champs d'application 50
3.3.2. Exemples d'applications 53
3.4. Notre problématique locale 57
DEUXIEME PARTIE : 59
Mise en place et évaluation d'un programme d'entretiens par visioconférence pour le suivi thérapeutique des patients traités par thérapie ciblée dans le CBNPC. 59
1. Description de la stratégie du projet 61
1.1. Première prise de contact 61
1.2. Premier entretien par visioconférence avec le patient 63
1.3. Deuxième entretien par visioconférence avec le patient 64
1.4. Entretiens suivants et évaluation du projet 65
2. Matériel et méthode 66
3. Résultats 69
3.1. La population 69
3.2. Les entretiens par visioconférence 72
3.2.1. Analyse quantitative 72
3.2.2. Analyse qualitative 74
3.3. Le lien ville-hôpital-patient 76
3.3.1. Interventions auprès des pharmacies d'officine 76
3.3.2. Interventions auprès des professionnels hospitaliers 80
3.3.3. Interventions auprès des patients 83
4. Discussion 92
CONCLUSION 97
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 100
ANNEXES 107

INDEX DES FIGURES

Figure 1: Fréquence des altérations génétiques de 6 gènes analysés en routine dans le CBNPC 20
Figure 2 : Situation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers 21
Figure 3 : Récepteurs EGFR (HER-1), HER-2, HER-3 et HER-4 24
Figure 4 : Mutations de l'EGFR sensibles et résistantes aux ITK 25
Figure 5 : Erythème papuleux sous ITK anti EGFR 31
Figure 6 : Xérose au niveau de l'aisselle d'une patiente sous erlotinib 32
Figure 7 : Paronychie avec onycholyse 33
Figure 8 : Schéma de la translocation EML4-ALK 36
Figure 9 : Voies de signalisation de ALK muté 37
Figure 10 : Mutation secondaire aux inhibiteurs ALK de première génération 38
Figure 11 : Fréquence des toxicités digestives, asthénie et élévation des transaminases 41
Figure 12 : Application « Ma pharmacie mobile» 55
Figure 13 : Le système d'appareils connectés SYMPAD® 55
Figure 14 : Principes du projet SYMPAD® 56
Figure 15 : Application Diabeo. 57
Figure 16 : Schéma de la stratégie du projet d'entretiens thérapeutiques par visioconférence 66
Figure 17 : Diagramme de flux des patients inclus 71

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Nombre de nouveaux cas et de décès de cancers pulmonaires, et taux standardisés monde correspondantschez l'homme et chez la femme pour l'année 2015 en France métropolitaine 18
Tableau II : Nombre de nouveaux cas et de décès liés au cancer en 2015, taux respectifs d'incidence et de mortalité standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale pour chaque localisation selon le scénario retenu, chez l'homme et chez la femme 19
Tableau III : Indications des ITK anti EGFR 27
Tableau IV : Etudes de phase III des ITK anti EGFR 28
Tableau V : Principales toxicités liées à la prise d'ITK anti EGFR..... 29
Tableau VI : Etudes de phase III des inhibiteurs de ALK..... 39
Tableau VII : Indications des ITK anti ALK..... 39
Tableau VIII : Critères d'inclusion et de non inclusion 67
Tableau IX : Caractéristiques des patients inclus 72
Tableau X : Résultats quantitatifs des entretiens en visioconférence 73
Tableau XI : Satisfaction des patients vis à vis des entretiens par visioconférence (1/2). 74
Tableau XII : Satisfaction des patients vis à vis des entretiens par visioconférence (2/2). 75
Tableau XIII : Caractéristiques des 8 patients suivis entretien par visioconférence et par téléphone 83
Tableau XIV : Effets indésirables liés au traitement médicamenteux (1/3) 86
Tableau XV : Effets indésirables liés au traitement médicamenteux (2/3) 86
Tableau XVI : Effets indésirables liés au traitement médicamenteux (3/3) 87
Tableau XVII : Efficacité du traitement médicamenteux (1/3) 87
Tableau XVIII : Efficacité du traitement médicamenteux (2/3) 87
Tableau XIX : Efficacité du traitement médicamenteux (3/3)..... 88
Tableau XX: Effets du traitement médicamenteux sur le quotidien (1/3)..... 89
Tableau XXI : Effets du traitement médicamenteux sur le quotidien (2/3)..... 89
Tableau XXII : Effets du traitement médicamenteux sur le quotidien (3/3)..... 89

LISTE DES ABREVIATIONS

ADNtc : ADN tumoral circulant

ALAT: Alanine amino transférase

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

APHM : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

ASAT: Aspartate amino transférase

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AVK : Anti vitamine K

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CYP : Cytochrome P

DP: Dossier pharmaceutique

ECG: Electrocardiogramme

EGF: Epidermal growth factor

EGFR: Epidermal growth factor receptor

EMA: Agence Européenne du Médicament

ESMO: European Society of Medical Oncology

ETP : Education thérapeutique du patient

HAS : Haute Autorité de Santé

GCS : Groupement de coopération sanitaire

GGT : Gamma glutamyl-transférase

HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire

INCa : Institut National du Cancer

INR : International normalized ratio

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IP : Intervention pharmaceutique

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRA : Insuffisance rénale aigue

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

IV : Intraveineuse

LNS : Limite normale supérieure

NSCLC: Non-small cell lung carcinoma

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

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OCT: Ornithine carbamyltransférase

PAL: Phosphatase alcaline

P-gp : Glycoprotéine P

SCLC: Small cell lung carcinoma

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

UGT : Uridine diphosphate glucuronosyltransfrase

ZEPRA : Zéro échange papier Rhône Alpes

INTRODUCTION GENERALE

Les progrès récents en Oncologie Thoracique ont abouti à la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques dites ciblées et administrées par voie orale. Ces nouvelles molécules modifient la prise en charge du patient atteint de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le rendant acteur de la gestion de son traitement. Lors de l'administration des chimiothérapies par voie intraveineuse (IV), le patient en hospitalisation de jour, est encadré par le corps médical et soignant. Avec l'arrivée de ces médicaments per os, l'adhésion et la bonne observance du patient en ambulatoire sont capitales pour la réussite du traitement, mais le patient est seul pour prendre son médicament et doit parfois faire face à la gestion d'effets indésirables, de complications. Il peut se sentir perdu d'autant que ces thérapeutiques sont peu connues des professionnels de santé en ville.

A l'aire de la télésanté, les technologies connectées permettent aux professionnels de santé d'accompagner les malades à distance, de s'abstenir des barrières géographiques, des contraintes horaires et de maintenir la sécurisation du circuit du médicament et des soins.

Dans la première partie, nous présenterons le contexte général dans lequel se place notre étude et les problématiques locales nous ayant amenés à créer ce projet.

Dans une seconde partie, nous exposerons la stratégie du projet d'entretiens thérapeutiques par visioconférence chez les patients traités par des thérapies ciblées per os dans le CBNPC, sa mise en place, et nous reviendrons sur les résultats de cette étude.

PREMIERE PARTIE :

Les thérapies ciblées dans le CBNPC, un nouveau contexte de prise en charge

Avec l'évolution de la recherche dans le domaine oncologique, il est apparu un nombre grandissant de traitements ciblés per os, modifiant ainsi le paysage thérapeutique et la prise en charge des patients. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine de l'oncologie thoracique, où jusqu'alors les possibilités de traitements étaient limitées aux chimiothérapies avec une balance efficacité /toxicité plus que modeste.

1. Les cancers broncho-pulmonaires

1.1. Epidémiologie

Selon les projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2015 (1), chez l'homme, on compterait 30 401 nouveaux cas de cancer du poumon et 20 990 décès (Tableau I). Il occuperait le 1er rang des cancers en termes d'incidence et de mortalité (Tableau II).

Chez la femme, le nombre de nouveau cas s'élèverait à 14 821 et le nombre de décès à 9565 (Tableau I). Il occuperait la 3e place des cancers en termes d'incidence, derrière le cancer du sein et le cancer colorectal et le 2e rang en termes de mortalité (Tableau II).

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	TSM*	Nombre de décès	TSM*	Nombre de cas	TSM*	Nombre de décès	TSM*
30 401	52,6	20 990	34,3	14 821	23,4	9 565	13,7

Tableau I : Nombre de nouveaux cas et de décès de cancers pulmonaires, et taux standardisés monde correspondants (TSM) chez l'homme et chez la femme pour l'année 2015 en France métropolitaine. D'après Leone N et al. Institut de Veille Sanitaire. 2015 (1).*

** Taux d'incidence/de mortalité standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale, exprimés pour 100 000 personnes-années.*

Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 %, le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic. Environ 70 à 80 % des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés (2).

	Homme						Femme					
	Incidence			Mortalité			Incidence			Mortalité		
Localisation[1]	**Scénario**	**Cas**[2]	**TSM**	**Scénario**	**Décès**[2]	**TSM**	**Scénario**	**Cas**[2]	**TSM**	**Scénario**	**Décès**[2]	**TSM**
Lèvre-cavité orale-pharynx	A	8 000	15,5	A	2 270	4,1	A	3 600	5,9	A	760	1,0
Œsophage	A	3 330	5,6	A	2 490	4,0	A	1 220	1,6	A	830	0,9
Estomac	A	4 330	6,7	A	2 780	4,1	A	2 260	2,6	A	1 580	1,6
Côlon-rectum	A	23 500	37,0	A	9 300	12,6	A	19 500	23,6	A	8 500	7,6
Foie[3]	A	7 400	12,5				A	2 250	2,8			
Pancréas[3]	**B**	5 900	9,5				**B**	5 500	6,3			
Larynx	A	2 610	4,8	A	650	1,1	**C**	490	0,8	A	110	0,1
Poumon	A	30 500	52,6	A	21 000	34,3	A	15 000	23,4	A	9 600	13,7
Mélanome de la peau[4]	A	7 100	13,6	A	1 030	1,7	A	7 200	13,5	A	740	0,9
Sein							**B**	54 000	94,7	A	12 000	14,6
Col de l'utérus[5]							A	2 800	5,9	A	1 090	1,7
Corps de l'utérus[5]							A	8 200	11,5	A	2 180	2,2
Ovaire							A	4 580	7,1	A	3 130	3,6
Prostate[6]				A	8 700	9,2						
Testicule	A	2 300	7,1	A	80	0,2						
Vessie	A	9 800	14,0	A	3 730	4,8	A	2 550	2,5	A	1 230	1,0
Rein	A	8 900	15,7	A	3 050	4,4	A	4 400	6,5	A	1 450	1,4
Système nerveux central	A	3 070	6,7	A	1 900	3,7	A	2 360	4,5	A	1 340	2,2
Thyroïde	A	2 780	6,3	A	140	0,2	A	7 300	16,8	A	220	0,2
Tous cancers[7]		**211 000**	**362,4**		**84 000**	**124,0**		**174 000**	**272,6**		**65 000**	**72,9**

(1) *Les lymphomes sont exclus des tumeurs solides.*
(2) *Les nombres de cas/décès sont arrondis suivant leur ordre de grandeur : à la dizaine la plus proche lorsqu'ils sont inférieurs à 5 000, à la centaine la plus proche lorsqu'ils sont compris entre 5 000 et 10 000 et par tranche de 500 lorsqu'ils dépassent 10 000.*
(3) *Les estimations de mortalité ne sont pas présentées en raison de la qualité incertaine des données sources.*
(4) *Les cancers de la peau, autres que les mélanomes, sont exclus de ce travail.*
(5) *Les parts respectives des décès dus aux cancers du col de l'utérus et du corps de l'utérus ont été estimées par une méthode spécifique [4].*
(6) *Compte tenu de la grande incertitude sur l'évolution à court terme de l'incidence du cancer de la prostate, les estimations d'incidence 2015 ne sont pas présentées.*
(7) *Pour la projection d'incidence « tous cancers », l'estimation 2015 issue du scénario B du cancer de la prostate, bien que non présentée, a été utilisée (n=58 863, TSM = 97,7). La projection de mortalité « tous cancers » intègre aussi les projections spécifiques des cancers du foie et du pancréas, bien que celles-ci ne soient pas présentées.*

Scénario A : *« la tendance récente du risque se prolonge » ;* ***Scénario B :*** *« le risque de 2015 est identique à celui de 2011 » ;* ***Scénario C :*** *« la tendance moyenne 1980-2011 du risque se prolonge ».* ***Lorsque le scénario A n'a pas été retenu pour l'incidence, le scénario finalement retenu (B ou C) est indiqué en gras.***

Tableau II : Nombre de nouveaux cas et de décès liés au cancer en 2015, taux respectifs d'incidence et de mortalité standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM) pour chaque localisation selon le scénario retenu, chez l'homme et chez la femme. D'après Leone N et al. Institut de Veille Sanitaire. 2015 (1).

Le principal facteur de risque est le tabagisme actif ou passif. D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont également reconnus comme augmentant le risque de cancer broncho-pulmonaire : amiante, silice, gaz d'échappement diesel, hydrocarbures polycycliques aromatiques, radiations thoraciques…(3).

1.2. Classification histologique et diagnostic moléculaire des cancers broncho-pulmonaires

Il existe plusieurs types histologiques de cancer broncho-pulmonaire. On distingue :

- les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).
- les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), les plus fréquents soit 85% des cancers broncho-pulmonaires.

Parmi les CBNPC, on détermine les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules et les carcinomes épidermoïdes.

L'amélioration récente des connaissances et de la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus tumoral a permis de mettre en évidence un certain nombre de mutations et réarrangements génétiques. C'est majoritairement au sein des adénocarcinomes que l'on retrouve ces mutations oncogéniques activatrices rendant les patients éligibles à des thérapies ciblées (Figure 1).

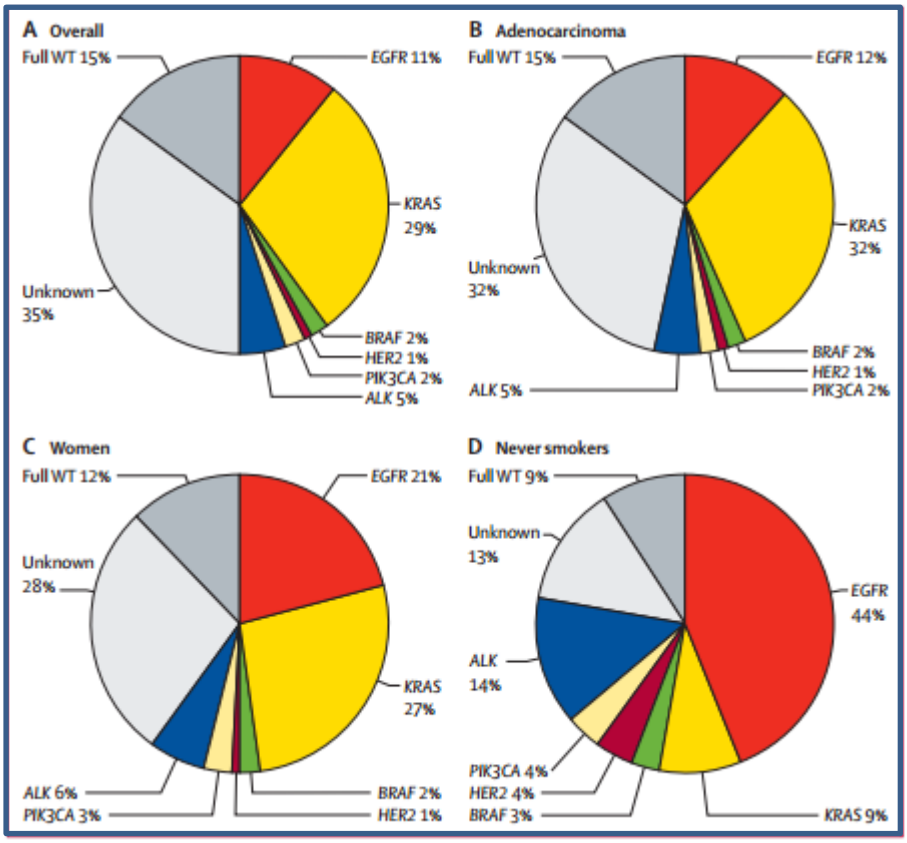


Figure 1: Fréquence des altérations génétiques de 6 gènes analysés en routine dans le CBNPC. D'après Barlesi et al. The Lancet. 2016 (3)

Le diagnostic doit donc être affiné par la recherche, lors de l'examen anatomo-pathologique initial, de ces mutations qui auront un impact sur la décision du traitement mis en œuvre. L'analyse des mutations génétiques se fait le plus souvent sur le matériel tumoral tissulaire mais aussi sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) au moyen de biopsie liquide dès lors

que le matériel tumoral tissulaire est insuffisant ou en cas d'échec de l'analyse (3). Cet outil diagnostic de très bonne sensibilité est appliqué en routine et présente un intérêt thérapeutique et pronostic important.

Les recherches des mutations somatiques sont réalisées au sein des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire réparties sur l'ensemble du territoire français (Figure 2) (4). Ce réseau participe à garantir aux patients un égal accès aux soins et à l'innovation quel que soit leur localisation géographique et leur niveau socio-économique, s'inscrivant ainsi dans les objectifs du Plan cancer 2014-2019.

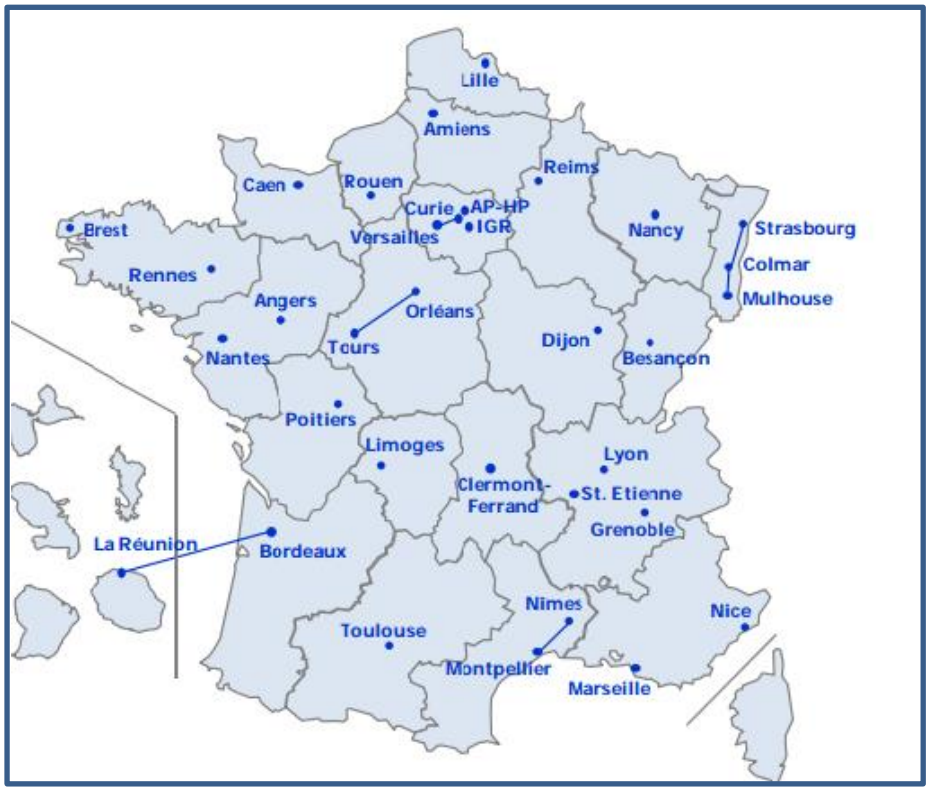


Figure 2 : Situation des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Source : INCa 2013

Les détections assurées au sein des plateformes concernent actuellement les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique ou Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), des gènes KRAS, BRAF, cMET (exon 14), HER2 et les translocations du gène Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), et du gène ROS1 (5)(6).

On parle de théranostic dont l'un des objectifs est de faciliter l'identification des patients comme répondeurs potentiels à la thérapie ciblant l'anomalie génétique retrouvée. Nous sommes dans l'aire de la médecine personnalisée avec une individualisation des stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques de l'ADN des cellules tumorales du patient, constituant une avancée majeure de la prise en charge des patients.

Dès lors que le diagnostic met en évidence une mutation de l'EGFR ou une translocation de ALK ou de ROS1, il est recommandé d'introduire une thérapie ciblée dès la première ligne de traitement. Les thérapies ciblées anti EGR et anti ALK ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression. L'efficacité de ces molécules en traitement de seconde ligne après chimiothérapie semble identique à celle en première ligne mais il est recommandé d'administrer ces molécules dès la première ligne, du fait des risques de toxicité de la chimiothérapie et des possibilités de non-accès à la seconde ligne. Si le patient est déjà sous chimiothérapie IV en première ligne lors de la documentation d'une mutation de l'EGFR, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 ou 6 cycles (sauf en cas de progression, ou toxicité). La thérapie ciblée sera introduite soit en traitement de maintenance soit en traitement de deuxième ligne (à progression) (7).

2. Les thérapies ciblées dans le CBNPC

2.1. Les inhibiteurs de l'EGFR

2.1.1. Le récepteur EGFR

L'EGFR, aussi nommé HER 1 est un récepteur transmembranaire avec une extrémité extracellulaire fixant le ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire comportant une activité tyrosine kinase. Il appartient à la famille des récepteurs des facteurs de croissance épidermiques ERBB/HER et est présent à la surface des cellules épithéliales dont celles de l'épithélium bronchique. Son ligand physiologique est l'Epidermal Growth Factor (EGF). La liaison ligand-récepteur active la voie de signalisation des protéines Phosphatidyl Inositol 3 Kinases (PI3K) et celle des RAS-MAP Kinases régulant la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose ainsi que la néo-angiogénèse (8) (Figure 3).

Il peut devenir oncogène à la suite de diverses mutations activatrices ou amplificatrices aboutissant à l'activation spontanée de la kinase ou la surexpression du récepteur (9). Cette dérégulation conduit à une augmentation de la survie et de la prolifération des cellules tumorales et au phénotype métastatique. Les mutations les plus fréquentes surviennent au niveau des exons 19 et 21 (40 à 45 %) et des exons 18 et 20 (5 %) du gène codant l'EGFR. Dans le CBNPC, l'EGFR muté est plus fréquemment retrouvé chez les patients non-fumeurs, les femmes (Figure 1) et dans la population asiatique.

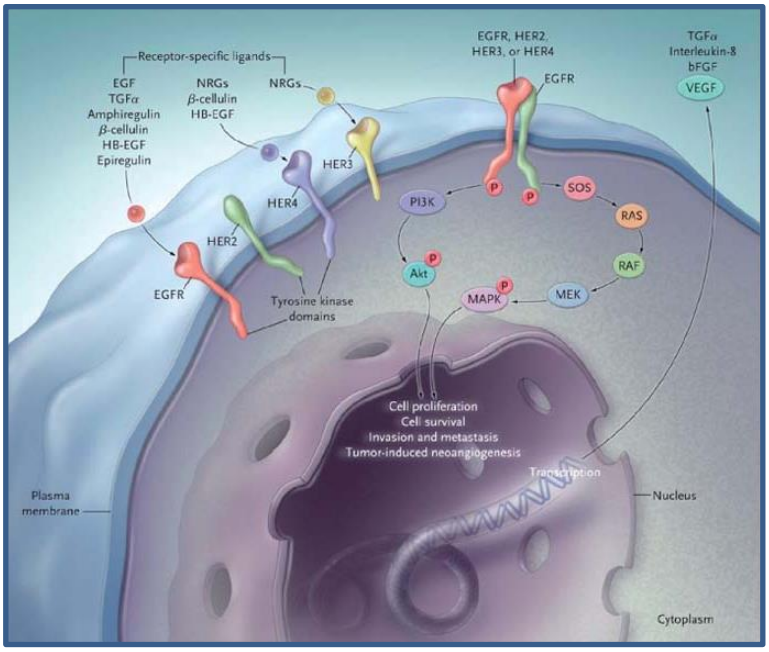


Figure 3 : Récepteurs EGFR (HER-1), HER-2, HER-3 et HER-4. Massachusetts Medical Society 2008. Copyright ©.

2.1.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'EGFR

Les premières données publiées évaluant la possibilité d'inhiber la fonction de l'EGFR dans les cancers humains datent de 1984 (10). Depuis lors, plusieurs inhibiteurs ont été développés, dont les mécanismes d'action varient. On ne parlera ici que des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR indiqués dans le CBNPC, dont l'activité est intracellulaire et la forme galénique, adaptée à la voie orale. Le mécanisme d'action des ITK de l'EGFR est basé sur le blocage spécifique mais réversible de l'activité tyrosine kinase par inhibition compétitive au niveau du site de l'ATP. Il en découle un arrêt de la prolifération cellulaire.

Avec l'utilisation des premiers ITK commercialisés, sont apparues des mutations de résistance secondaires au niveau du récepteur (Figure 4), dont la mutation T790M de l'exon 20 dans près de 50% des cas (11). Cette mutation secondaire survient dans les 10 à 16 mois suivant le début du traitement (12). Elle restaure la fonctionnalité de l'EGFR en empêchant l'ancrage des molécules thérapeutiques sur le site de fixation de l'ATP. Des ITK de 2e et 3e génération ont été développés comme des inhibiteurs sélectifs et irréversibles de l'EGFR

muté. Tandis que les ITK de 2e génération n'ont pas une activité anti-tumorale suffisante lorsque la mutation de résistance T790M est présente (13), la 3e génération d'ITK est efficace sur cette mutation.

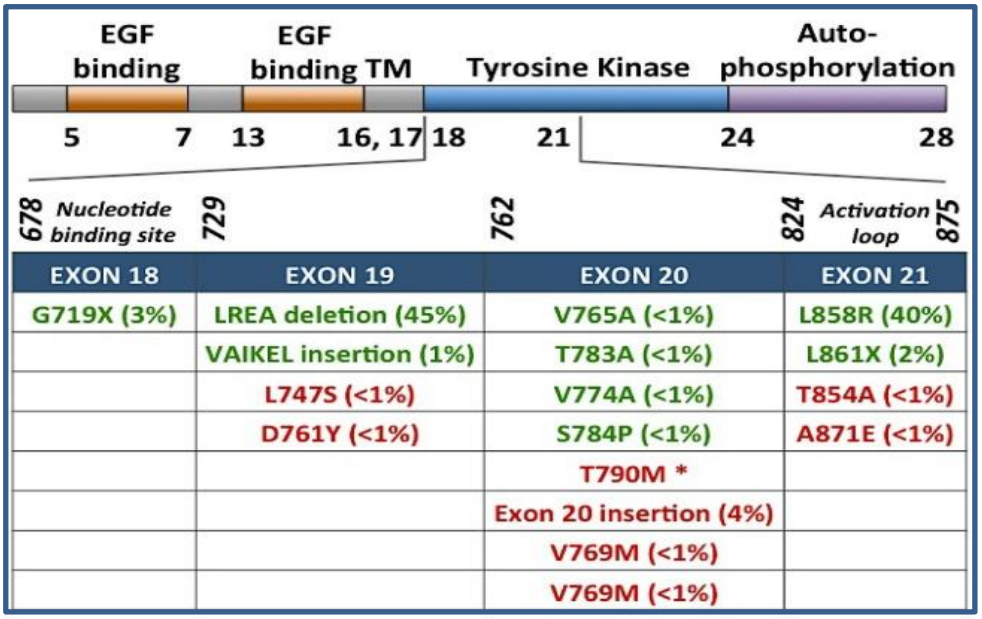


Figure 4 : Mutations de l'EGFR sensibles (en vert) et résistantes (en rouges) aux ITK. D'après Stewart EL et al. Transl Lung Cancer Res., Février 2015 (14)

2.1.3. Les inhibiteurs de l'EGFR : indications et place dans la stratégie thérapeutique

Dans la stratégie thérapeutique des CBNPC, les thérapies ciblées anti EGFR se placent en traitement des formes localement avancées ou métastatiques si le diagnostic moléculaire révèle une mutation activatrice de l'EGFR. C'est le cas chez environ 11% des patients atteints d'un CBNPC (Figure 1).

Sur le marché, on compte 4 molécules indiquées en monothérapie, sous forme per os :

-Deux ITK de 1ère génération : l'erlotinib, le géfitinib (autorisation de mise sur le marché européen (AMM) en 2005 et 2009 respectivement)

-Un ITK de 2ème génération : l'afatinib (AMM en 2013)

-Un ITK de 3ème génération : l'osimertinib (AMM en 2016)

L'erlotinib, le géfitinib, et l'afatinib sont indiqués en 1ère ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques des CBNPC avec l'EGFR muté.

L'erlotinib est également indiqué en switch de maintenance, pour les CBNPC avec l'EGFR muté, stables sous chimiothérapie (après 4 à 6 cycles) cependant il n'est pas remboursé dans cette indication.

L'erlotinib est aussi indiqué en 2e ligne, après progression sous une première ligne de chimiothérapie IV, notamment dans le cas où la mutation de l'EGFR est documentée après l'instauration de la chimiothérapie.

L'afatinib est également indiqué en 2e ligne dans le CBNPC épidermoïde progressant sous chimiothérapie à base de sels de platine mais il n'est pas remboursé dans cette indication à l'heure actuelle.

L'osimertinib est indiqué dans les formes avancées ou métastatiques après diagnostic de la mutation de résistance T790M de l'EGFR (15).

Les différentes indications et lignes de traitement pour ces molécules sont résumées dans le tableau III.

Molécules	Indications	Lignes thérapeutiques
Gefitinib	CBNPC métastatique ou avancé, avec mutation de l'EGFR	1ère ligne
Erlotinib		1ère ligne 2ème ligne En maintenance de 1ère ligne (non remboursé)
Afatinib		1ère ligne
Afatinib	CBNPC épidermoïde	2eme ligne (non remboursé)
Osimertinib	CBNPC métastatique ou avancé, avec mutation de résistance T790M de l'EGFR	

Tableau III : Indications des ITK anti EGFR

Une 5e molécule est actuellement en essai : le dacomitinib, ITK de 2e génération, dont l'étude de phase III ARCHER 1050 (dacomitinib versus géfitinib) a été présentée au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en juin 2017 (16). C'est la première étude comparant 2 ITK anti EGFR entre eux. Il est observé une amélioration significative de la survie sans progression et des taux de réponse du dacomitinib par rapport au géfitinib.

Les thérapies ciblées anti EGFR ont considérablement enrichi l'arsenal thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire. Elles ont permis une amélioration significative de la prise en charge du CBNPC, notamment en termes de taux de réponses au traitement et de taux de survie sans progression (Tableau IV).

Etude	Ligne de traitement	Traitement	Patients (n)	Taux de réponse (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Réf
WJTOG 34005	1ere	Gefitinib vs Cisplatine+Docetaxel	86 vs 86	62 vs 32	9.2 vs 6.3	30.9 vs ?	(17)
NEJ 002	1ere	Gefitinib vs Carboplatine+Paclitaxel	98 vs 100	74 vs 29	10.4 vs 5.5	Pas de données	(18)
OPTIMAL	1ere	Erlotinib vs Gemcitabine +Carboplatine	82 vs 72	83 vs 36	13.1 vs 4.6	Pas de données	(19)
EURTAC	1ere	Erlotinib vs Cisplatine ou Carboplatine + Gemcitabine ou Docetaxel	174	58 vs 15	9.7 vs 5.2	Pas de données	(20)
LUX LUNG 3	1ere	Afatinib vs Cisplatine + Pemetrexed	229 vs 111	56 vs 23	11.1 vs 6.9	16.6 vs 14.8 *	(21)
LUX LUNG 6	1ere	Afatinib vs Cisplatine +Gemcitabine	242 vs 122	66.9 vs 23	11 vs 5.6	22 vs 22 *	(22)
BR21	2e / 3e	Erlotinib vs Placebo	488 vs 243	8.9 vs <1	2.2 vs 1.8*	6.7 vs 4.7	(23)
SATURN	Switch de maintenance	Chimiothérapie à base de sels de Platine puis Erlotinib vs placebo	437 vs 447	11.9 vs 5.4	12.3 semaines vs 11.1 semaines	12 vs 11	(24)
AURA 3	2e	Osimertinib vs Sels de Platine +Pemetrexed	279 vs 140	71 vs 37	10.1 vs 4.4	Pas de données	(25)

* : non significatif

Tableau IV : Etudes de phase III des ITK anti EGFR

2.1.4. Effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR et conduites à tenir

Contrairement aux chimiothérapies dont le profil d'effets indésirables est systémique, les toxicités des thérapies ciblées sont différentes, en rapport avec leur mécanisme d'action ciblé. Ces effets indésirables nécessitent une prise en charge spécifique et parfois pluridisciplinaire.

Parmi les toxicités les plus fréquentes des ITK de l'EGFR, on peut citer les toxicités cutanées et digestives, ainsi que l'asthénie (Tableau V).

Toxicités		Erlotinib		Géfiinib		Afatinib		Osimertinib	
		Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Cutanée	Rash/Acné	76	9	49.4	2.1	89.1	16.2	34	1
	Xérose			15.2	0	29.3	0.4	23	0
	Paronychie	4	0	13.5	0.2	56.8	11.4	22	0
Digestive	Diarrhées	55	6	35	2.5	95.2	14	41	1
	Anorexie	69	9	21.8	1.5	20.5	3.1	18	1
	Nausées	40	3	20.3	0.4	17.9	0.9	16	1
	Vomissements	25	3	15	0.5	17	3.1	11	1
Hépatique	Elévation ALAT	37	4	70	24			18	3
	Elévation ASAT			70	16			14	3
Asthénie		79	19	25	4.4	17.5	1.3	16	1

Tableau V : Principales toxicités liées à la prise d'ITK anti EGFR. D'après (17) (20) (21) (23) (25) (26) (27) .

Toxicité cutanée

Elle est en rapport avec l'inhibition de l'EGFR au niveau des kératinocytes. Cette toxicité dermatologique met rarement en jeu le pronostic vital. Cependant elle peut entrainer des lésions visibles, notamment des atteintes du torse et du visage. Elle peut conduire à une altération de la qualité de vie entrainant une diminution de l'adhésion médicamenteuse pourtant essentielle à l'efficacité du traitement (28).

Un accompagnement dermocosmétique et des conseils doivent être dispensés aux patients lors de l'instauration de la thérapie ciblée, formulés par l'oncologue référent mais également par le pharmacien ou par un dermatologue si un avis est sollicité : éviter l'exposition au soleil, éviter l'usage de maquillage ou topiques comédogènes, utiliser des crèmes émollientes pour hydrater en cas de lésions, appliquer des gels douche surgras sans savon avec une toilette à l'eau tiède, ainsi qu'une photoprotection pluriquotidienne efficace. Des antibiotiques per os de la famille des tétracyclines, comme la doxycycline, sont prescrits par l'oncologue de façon systématique et préventive à 100 mg par jour lors du premier mois de traitement par ITK anti EGFR de 1ère et 2eme générations. Ils permettent de diminuer l'intensité de la toxicité cutanée. Au-delà du 1er mois de traitement, cette antibiothérapie n'est prescrite que si elle est nécessaire.

Malgré cette prévention, on peut observer :

- Des érythèmes papuleux, aussi appelés éruptions acnéiformes (Figure 5).

Ils concernent plus de la moitié des patients selon les études (Tableau V) et apparaissent rapidement, dans les 7 à 21 jours après le démarrage du traitement. L'intensité de l'éruption est dose dépendante et connait une variabilité inter individuelle. Une amélioration peut se manifester dans les semaines qui suivent, après adaptation de la posologie voire de manière spontanée sans modification du schéma thérapeutique (29).

Figure 5 : Erythème papuleux sous ITK anti EGFR. D'après N.Marques et al, HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive. Avril 2010 (29)

Des traitements locaux peuvent être recommandés pour les éruptions d'intensité faible à modérée (grade 1/2) : des antibiotiques à base d'érythromycine ou de métronidazole. En cas d'aspect inflammatoire ou œdémateux des lésions, les dermocorticoïdes comme la bétaméthasone peuvent être utilisés sur une période brève (3 à 4 semaines) (30).

Concernant les traitements systémiques, les tétracyclines, prescrites en prévention, peuvent être maintenues à 100mg par jour en cas d'éruption cutanée faible à modérée.

Pour les éruptions cutanées d'intensité sévère (grade 3), les posologies peuvent être augmentées à 200mg par jour et on peut y associer la prednisone per os (30). Une adaptation posologique du traitement anti EGFR peut être discutée par l'oncologue.

Dans les cas d'éruption grave avec mise en jeu du pronostic vital (toxidermies desquamatives, ulcérées, surinfectées), un avis spécialisé doit être pris et une diminution voire une suspension du traitement doit être envisagée, un transfert en unité de soins intensifs peut être nécessaire (31).

- Des xéroses et éruptions eczématiformes.

Elles se présentent au niveau des membres, des extrémités, des muqueuses. Elles sont squameuses, prurigineuses (Figure 6). Elles touchent 10 à 35% des patients et apparaissent dans les 4 semaines suivant le démarrage du traitement (32) (33).

Figure 6 : Xérose au niveau de l'aisselle d'une patiente sous erlotinib

La conduite à tenir en cas de sécheresse de grade 1 et 2 est la même qu'en traitement préventif : utilisation de pain ou gel douche surgras sans savon pour la toilette, hydratation abondante avec des crèmes émollientes. En cas de sécheresse de grade 3, une modification ou un arrêt transitoire de l'ITK s'envisage si l'atteinte cutanée interfère significativement avec les activités de la vie quotidienne. En cas d'eczéma associé, des dermocorticoïdes type bétamethasone peuvent être appliqués sur les lésions (29) (30) (34). Un avis dermatologique est préconisé en cas d'eczématisation ou de prurit invalidant.

- Des paronychies (Figure 7)

Figure 7 : Paronychie avec onycholyse. D'après N.Marques et al, HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive. Avril 2010 (29)

Elles sont douloureuses et touchent 18% des patients en moyenne (tableau V). Elles apparaissent plus tardivement, souvent à partir du 2e mois suivant le début du traitement. L'atteinte du gros orteil et du pouce est typique, mais les autres doigts peuvent également être touchés.

En prévention, il est conseillé de couper les ongles au carré et pas trop courts, de porter des chaussures larges pour éviter les traumatismes. La prise en charge curative peut nécessiter la réalisation de bains antiseptiques, l'utilisation de nitrate d'argent aqueux, de dermocorticoïdes type clobétasol ou bétamethasone. Une prescription d'antibiotique per os type tétracyclines ou une modification temporaire ou définitive du traitement peut s'avérer nécessaire lorsque la sévérité atteint un grade 3. L'évolution peut être spontanément résolutive après interruption du médicament (30) (34).

D'une manière générale, les conseils préventifs peuvent être donnés aux patients par l'oncologue référent lors de l'initiation du traitement mais aussi par le pharmacien. Ce dernier doit également être en lien avec le médecin généraliste à partir du moment où un traitement curatif est nécessaire. Le médecin généraliste pourra traiter les effets de grade 1 et 2. Au-delà, l'oncologue thoracique doit être rapidement averti pour donner ou décider

d'une conduite à tenir : modification de la posologie, arrêt du traitement par ITK anti EGFR, demande d'avis auprès d'un spécialiste.

Toxicité digestive

On retrouve fréquemment des diarrhées, des nausées pouvant induire des pertes d'appétit et des déshydratations, des mucites, dans les semaines suivant le début du traitement (Tableau V).

Ces effets peuvent être prévenus par des conseils hygiéno-diététiques. On recommande l'utilisation de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium contre les mucites, une alimentation appauvrie en fibres pour ne pas favoriser les diarrhées, l'éviction d'aliments gras, épicés, contenant du lactose ainsi que les Brassicacées (choux, brocolis) car ils peuvent entrainer des gaz, ballonnements et crampes. Le patient doit être sensibilisé au maintien d'une bonne hydratation quotidienne. Les facteurs de déshydratation associés (diurétiques, exposition à la chaleur) doivent être pris en compte et minimisés si possible (30).

Les traitements curatifs restent symptomatiques avec l'utilisation d'antidiarrhéiques, d'antiémétiques, et passent parfois par l'adaptation des posologies des thérapies ciblées.

Des antidiarrhéiques tels que des antisécrétoires ou des ralentisseurs du transit sont prescrits systématiquement par l'oncologue lors de l'instauration d'un traitement par ITK anti EGFR, à utiliser en « si besoin » (34).

En cas de diarrhées de grade 1 à 2 (jusqu'à 4 à 6 selles par jour) : le patient peut débuter sans délai le traitement associé aux mesures hygiéno-diététiques, sans interrompre l'ITK anti EGFR et sans adapter sa posologie.

En cas d'épisode de grade 2 prolongé ou non toléré ou de diarrhées de grade 3, l'oncologue référent doit être informé. Il peut décider de modifier le traitement (modification de la posologie voire arrêt de la thérapie ciblée). La recommandation est d'interrompre le traitement anti-EGFR jusqu'au retour à un grade ≤ 1. Une modification de la posologie peut être nécessaire lors de la reprise du traitement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydroélectrolytique en IV peut être nécessaire.

Perturbation du bilan hépatocellulaire

Les ITK anti EGFR peuvent engendrer une toxicité hépatique apparaissant plus tardivement que les autres toxicités.

Une évaluation régulière des marqueurs hépatiques est recommandée notamment en début de traitement et en cas de maladie hépatique préexistante. Un dosage des transaminases, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline (PAL) et des gamma glutamyl-transférases (GGT) est prescrit mensuellement lors des consultations chez le cancérologue, ou de manière plus rapprochée en cas de perturbation du bilan hépatique.

En cas d'élévation des Aspartate amino transférases (ASAT) et/ou Alanine amino transférases (ALAT) restant inférieure à 5 fois les limites normales supérieures (LNS) : il est préconisé de réaliser une surveillance rapprochée. En cas d'élévation des ASAT et/ou ALAT supérieure ou égale à 5 fois les LNS : l'oncologue référent peut décider d'interrompre le traitement par ITK, de façon transitoire (30).

2.2. Les inhibiteurs de ALK

2.2.1. La translocation EML4-ALK

En 2007 a été identifié le réarrangement, au niveau du chromosome 2, du gène ALK codant une protéine à activité tyrosine kinase. La partie 5' du gène EML4 est fusionnée à la partie 3' de ALK (35) (Figure 8).

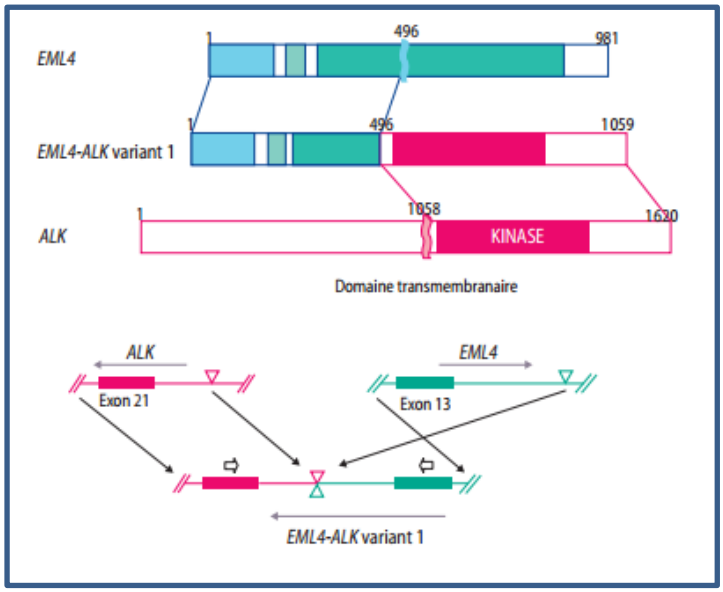


Figure 8 : Schéma de la translocation EML4-ALK.D'après Sylvie Lantuejoul et al. Correspondances en Onco-Théranostic. Juillet-août-septembre 2012 (5)

Ce réarrangement est responsable d'une activité tyrosine kinase permanente, indépendante de toute fixation d'un ligand. Cette activation constante entraine la prolifération des cellules tumorales, leur migration et leur survie, ainsi que des modifications de leur cytosquelette (36)(Figure 9). Cette translocation est retrouvée dans environ 5 % des adénocarcinomes bronchiques.

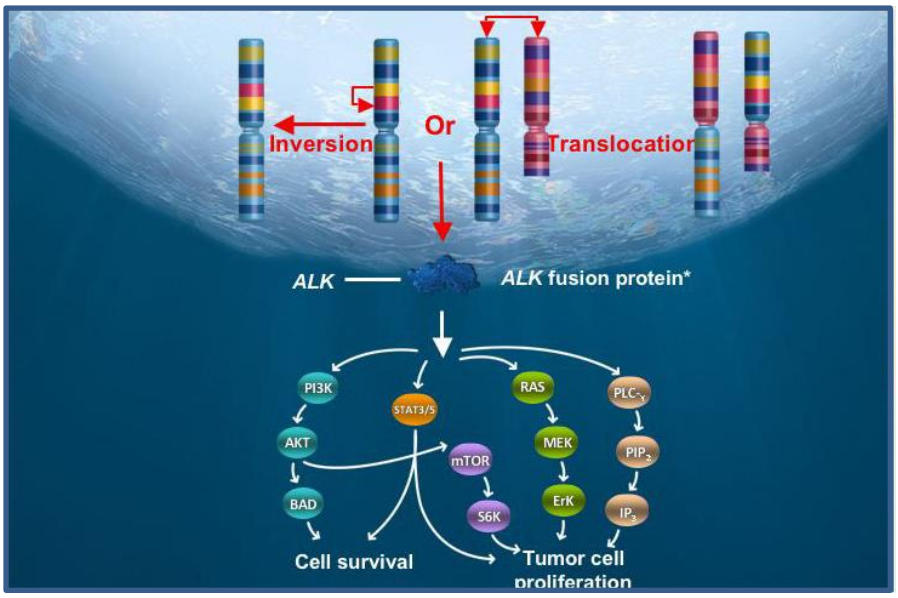


Figure 9 : Voies de signalisation de ALK muté. D'après Bang Y et al. ASCO 2010 (37).

2.2.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de ALK

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de ALK est basé sur le blocage du domaine kinase par inhibition de sa phosphorylation, réduisant ainsi la prolifération tumorale (38).

Des résistances secondaires sont apparues après l'utilisation des premiers inhibiteurs anti ALK. Elles surviennent généralement dans la première année de traitement (39). Ces résistances sont la résultante d'amplifications du nombre de copies du gène ALK ou de mutations du gène. Dans 30% des cas, ces mutations se situent au niveau du domaine de la kinase (40). La mutation majeure est la mutation L1196M, interférant avec la liaison ligand-récepteur restaurant ainsi l'activité de ALK muté (41) (Figure 10).

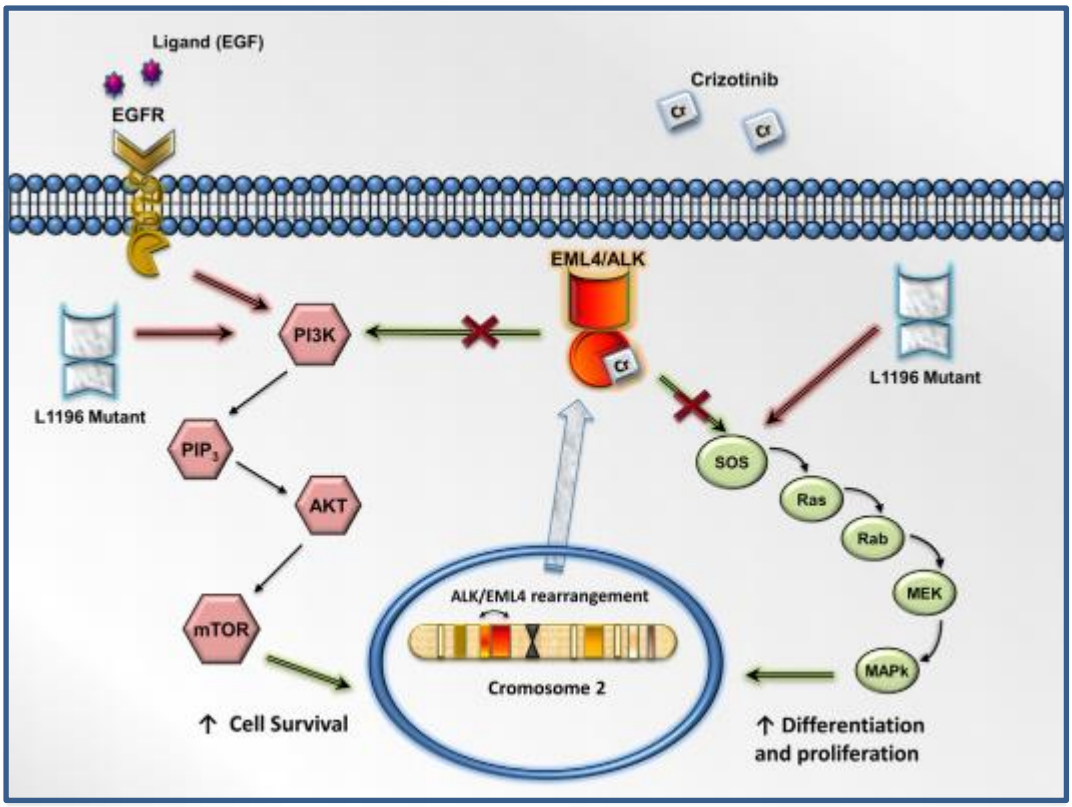


Figure 10 : Mutation secondaire aux inhibiteurs ALK de première génération. D'après Perez CA et al, Lung Cancer. 2014 (40)

Des inhibiteurs de ALK de 2e génération ont alors été développés. Ils inhibent l'autophosphorylation d'ALK ainsi que la phosphorylation des protéines de la signalisation en aval induite par ALK (42) (43).

2.2.3. Les inhibiteurs de ALK : indications et place dans la stratégie thérapeutique

On compte actuellement sur le marché 2 inhibiteurs de ALK :

- Un ITK de première génération : le crizotinib a obtenu son AMM 2012

- Un ITK de deuxième génération : le céritinib dont l'AMM a été accordée en 2015

Ces traitements s'administrent per os, en monothérapie. Ils sont indiqués en première ligne ou après un traitement antérieur, dans les CBNPC avancés ou métastatiques, dès lors que

l'analyse biomoléculaire met en évidence une translocation ALK positive. Pour les patients éligibles à ces traitements, les ITK anti ALK ont significativement amélioré la prise en charge du CBNPC (Tableau VI).

Etude	Ligne de traitement	Traitement	Patients (n)	Taux de réponse (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Réf
PROFILE 1014	1ere	Crizotinib vs Cisplatine Pemetrexed	172 vs 171	74 vs 45	10.9 vs 7	Non significatif	(44)
ASCEND 4	1ere	Ceritinib vs sels de Platine + Pemetrexed	189 vs 187	72.5 vs 26.7	16.6 vs 8.1	Pas mature	(45)

Tableau VI : Etudes de phase III des inhibiteurs de ALK

Le crizotinib s'est aussi révélé efficace sur d'autres kinases comme ROS-1 (46), d'où son indication dans le CBNPC avancé avec la mutation de ROS-1 positive.

Le céritinib a obtenu son indication en 2e ligne, dans le CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK positif chez des patients adultes préalablement traités par crizotinib.

Plus récemment (Mai 2017), le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a octroyé un avis favorable pour l'extension d'indication du céritinib : en monothérapie en première ligne dans le CBNPC ALK positif (47).

Les indications et lignes thérapeutiques des ITK anti ALK sont résumées dans le tableau VII :

Molécules	Indications	Lignes thérapeutiques
Crizotinib	CBNPC avancé ou métastatique, avec réarrangement de ALK	1ère ligne 2ème ligne
Céritinib		2ème ligne
Crizotinib	CBNPC avancé ou métastatique, avec réarrangement de ROS1	1ère ligne

Tableau VII : Indications des ITK anti ALK

Parmi les molécules très prometteuses, il faut citer l'alectinib qui devrait arriver prochainement sur le marché. Cet ITK de 2e génération a une large activité sur la protéine

ALK réarrangée, notamment sur des mutations de résistance au crizotinib. Les études de phase III J-ALEX, et ALEX (alectinib versus crizotinib) présenté à l'ASCO 2017 ont montré une amélioration importante de la survie sans progression sous alectinib, un retard de la progression du cancer et un allongement de la durée de réponse au niveau cérébral. Ces études positionnent l'alectinib comme la référence en première ligne, devant le crizotinib (48).

D'autres ITK de 2e et 3e générations sont également disponibles en Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative : le brigatinib et le lorlatinib.

2.2.4. Effets indésirables des inhibiteurs de ALK et leurs prises en charge

Troubles digestifs, asthénie, perturbation du bilan hépatocellulaire

Parmi les toxicités des ITK de ALK, les troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements), l'asthénie et l'élévation des transaminases sont les effets les plus courants. Les troubles digestifs et l'asthénie peuvent se manifester rapidement après le démarrage du traitement (dans les premières semaines). Les perturbations du bilan hépatique sont plus tardives. Il est intéressant de constater une variabilité des fréquences de ces effets indésirables selon les molécules (Figure 11). Le profil de tolérance le plus favorable est celui de l'alectinib. Quant au lorlatinib, la description des toxicités parait différente des autres molécules avec notamment des hypercholestérolémies décrites chez 69% des patients, des œdèmes périphériques chez 39% des patients (49).

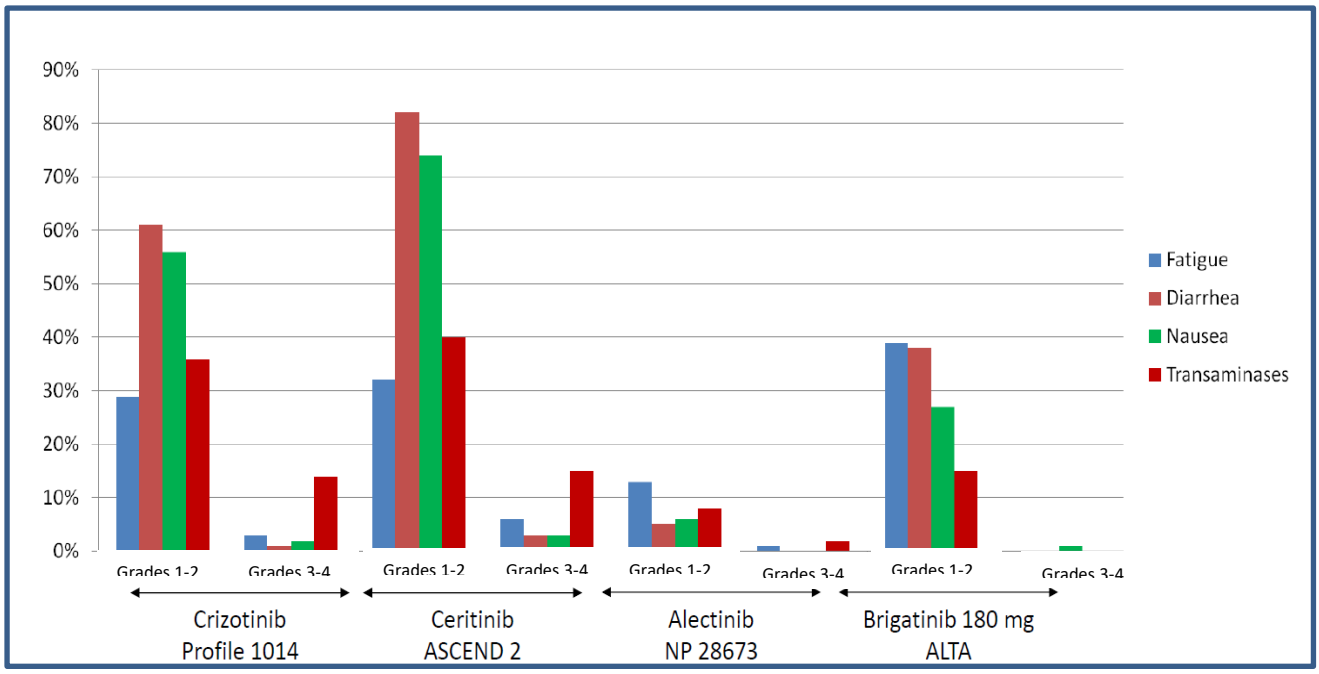


Figure 11 : Fréquence des toxicités digestives, asthénie et élévation des transaminases. D'après C Mascaux, 2017.

Toxicité cardiaque

Sur le plan cardiaque, des bradycardies légères ou modérées en fonction de la dose peuvent être observées (50). Des allongements du segment QT peuvent aussi survenir avec les inhibiteurs de ALK, par l'inhibition d'une sous-unité des canaux potassiques durant les phases II et III du potentiel d'action, entraînant ainsi des troubles de la repolarisation (51).

Une vigilance est donc requise quant à l'association de ces thérapies ciblées avec d'autres médicaments pouvant majorer ce risque, notamment avec des traitements nécessaires à la gestion d'effets indésirables comme les antiémétiques neuroleptiques antagonistes de la dopamine à action périphérique ou l'hydroxyzine prescrite dans les troubles mineures de l'anxiété que peuvent présenter les patients. Le médecin et le pharmacien doivent être sensibilisés sur ce risque d'interactions médicamenteuses.

Prise en charge des effets indésirables digestifs et cardiaques

La prise en charge des effets indésirables des ITK anti ALK reste surtout symptomatique. Elle passe par l'utilisation d'antidiarrhéiques en privilégiant les

antisécrétoires, prescrits systématiquement par l'oncologue thoracique lors de l'initiation de la thérapie ciblée et utilisés si besoin.

Les antiémétiques recommandés et pouvant être prescrits par l'oncologue ou le médecin généraliste, sont des agents tels que le métoclopramide ou la métopimazine (52). La dompéridone, les sétrons et l'aprépitant sont à éviter compte tenu du risque d'allongement du QT.

Il faut associer à ces traitements une surveillance de l'ionogramme, notamment de la kaliémie et la calcémie corrigée. En effet, les perturbations ioniques induites par les vomissements et les diarrhées peuvent être des facteurs surajoutant un risque d'allongement de l'intervalle QT. Cette analyse biologique est prescrite par l'oncologue thoracique, lors de chaque consultation. De même, un électrocardiogramme (ECG) est prescrit à l'initiation du traitement, puis de manière régulière notamment si le patient a déjà des facteurs de risque.

Des mesures correctives sont à entreprendre par l'oncologue lorsqu'une toxicité digestive ou cardiaque de grade 3 est observée. La gestion des troubles digestifs est la même qu'avec les inhibiteurs anti EGFR. Au niveau de la toxicité cardiaque, un allongement de l'intervalle QT>500ms sur au moins 2 ECG (grade3) nécessite d'interrompre l'ITK jusqu'au retour à un QT ≤ 450 ms (grade 1) ou à la valeur de base. On reprend alors l'ITK au palier de dose inférieur. En cas de réapparition d'un allongement du QT, la conduite à tenir est la même. L'oncologue doit envisager un arrêt définitif de l'ITK en cas d'une troisième apparition d'une toxicité de grade 3 ainsi qu'en cas de survenue de torsades de pointes, d'une tachycardie ventriculaire, ou d'une arythmie sévère (grade 4)(52). Des consensus d'experts existants permettent d'orienter le thérapeute dans la conduite à tenir (53).

Toxicité oculaire

Il est rapporté une toxicité oculaire décrite par les patients comme des « trainées lumineuses » suivant les objets. Des flashs lumineux, des phosphènes, une vision floue, une diplopie peuvent apparaitre, généralement dans les 2 premières semaines de traitement et s'améliorent au fil du traitement. En règle générale, ces troubles visuels durent moins d'une minute. L'examen ophtalmologique des patients est normal. Il s'agit le plus souvent d'une toxicité de grade 1 / 2, avec une prise en charge se limitant à une surveillance. En cas de troubles de la vision persistant ou s'aggravant : un examen ophtalmologique peut être envisagé par l'oncologue (52).

2.3. Profil d'interactions médicamenteuses des ITK de l'EGFR et de ALK.

2.3.1. Interactions relatives à la pharmacocinétique

De nombreuses interactions peuvent survenir entre les ITK et les autres médicaments mais aussi avec les aliments et les produits phytothérapeutiques. Plusieurs mécanismes peuvent être mis en cause, notamment ceux relatifs à la pharmacocinétique des ITK.

Absorption

Une modification du pH gastrique peut influencer l'absorption intestinale et donc la biodisponibilité des ITK. Des précautions d'emploi doivent être respectées en cas d'utilisation concomitante d'ITK et d'anti-acides anti-H2 ou d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). En effet, les ITK existent sous des formes ionisées et non ionisées dans l'estomac. Sous l'effet des IPP et des anti-H2, l'augmentation du pH d'environ 1 à 4 peut

perturber l'équilibre entre les deux formes en faveur des formes non ionisées moins solubles ce qui entraine une baisse des taux sanguins d'ITK. Ces effets sont vérifiés avec l'erlotinib, le géfitinib, le crizotinib, le céritinib.

En ce qui concerne les pansements gastriques à base d'alginate, leurs propriétés physico-chimiques leurs permettent de former une barrière mécanique tapissant la muqueuse gastro-œsophagienne avec le risque de diminuer l'absorption des ITK.

Il n'est donc pas recommandé de prendre des IPP, des anti H2, des pansements gastriques avec les ITK ou tout du moins, respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les prises (54).

En revanche, une étude a montré que les boissons acides gazeuses comme les sodas amélioreraient la biodisponibilité de l'erlotinib chez des patients traités en concomitance avec un ITK et un IPP. Cela s'expliquerait par l'augmentation de la solubilité et de l'absorption intestinale de l'erlotinib sous l'influence d'une diminution du pH gastrique (55).

Métabolisme : implication des cytochromes et de la glycoprotéine P

Les ITK sont métabolisés par les cytochromes (CYP) P450 et notamment le CYP 3A4. Une prise associée à un inhibiteur ou un inducteur enzymatique peut modifier les taux plasmatiques d'ITK. Cela peut entrainer un surdosage et un risque augmenté de toxicités ou un sousdosage avec un risque d'efficacité non optimale. Dans certains cas, les doses d'ITK doivent être ajustées à la hausse ou à la baisse.

Parmi les inhibiteurs enzymatiques reconnus on peut citer les antifongiques azolés, les antirétroviraux avec les inhibiteurs de la protéase, les antibiotiques macrolides et au niveau alimentaire, le pamplemousse dont la consommation est à éviter pendant le traitement par ITK.

A l'inverse, les inducteurs métaboliques pouvant diminuer les concentrations en ITK sont la rifampicine, la rifabutine, certains anti épileptiques comme la carbamazépine, la phénytoine et au niveau phytothérapeutique, le millepertuis.

Le CYP 3A2 intervient aussi dans le métabolisme de l'erlotinib et une attention particulière est requise en cas d'association avec des inhibiteurs comme la ciprofloxacine ou la fluvoxamine.

La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire non spécifique de l'afatinib, de l'erlotinib, du géfitinib, du céritinib. Des inhibiteurs puissants de la P-gp (ritonavir, ciclosporine, tacrolimus, kétoconazole, amiodarone, vérapamil…) ou inducteurs (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital…) peuvent faire varier les taux plasmatiques en ITK .

La réciproque est également vraie : des agents médicamenteux peuvent aussi voir leurs concentrations plasmatiques modifiées par compétition avec les ITK qui peuvent se comporter comme des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques.

Les ITK anti EGFR peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des statines comme la rosuvastatine, des anti-vitamines K (AVK) par inhibition métabolique. Il a été notifié des interactions potentielles entre le géfitinib, ou l'erlotinib et les AVK comme la warfarine, dans le sens d'une augmentation de l'International Normalized Ratio (INR) avec un risque hémorragique augmenté. Le mécanisme n'est pas totalement élucidé mais il semblerait que des compétitions au niveau des CYP responsables du métabolisme des molécules mais aussi au niveau des liaisons aux protéines plasmatiques soient impliquées (56). Par conséquent, de telles associations doivent amener à un contrôle régulier de l'INR.

Les ITK anti ALK peuvent diminuer les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux par induction métabolique. A l'inverse, ils augmentent entre autres les concentrations plasmatiques du midazolam, de la ciclosporine et du tacrolimus, du sirolimus, des dérivés de l'ergot de seigle, du fentanyl par inhibition modérée du CYP 3A4. Une surveillance clinique doit être réalisée en cas d'association. L'inhibition d'autres enzymes du métabolisme hépatique (UGT, OCT) a été démontrée in vitro. Il est nécessaire d'observer des précautions d'emploi en cas d'utilisation concomitante des ITK et de la morphine, de la naloxone, substrats de l'UGT ou encore de la metformine, substrat de l'OCT.

Interactions avec les facteurs environnementaux

Les facteurs de l'environnement peuvent aussi influencer les taux plasmatiques des ITK.

-Le tabac

Dans les populations de fumeurs, les concentrations plasmatiques de l'erlotinib seraient diminuées avec un risque de perte d'efficacité du médicament.

-L'alimentation

Pour certains ITK, l'alimentation a une influence sur les concentrations plasmatiques. Dans le cas de l'afatinib et de l'erlotinib, les repas riches en graisses diminuent l'absorption du médicament, les prises médicamenteuses sont recommandées à distance des prises alimentaires (1h avant ou 2 à 3h après). Au contraire, pour le céritinib, les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas de prise avec un repas. Le résumé des caractéristiques du produit indique que la prise doit avoir lieu à distance des repas (1h avant ou 2h après) mais pour améliorer la tolérance du médicament, les oncologues peuvent recommander de le prendre pendant le repas.

2.3.2. Profil d'interactions pharmacodynamiques

Des allongements du segment QT sont observés avec les ITK et avec les traitements à risque (neuroleptiques périphériques et centraux, les antiarythmiques de classe IA ou III, les fluoroquinolones, l'hydroxyzine…). Ils s'expliquent par l'inhibition d'une sous-unité des canaux potassiques. Il est déconseillé d'associer des médicaments qui cumuleraient cet effet. Dans le cas contraire, une surveillance passant par l'interrogatoire du patient et des ECG réguliers doit être effectuée.

Le profil d'effets indésirables des ITK est particulier et les risques d'interactions sont nombreux. Le patient gérant son traitement seul chez lui n'est pas suffisamment armé pour surveiller et prendre en charge de tels évènements. Le risque principal, notamment en cas d'effets indésirables symptomatiques, est le manque d'adhésion médicamenteuse voire une rupture thérapeutique conditionnant directement l'efficacité du traitement (57). Aujourd'hui, les solutions apportées par la télé santé permettraient peut-être de pallier ce problème en proposant aux patients, un suivi à distance du patient.

3. Impact des thérapies ciblées sur le parcours de soin du patient : conséquences et nouvelles perspectives.

3.1. De nouvelles problématiques de prise en charge

Les thérapies ciblées per os font émerger de nouvelles problématiques dans la prise en charge du patient qui sort du cadre hospitalier. Le traitement se déroulant en ambulatoire, les contraintes liées aux venues en établissement de santé disparaissent. Cependant

l'encadrement médical et soignant amoindri rend le patient confronté à la gestion de son traitement et des conséquences éventuelles qui en découlent : effets indésirables, interactions médicamenteuses.

Les progrès thérapeutiques amènent à la prolongation de la survie, à l'amélioration de la qualité de vie et à la chronicisation de la pathologie, donc avec des traitements qu'il faut prendre au long cours. Il s'en suit un risque de banalisation de la maladie, de lassitude du traitement, et donc un risque de manque d'adhésion médicamenteuse pourtant essentielle pour l'efficacité du traitement (58). Quelles peuvent être les personnes et les outils ressources pour aider le patient face à ces problématiques ?

3.2. Le lien ville hôpital à privilégier

Comme le stipule l'objectif 3.2 du Plan Cancer 2014-2019 (59), il faut accompagner ces évolutions thérapeutiques en adaptant des organisations autour du patient. Le basculement de la prise en charge vers le domicile, place de plus en plus les professionnels de ville comme des relais médicaux de proximité pour accompagner le patient.

La réalisation d'un traitement anticancéreux par voie orale à domicile nécessite une coordination étroite et structurée entre l'hôpital et la ville pour garantir la sécurité et la qualité des soins.

3.2.1. Information et formation des professionnels de ville

De par le développement récent, rapide et la spécificité des thérapies ciblées, les professionnels en ville ne sont pas toujours suffisamment informés sur ces traitements.

L'information des professionnels de ville doit constituer un des axes d'amélioration de la coordination ville hôpital pour assurer au mieux la continuité des soins (60).

Divers outils et structures existent pour aider le médecin en ville et le pharmacien d'officine à prendre en charge le patient (gestion d'un effet indésirable, d'une interaction médicamenteuse, optimisation du plan d'administration…) :

- des plateformes téléphoniques de coordination de proximité où des pharmaciens hospitaliers mènent des consultations pharmaceutiques, et assurent le lien avec la pharmacie d'officine. Des infirmières de coordination assurent le suivi du patient au moyen d'entretiens téléphoniques hebdomadaires et l'encadrent dans la gestion des effets indésirables.
- des fiches d'information sur le médicament pour les professionnels de ville, disponibles sur les sites internet des réseaux régionaux de cancérologie, des OMEDITs, de l'INCa ou de la Société Française de Pharmacie Oncologique
- des messageries électroniques sécurisées pour échanger de l'information sur le patient entre les professionnels hospitaliers et les professionnels de ville.

3.2.2. Sécuriser l'administration du traitement par l'information du patient et l'éducation thérapeutique (ETP)

La diffusion d'informations au patient sur son traitement passe par différents supports, en plus des conseils dispensés oralement. On peut lui remettre des fiches d'informations sur le traitement, un carnet de suivi pour tracer les prises et faciliter l'adhésion médicamenteuse, un plan de prise personnalisé prenant en compte son traitement oncologique, ses autres médicaments de support et ses traitements habituels pour optimiser la prise médicamenteuse.

De manière plus approfondie, le patient peut être formé à la gestion globale de son traitement en participant à des programmes d'ETP. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ETP vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique (61).

Le déroulement de programmes d'ETP passe par des consultations individuelles du patient avec l'équipe médicale hospitalière, des activités collectives avec d'autres patients, un soutien psychosocial. L'objectif est d'aider les patients à comprendre leur maladie et leur traitement, et de collaborer ensemble pour leurs permettre d'assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, de les impliquer dans la gestion du traitement et de les aider à maintenir ou améliorer leur qualité de vie.

Plusieurs programmes d'éducation thérapeutique existent dans le domaine des thérapies ciblées par voie orale comme le programme inter hospitalier « bien gérer sa thérapie orale au quotidien » piloté par l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM). On peut citer également le programme ONCORAL qui est un dispositif de suivi personnalisé des patients traités par des chimiothérapies per os. Après la consultation avec l'oncologue, un pharmacien et une infirmière sont à l'écoute du patient. Ils l'informent de manière interactive, pour améliorer ses connaissances et ses compétences vis-à-vis de son traitement et donc favoriser son adhésion médicamenteuse (62). Ils lui expliquent comment prendre le traitement, et quelles sont les interactions médicamenteuses à prendre en compte, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise, savoir détecter des effets indésirables et alerter son médecin traitant. Ce dispositif permet également de mettre le patient en situation.

3.3. L'apport de la santé connectée

3.3.1. La E santé : définition, champs d'application

La E-santé, E- faisant référence au terme « électronique », désigne l'ensemble des outils et documents numériques en rapport avec le domaine de la santé.

La télémédecine fait partie intégrante de la E-santé. La réalisation d'un acte de télémédecine se caractérise par les acteurs distants participant à l'acte, et par l'usage « d'un dispositif utilisant les technologies de l'information et de la communication » (Décret n°2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine).

Elle regroupe :

- « des réseaux régionaux et nationaux d'information pour la santé et les systèmes de dossiers électroniques distribués, les services en ligne tels que la prescription électronique, les bases de données, les systèmes de promotion en ligne pour la santé. »
- « des systèmes de télémédecine et les services associés (téléconsultation, téléradiologie, télésurveillance…) »
- « des outils spécialisés pour les professionnels de santé et les chercheurs (robotique et environnements avancés pour le diagnostic et la chirurgie ; outils pour la simulation et la modélisation, outils pour la formation. » (63)

Les champs d'application de la E-santé sont vastes, on y retrouve notamment les 5 types d'actes de télémédecine définis par le décret 2010-1229 du 19 octobre 2010 (64) :

- la téléconsultation qui permet à un professionnel de santé de donner une consultation à distance à un patient notamment par des moyens de visioconférence. Cet acte nécessite la présence active du patient (le patient est acteur et peut témoigner de la façon dont l'acte a été réalisé).
- la téléexpertise, qui permet à un professionnel médical de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs professionnels médicaux en raison de leurs formations ou de leurs

compétences particulières, sur la base des informations médicales liées à la prise en charge d'un patient.

- la télésurveillance médicale, qui permet à un professionnel médical d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre des décisions relatives à la prise en charge de ce patient. L'enregistrement et la transmission des données peuvent être automatisés ou réalisés par le patient lui-même ou par le professionnel de santé.
- la téléassistance médicale, qui permet à un professionnel médical d'assister à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.
- la réponse médicale qui est apportée dans le cadre de la régulation des appels dans les services d'aide médicale urgente, mentionnée à l'article L. 6311-2 et au troisième alinéa de l'article L. 6314-1 du Code de la Santé Publique.
- la télécollaboration : ce sont des réseaux de santé, plateformes collaboratives dédiées qui permettent le développement de la coordination ville hôpital (Espaces collaboratifs, webconférence, animation de communautés et de réseaux de santé,…).
- la téléformation : c'est un service de télécommunications, téléphonie, visioconférence, messagerie, forums, serveurs d'images, e-learning. Ces services de formation à distance, permettent l'accès à un savoir-faire ou à des connaissances, quelles que soient leur localisation.
- la télévigilance et le télémonitoring permettent un suivi sécurisé des patients à distance : capteurs médicaux, géolocalisation, enregistrement et transmission à distance de paramètres biologiques, piluliers connectés, logiciels de suivi… Ces applications ont un rôle clé dans la réduction du nombre d'hospitalisations.

- la m-santé ou santé mobile, définie par l'OMS comme étant une composante de la e-santé, et qui regroupe l'ensemble des « pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil » (65).

Ces nouveaux outils de santé connectés sont des moyens de plus en plus plébiscités par les professionnels de santé car ils apportent des réponses à l'amélioration de la performance de notre système de santé face aux enjeux actuels épidémiologiques, démographiques, organisationnels, économiques. Ils permettent de répondre aux nouvelles problématiques de la médecine ambulatoire, du suivi au long cours du patient chronique et plus précisément du suivi du traitement et de l'adhésion médicamenteuse. Les patients auront également de plus en plus souvent la possibilité d'utiliser ces outils, permettant de personnaliser leur prise en charge à domicile.

La E santé instaurée par le décret du 19/10/2010 dans le cadre de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) du 21/07/2009, doit être pratiquée dans un cadre réglementaire et la possibilité d'utiliser ces innovations d'E-santé ou de M-santé doit toujours être évaluée dans le cadre d'une connexion et d'un hébergement des données sécurisés.

3.3.2. Exemples d'applications

Ma pharmacie mobile

Il s'agit d'une application mobile gratuite (Figure 12) qui a un rôle principalement dans le parcours de soins (prévention, dépistage, éducation thérapeutique, conseils, etc…).

Cette application offre différents services à son utilisateur de manière sécurisée parmi lesquels :

- Trouver une pharmacie ouverte la plus proche grâce à la fonction GPS. Il est également possible de trouver une pharmacie de garde.

- Il est possible pour un patient d'envoyer une photo de son ordonnance à son pharmacien via l'application. Le pharmacien reçoit la photo sur une plateforme et le patient reçoit en retour une notification dès que l'ordonnance est prête. Le pharmacien pourra se consacrer pleinement au conseil lors de la délivrance.

- Programmer des rappels de prises : le patient peut s'il le désire recevoir des notifications lui rappelant l'heure de prise et la posologie de ses médicaments. Les paramètres sont réglés par le pharmacien. Avec cette fonctionnalité, le pharmacien affirme son rôle d'acteur de santé et d'accompagnement pharmaceutique. Le patient valide alors ses prises directement dans l'application, et cette information est alors transmise au pharmacien.

- Le conseil pharmaceutique à distance : le patient peut consulter dans un premier temps des fiches conseils qui sont en lien avec son traitement. De plus le patient peut à tout moment demander conseil à son pharmacien (en lien ou non avec sa prescription) en lui envoyant un message. Le pharmacien en sera informé et pourra y répondre.

-Pharmacovigilance : le patient peut déclarer les éventuels effets indésirables suite à la prise des médicaments prescrits sur son ordonnance. L'information sera transmise au pharmacien qui pourra aider le patient à les gérer. Les effets indésirables recensés pourront être transmis à l'antenne de pharmacovigilance régionale.

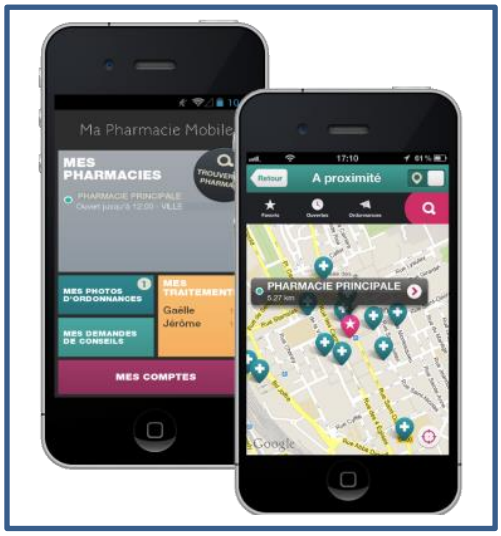


Figure 12 : Application « Ma pharmacie mobile». Source : www.mapharmaciemobile.com

Le système SYMPAD®

SYMPAD® , créé en 2012, est un système de monitoring des patients, en pharmacie ou à domicile, qui fonctionne comme une interface web. Il est relié à une plateforme, « Médecin Direct». Il s'agit d'un projet pilote, qui relève non pas de la télémédecine mais du téléconseil médicale. C'est un outil destiné aux pharmaciens qui permet un suivi et la surveillance de certains paramètres physiologiques, biologiques et cliniques.

Le pharmacien relève les paramètres choisis en fonction de la pathologie à suivre (fréquence cardiaque, INR, glycémie, poids, etc…). Les mesures sont réalisées avec des appareils connectés dans un espace dédié, respectant les critères de confidentialité (Figure 13).

Figure 13 : Le système d'appareils connectés SYMPAD®. Source : https://fr.slideshare.net/MedecinDirect

Puis le pharmacien transfère les données collectées à un médecin de « Médecin-Direct » qui analyse les résultats, puis diffuse un compte-rendu au pharmacien, au patient et à son médecin traitant ou spécialiste (Figure 14). De plus, si un problème est constaté, des recommandations sont jointes avec le compte rendu. Le médecin de « Médecin-Direct » et le pharmacien peuvent ensuite orienter le patient dans le parcours de soins.

Figure 14 : Principes du projet SYMPAD® : Source : https://lemondedelaesante.wordpress.com

Le développement de SYMPAD® doit faire face à plusieurs freins. La rémunération des actes pharmaceutiques du pharmacien d'officine dans le cadre de ce projet n'est pas définie. N'étant pas de la télémédecine mais du téléconseil, ce dispositif ne s'inscrit pas dans la loi qui cadre les activités de télémédecine et voit ses contraintes réglementaires allégées.

Il ne fait pas l'unanimité auprès du Conseil National de l'Ordre des Médecins qui craint notamment que ce type de service ne fasse de l'acte de médecine, un commerce.

DIABEO dans le suivi des patients diabétiques

Cette application (Figure 15) est un outil qui permet le suivi d'un patient diabétique de façon interactive avec son médecin. Elle est utilisable dans le cadre d'une étude clinique. Elle fonctionne comme un carnet d'autosurveillance glycémique et comme une aide à la titration

insulinique en fonction de l'alimentation et de l'activité physique. Le patient reçoit aussi des conseils pour adapter son traitement en fonction de ses besoins. Après synchronisation, les données recueillies et enregistrées dans le carnet d'autosurveillance glycémique électronique sont transmises au médecin et à l'équipe soignante. Grâce au système de transmission des données, des systèmes d'alertes paramétrables et de télésuivi permettront une intervention ciblée du médecin, et un suivi par un infirmier.

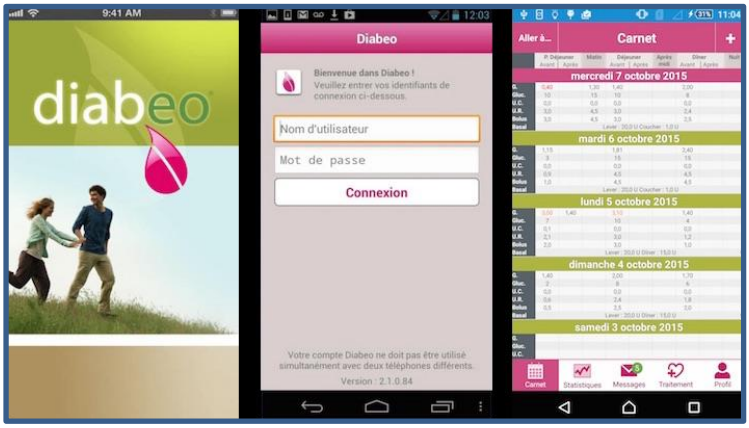


Figure 15 : Application Diabeo. Source : www.previssima.fr

3.4. Notre problématique locale

Les patients se retrouvent à domicile après la consultation d'annonce avec l'oncologue thoracique, et l'infirmière d'annonce. Cette consultation peut être émotionnellement difficile pour le patient qui de ce fait peut avoir du mal à enregistrer l'ensemble des informations qu'on lui apporte.

C'est souvent en situation réelle, lors de la prise de la thérapie ciblée, ou de l'apparition d'effets indésirables que le patient aurait besoin d'un accompagnement adapté à sa situation. Cet accompagnement est d'autant plus difficile que les professionnels de santé de ville qui prennent en charge le patient ont peu d'information vis à vis de ce traitement. Il apparaît nécessaire que cet accompagnement soit initié par les professionnels de santé

hospitaliers d'où est effectué la prescription, qui ont une connaissance de ces traitements, de leur gestion et qui peuvent se porter relais entre le patient, la ville et l'hôpital.

Pour notre équipe, bien que nécessaire cet accompagnement est difficile à organiser car il est compliqué de superposer les disponibilités des autres professionnels (pharmacien, infirmier) à l'ensemble des consultations des oncologues thoraciques.

Le projet d'accompagnement au moyen d'entretiens par visioconférence, proche des consultations oncologiques, paraît être une alternative organisationnelle intéressante et permet de se libérer des contraintes temporo spatiales. Il permet de faire le suivi du patient à distance, sans l'obliger à se déplacer à l'hôpital et de faire un lien avec les professionnels de santé de proximité du patient : pharmaciens d'officine et médecins généralistes.

DEUXIEME PARTIE :

Mise en place et évaluation d'un programme d'entretiens par visioconférence pour le suivi thérapeutique des patients traités par thérapie ciblée dans le CBNPC.

La littérature a montré qu'en cancérologie, l'accompagnement du patient dans sa prise en charge a des effets bénéfiques sur la survie (66) (67). Les programmes d'ETP en cancérologie permettent de réduire les effets secondaires des traitements, d'améliorer la qualité de vie des patients (68).

Avec la santé connectée, on voit se développer des applications comme des nouveaux outils éducatifs. L'étude française de phase III SENTINEL, pilotée par le Centre de Cancérologie de l'Ouest et le Centre de Lutte contre le Cancer d'Angers, présentée en 2016 au congrès de l'ASCO, a montré que le développement et l'utilisation d'une application internet (MOOVCARE®) pour le suivi des patients atteints de cancer du poumon avait un impact positif significatif sur la survie avec une amélioration de la survie globale de 19 mois versus 12 mois pour les patients ayant un suivi standard. Elle permettait de détecter précocement les signes de rechutes, les complications et les situations nécessitant la mise en place de soins de support par le signalement par le patient lui-même de ses symptômes (69). En 2017, toujours au congrès de l'ASCO, c'est l'équipe du Dr Ethan Basch (centre du cancer Lineberger de l'Université de Caroline du Nord) qui a présenté son étude sur le développement d'un programme d'autoévaluation. Les patients, traités par 6 thérapies anticancéreuses pour des cancers solides, répondaient à un auto-questionnaire sur leurs symptômes et leurs ressentis, transférés par email aux médecins et infirmières, avant et entre les visites. Cela permettait d'adapter rapidement la prise en charge avec comme résultat, un gain significatif de 5 mois sur la survie globale (70).

L'enjeu de ce projet est de mettre en place des entretiens thérapeutiques par visioconférence afin d'améliorer l'accompagnement du patient en ambulatoire traité par une thérapie ciblée dans le CBNPC. Il vise aussi à renforcer le lien avec les professionnels de

santé de proximité qui sont plus que jamais impliqués dans le suivi de ce traitement, et à sécuriser ainsi la prise en charge du patient. Ce projet a fait l'objet d'une candidature à une bourse financée par un laboratoire pharmaceutique.

1. Description de la stratégie du projet

La stratégie du projet est résumée dans la figure 16.

1.1. Première prise de contact

Lors de la consultation médicale d'instauration de la thérapie ciblée, l'oncologue informe le patient qu'il peut bénéficier d'un accompagnement durant son traitement au moyen d'entretiens par visioconférence. Dans le cas où le patient n'a pas de connexion internet ou d'équipement adapté et souhaite néanmoins adhérer au projet, l'accompagnement par téléphone peut lui être proposé mais il ne sera pas inclus dans les résultats des critères principaux analysés. Le déroulement du projet par téléphone suit la même stratégie que par visioconférence.

L'oncologue explique brièvement les objectifs des entretiens ainsi que leur déroulement.

Avec l'accord du patient, il contacte par mail les professionnels hospitaliers dédiés à ces entretiens (pharmaciens et infirmiers) pour informer de la personne à prendre en charge.

Il précise dans son courrier de consultation adressé au médecin traitant la mise en place de ce suivi.

Dans les 48 à 72 heures suivant l'introduction du traitement, les professionnels hospitaliers contactent le patient par téléphone. Les principes et objectifs du projet sont à nouveau détaillés et des conseils concernant les modalités de prise et précautions d'emploi

en cas d'oubli sont dispensés. Une analyse préliminaire du risque d'interaction entre l'ITK prescrit et les traitements habituels du patient est réalisée. A l'issue de l'appel téléphonique, un premier rendez-vous par visioconférence est fixé dans les 7 à 10 jours, selon les disponibilités de chacun. Durant ce premier échange, le professionnel recueille également les coordonnées de la pharmacie d'officine du patient.

Un mail ou courrier est envoyé au patient, contenant :

-une fiche d'information sur le projet ainsi qu'un tutoriel expliquant l'installation et le fonctionnement de l'application utilisée pour la visioconférence (Annexe 1)

-le consentement qu'il doit signer (Annexe 1)

-une fiche d'information sur le médicament prescrit, issue du Réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes (Annexe 2).

Le professionnel hospitalier téléphone à la pharmacie d'officine du patient ou à la rétrocession hospitalière (pour l'osimertinib) pour expliquer le projet auquel a adhéré le patient, ses enjeux. Il donne également de l'information sur le traitement (mécanisme d'action, mode d'administration, principaux effets indésirables et conseils de prévention à dispenser, interactions médicamenteuses) et fait parvenir par mail, un courrier explicatif récapitulatif (Annexe 3), ainsi que la fiche médicament professionnelle du Réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes (Annexe 4). Cet appel permet également au pharmacien d'officine ou de la rétrocession de déclencher la commande du produit, généralement non détenu en stock. Le patient, également sensibilisé sur ce point par le pharmacien hospitalier sait qu'il devra anticiper les renouvellements de son traitement en appelant 72h à l'avance sa pharmacie d'officine ou la rétrocession pour commander le médicament.

1.2. Premier entretien par visioconférence avec le patient

Le premier entretien a lieu dans les 10 jours suivant la consultation médicale initiale, ou dans les 7 jours suivant le premier contact téléphonique entre les professionnels hospitaliers et le patient. L'objectif de ce premier entretien est d'apprécier les connaissances et les comportements du patient vis-à-vis de sa pathologie, de ses comorbidités, et de ses traitements habituels.

Ce premier entretien est également le moyen de faire une conciliation médicamenteuse entre son traitement habituel, ses traitements médicamenteux ou phytothérapeutiques de support et cette nouvelle thérapeutique, et de vérifier qu'il n'y ait pas d'interaction médicamenteuse.

Le professionnel apporte aussi des informations importantes et personnalisées sur les modalités de prise du médicament avec des conseils pratiques (quand prendre le médicament, que faire en cas d'oubli, …), les effets indésirables fréquents, comment les détecter et quelle est la conduite à tenir pour les prévenir ou les traiter, quels sont les traitements de support les plus adaptés, comment les prendre. Un plan de prise peut également être élaboré.

Si le patient a déjà commencé son traitement, un premier point est fait sur les éventuels effets indésirables.

Ce premier entretien a donc pour mission d'apprendre à connaitre le patient, sa situation, son environnement, et de sécuriser de manière optimale la prise médicamenteuse pour que le patient se sente en confiance et ainsi renforcer son adhésion au traitement.

Toutes les informations échangées sont tracées sur une fiche de recueil (Annexe 5) qui est ensuite archivée dans le dossier informatisé du patient de l'hôpital, accessible au médecin oncologue et autres professionnels hospitaliers.

Un compte-rendu par mail est également fait au médecin oncologue et au pharmacien d'officine ou de la rétrocession si des transmissions d'informations sont nécessaires.

Un 2e rendez-vous est ensuite fixé avec le patient dans les 10 à 15 jours après le premier entretien.

1.3. Deuxième entretien par visioconférence avec le patient

L'objectif de ce 2e rendez-vous est de faire un point sur la tolérance au traitement, et d'évaluer la gestion des effets indésirables. Ce deuxième entretien est également un temps d'échange et donne davantage l'occasion au patient de s'exprimer sur ses impressions, son ressenti, ses émotions.

A l'issu de cet entretien, un nouveau compte rendu est tracé dans le dossier informatisé du patient, et est envoyé à l'oncologue et au pharmacien par mail. Il se peut qu'une réadaptation du schéma thérapeutique de la thérapie ciblée par l'oncologue, voire une modification de la prise en charge du patient soit nécessaire selon la gravité des effets indésirables présents. Le cas échéant, une demande de renseignement et/ou une déclaration de pharmacovigilance est réalisée par le professionnel de santé hospitalier.

1.4. Entretiens suivants et évaluation du projet

Le 3e entretien par visioconférence et les suivants ont généralement lieu après les consultations oncologiques, à un rythme mensuel les 3 premiers mois suivant l'instauration de la thérapie ciblée puis à rythme trimestriel. Cependant la programmation des entretiens thérapeutiques peut varier et s'adapte au patient et à ses problématiques. Ces entretiens se calquent sur le modèle du 2e entretien.

De plus, le professionnel hospitalier reste disponible par mail pour le patient. Il s'engage à répondre aux questions des patients dans les 24 à 48h et se positionne comme un contact privilégié pour le patient et l'oncologue référent du patient.

Après 3 mois de suivi, la satisfaction des patients est évaluée au moyen de questionnaires. L'un pour recueillir leur avis sur le projet d'entretiens par visioconférence (Annexe 6), et le questionnaire SATMED-Q® (Annexe 7) pour déterminer leur satisfaction vis-à-vis du traitement par thérapie ciblée. En parallèle, un questionnaire d'évaluation du projet est également envoyé aux pharmaciens d'officine et de la rétrocession (Annexe 8).

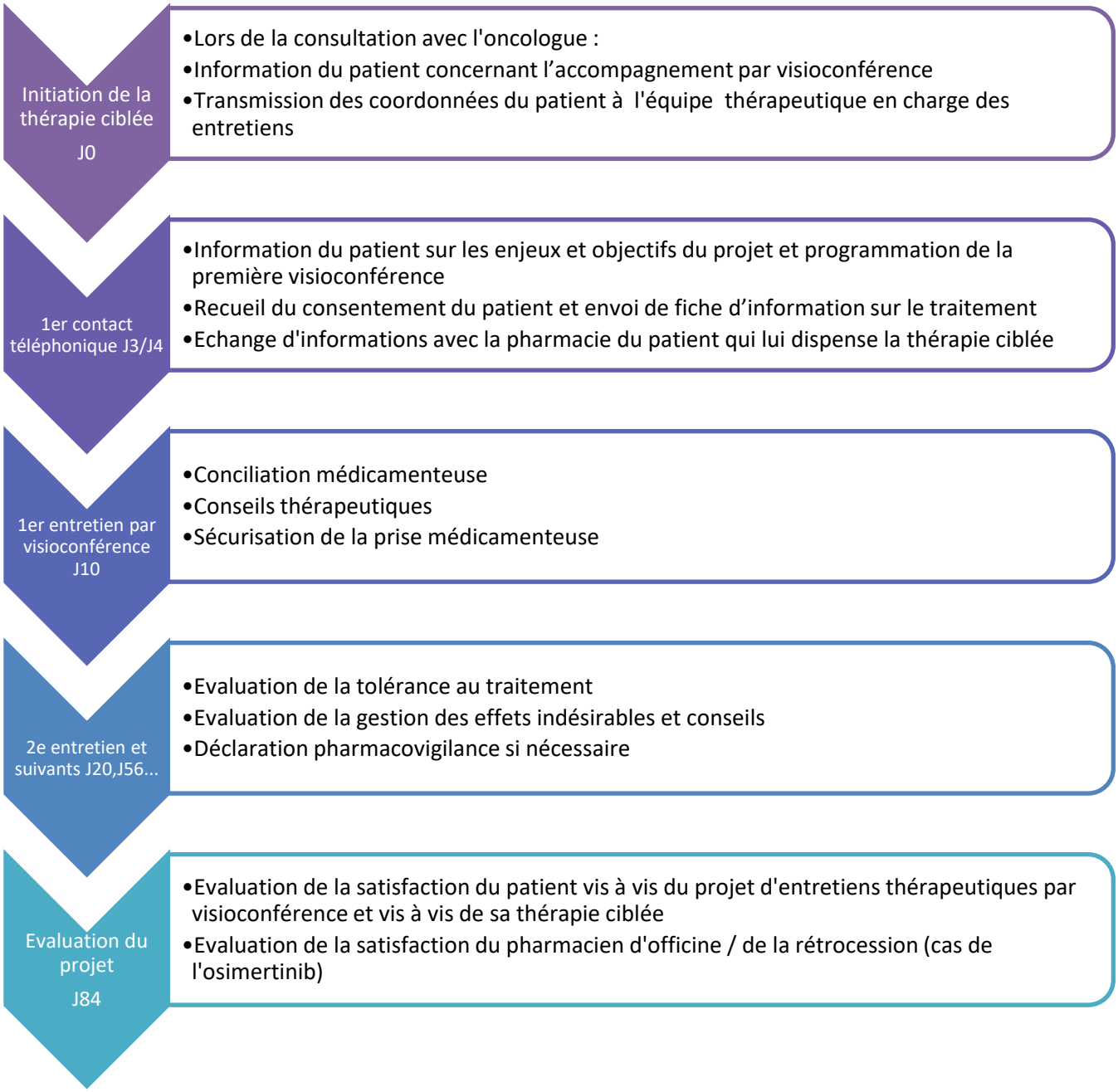


Figure 16 : Schéma de la stratégie du projet d'entretiens thérapeutiques par visioconférence

2. Matériel et méthode

Le projet d'entretiens thérapeutiques par visioconférence chez les patients traités par thérapie ciblée dans le CBNPC est une étude prospective menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble entre Septembre 2016 et Septembre 2017. Les patients

atteints d'un CBNPC sont inclus lors de l'instauration de la thérapie ciblée par l'oncologue.

Patients :

Les critères d'inclusion / non inclusion des patients sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau VIII) :

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
Age >18 ans	Patient mineur ou sous tutelle/curatelle
Patient francophone	Patient ne parlant pas français
Absence de troubles cognitifs et d'élocution	Patient présentant des troubles cognitifs ou du langage
Patient suivi par un oncologue thoracique du CHU	Patient non suivi par un oncologue thoracique du CHU
Patient traité pour un cancer bronchique non à petites cellules	Patient traité par un traitement injectable
Initiation d'un traitement par thérapie ciblée voie orale	Patient ayant un traitement par thérapie ciblée déjà instauré
Accès internet à domicile	Non accès à internet
	Patient inclus dans un essai clinique
	Patient hospitalisé

Tableau VIII : Critères d'inclusion et de non inclusion

Les inclusions s'échelonnent sur les 6 premiers mois de la période d'étude puis un suivi des patients est prévu sur au moins 6 mois. La file active de patient inclus est estimée à 1 à 3 patients par mois.

Objectif principal de l'étude : Evaluer la mise en place technique d'entretiens thérapeutiques par visioconférence dans la prise en charge des patients en ambulatoire traités par une thérapie ciblée per os dans le CBNPC.

Critères principaux d'évaluation : (faisabilité de la méthode)

-Nombre de patients à qui le projet a été proposé

-Nombre de patients inclus (patients ayant bénéficiés d'entretiens en visioconférence)

-Nombre de patient non inclus (patients ayant eu les entretiens par téléphone et patients non incluables)

-Nombre total d'entretiens par visioconférence menés

-Nombre moyen d'entretiens par visioconférence menés par patient

-Durée moyenne d'un entretien par visioconférence

-Satisfaction des patients vis-à-vis des entretiens par visioconférence

-Difficultés techniques rencontrées

Objectif secondaire de l'étude : Renforcer le lien entre les professionnels de ville, les professionnels hospitaliers et les patients pour sécuriser leur prise en charge.

Critères d'évaluation secondaires :

-Nombre d'interventions faites auprès des pharmacies d'officine

-Satisfaction des pharmaciens officinaux

-Nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées auprès de l'oncologue

-Nombre de patients hospitalisés suite à une intervention pharmaceutique

-Nombre de déclarations de pharmacovigilance

-Nombre d'interventions faites auprès des patients

-Satisfaction des patients vis-à-vis des informations reçues sur le traitement

Moyens et Matériel :

Les entretiens sont menés par un pharmacien clinicien, une interne en pharmacie et une infirmière attachée de recherche clinique.

L'équipement nécessaire à la réalisation des entretiens se compose d'un outil informatique (ordinateur ou une tablette numérique) relié à un réseau internet et sur lequel est installé un logiciel de visioconférence. Notre choix s'est porté sur le logiciel SKYPE®. Ce logiciel se présentait comme la solution la plus rapidement disponible pour les patients.

Avec l'accord des services informatiques de l'établissement et dans le cadre de notre étude pilote concernant un petit nombre de patients, nous avons pu l'utiliser.

L'évaluation de la satisfaction du patient vis-à-vis de la visioconférence et de son traitement a été réalisée grâce à des questionnaires et notamment le SATMED-Q® (71). La satisfaction des professionnels de ville a également été évaluée au moyen d'un questionnaire.

3. Résultats

3.1. La population

Entre Septembre 2016 et Avril 2017, le projet d'entretiens par visioconférence a été proposé à 12 patients, 3 hommes et 9 femmes, débutant une thérapie ciblée per os dans le CBNPC, soit 1 à 2 patients par mois (Figure 17). L'âge moyen était de 65.7 ans [49-84], l'âge médian de 65 ans.

Parmi ces 12 patients, 4 ont pu bénéficier d'entretiens à domicile par visioconférence, il ne s'agissait que de femmes, dont l'âge moyen était de 58.3 ans [49-66], l'âge médian, de 59 ans.

Deux patientes étaient traitées par un inhibiteur de l'EGFR :

- l'une par l'osimertinib (ITK anti EGFR de 3e génération), en 2e ligne métastatique après diagnostic d'un adénocarcinome pulmonaire d'emblée métastatique au niveau cérébral et osseux, et retrouvant la mutation T790M sur l'ADN tumoral circulant lors de la progression.
- l'autre par l'erlotinib (ITK anti EGFR de 1ere génération), en première ligne métastatique après diagnostic d'un adénocarcinome pulmonaire d'emblée métastatique au niveau cérébral.

Les 2 autres patientes étaient traitées par un inhibiteur de ALK de 1ere génération, le crizotinib :

- l'une des patientes prenait le crizotinib en 2e ligne métastatique, pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique au niveau pleural avec la translocation ALK positive.

- la deuxième patiente prenait le crizotinib en 2e ligne, pour un adénocarcinome pulmonaire évoluant sous chimiothérapie, avec la mutation ROS1 positive.

Dans ce groupe, 3 patientes sont allées au bout du suivi, 1 patiente est décédée à 4 mois de suivi et n'a pas pu nous remettre les questionnaires d'évaluation (Tableau IX).

Parmi les 8 patients non inclus, 4 (2 femmes et 2 hommes) ne disposaient pas d'internet à la maison mais ils ont pu bénéficier d'entretiens thérapeutiques par téléphone. Ils étaient âgés en moyenne de 75.5 ans [69-84], âge médian de 74.5 ans.

Les 2 hommes étaient traités par erlotinib, un inhibiteur de l'EGFR de 1ère génération :

- l'un, en 2e ligne, pour un carcinome pulmonaire épidermoïde progressant sous chimiothérapie.

-l'autre, en énième ligne, pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique au niveau pulmonaire et osseux progressant sous chimiothérapie.

Une femme était traitée par un inhibiteur de l'EGFR de 3e génération : l'osimertinib, en énième ligne, pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique au niveau pulmonaire et porteur de la mutation T790M et progressant sous chimiothérapie.

La deuxième femme était traitée par un inhibiteur de ALK de 2e génération : le céritinib, en énième ligne pour la prise en charge d'un adénocarcinome métastatique au niveau ganglionnaire, médiastinale et hépatique, avec réarrangement de ALK et progressant sous chimiothérapie.

Un des patients sous erlotinib est décédé en cours de suivi, et la patiente sous osimertinib a été perdue de vue durant son suivi.

Les raisons pour lesquelles les 4 autres patients (3 femmes et 1 homme) n'ont pas été inclus sont les suivantes :

-un problème d'élocution lié à un œdème sur des métastases cérébrales

-un patient hospitalisé

-un refus d'inclusion dans le projet par le patient

-un patient adressé par l'oncologue mais inclus dans un essai clinique.

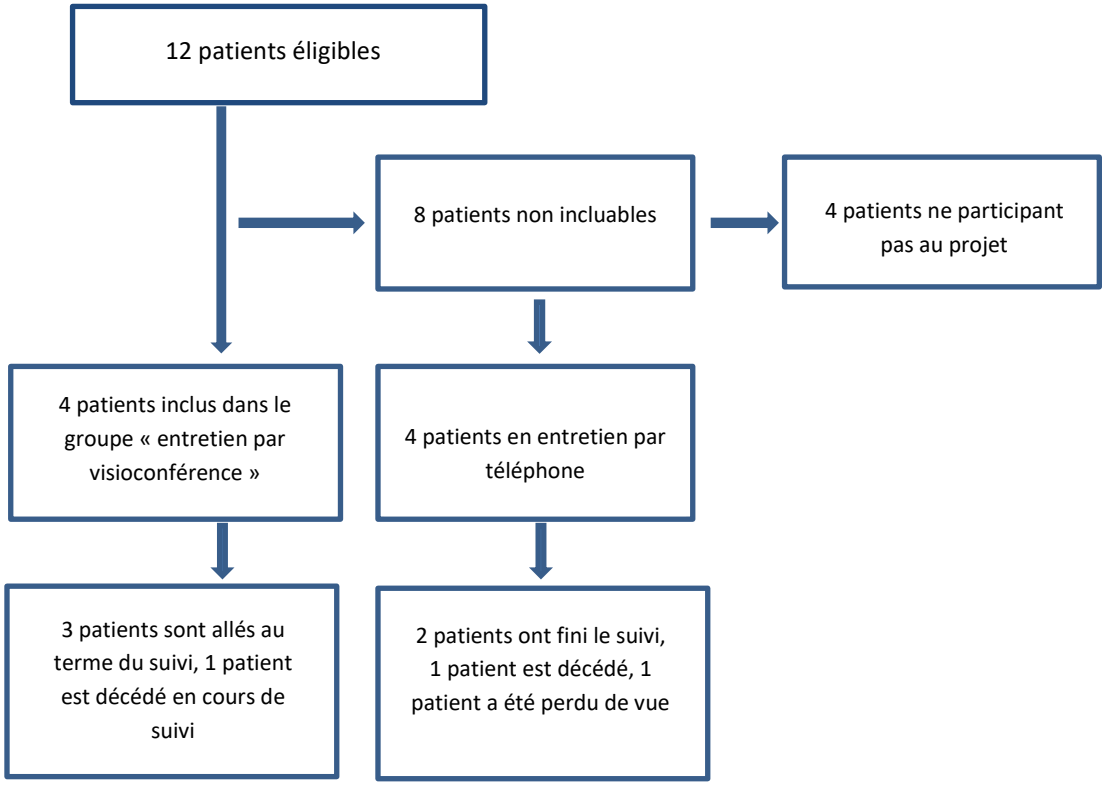


Figure 17 : Diagramme de flux des patients inclus

Patient	Sexe	Age	Tabac	Thérapie ciblée	Date d'inclusion	Date de fin de suivi	Motif de sortie du projet
Patient 1	Féminin	64 ans	Non	osimertinib	16/11/2016		Décès en mars 2017
Patient 2	Féminin	49 ans	Oui	crizotinib	06/12/2016	12/03/2017	
Patient 3	Féminin	54 ans	Non	crizotinib	28/03/2017	15/07/2017	
Patient 4	Féminin	66 ans	Anciennement sevré	erlotinib	04/04/2017	25/07/2017	

Tableau IX : Caractéristiques des patients inclus

3.2. Les entretiens par visioconférence

3.2.1. Analyse quantitative

Les résultats sont présentés dans le tableau X. Au total, 14 entretiens ont été menés avec l'ensemble des patients inclus, 12 par visioconférence, 1 par téléphone et 1 commencé par visioconférence et fini par téléphone à cause d'un dysfonctionnement du réseau internet au domicile du patient.

Chaque patient a bénéficié de 3 à 4 entretiens. La durée moyenne du premier entretien (calculée sur 4 entretiens par visioconférence) était de 42 minutes [25-54minutes] ; la durée moyenne des entretiens suivants (calculée sur 8 entretiens par visioconférence) était de 37 minutes [12-57 minutes].

Le délai moyen entre le premier contact téléphonique et le premier entretien par visioconférence était de 26 jours [16-51 jours]. Plusieurs raisons expliquent ce délai plus long que prévu dans la stratégie du projet :

- les patients 1 et 2 ont rencontré des difficultés liées à l'installation et à la prise en main du logiciel SKYPE®.

- le patient 3 était en hospitalisation programmée pour exploration d'un neutropénie fébrile inexpliquée lors de son inclusion. Sur avis médical, le premier contact avec le patient a eu lieu en hospitalisation la veille de sa sortie. Une semaine après ce premier échange, à son domicile, le patient a appelé le professionnel hospitalier pour lui faire part des effets indésirables puis il a à nouveau été hospitalisé 7 jours plus tard sur avis du médecin traitant pour neutropénie et hyponatrémie. La première visioconférence ne s'est tenue qu'après cette 2e hospitalisation et la consultation avec l'oncologue.

- le patient 4 est parti en vacances les jours suivant le premier appel téléphonique

Le délai moyen entre le 1er et 2e entretien par visioconférence était également allongé à 18 jours [4-41 jours] contre les 10 jours initialement prévus dans la stratégie.

D'une manière générale, la programmation des entretiens selon le calendrier défini n'a pas toujours été facile à respecter puisqu'elle se personnalisait selon les besoins et les contraintes des patients. Après le 2e entretien, les rendez-vous suivants étaient pris en fonction de la date de la consultation avec l'oncologue.

Patients	Nombre d'entretiens			Durée entretien visio 1 (minutes)	Durée entretien visio 2 (minutes)	Durée entretien visio 3 (minutes)	Durée entretien visio 4 (minutes)	Délai entre 1er appel et 1er entretien (jours)	Délai entre 1er entretien et 2e entretien (jours)
	Par visio-conférence	Par téléphone	Mixte						
Patient 1	3			29	46	57	/	21	41
Patient 2	3	1		57	téléphone	45	54	17	13
Patient 3	2		1	56	mixte	30	/	50	15
Patient 4	4			25	12	29	25	16	4

Tableau X : Résultats quantitatifs des entretiens en visioconférence

3.2.2. Analyse qualitative

Evaluation de la satisfaction des patients inclus vis-à-vis des entretiens thérapeutiques par visioconférence

La stratégie du projet prévoyait la remise des questionnaires de satisfaction (Annexe 6) aux patients à 84 jours de suivi environ. En pratique, ils ont été remis après le 3e entretien par visioconférence soit après 96 jours de suivi en moyenne [87-108].

Les questionnaires ont été remis aux 4 patients inclus, 3 patients ont répondu. En effet, l'état général du patient 1 s'étant fortement dégradé après le 3ème entretien, le patient a été hospitalisé puis est décédé dans le mois qui a suivi. La satisfaction des patients concernant les entretiens thérapeutiques par visioconférence a donc été évaluée à partir des questionnaires de 3 patients : le patient 2, le patient 3, et le patient 4.

Concernant le moyen de communication utilisé pour ces entretiens, les 3 patients étaient très satisfaits de la visioconférence (Tableau XI).

Etes-vous satisfait du moyen de communication utilisé pour ces entretiens ?						
	Très mécontent	Mécontent	Ni satisfait, ni mécontent	Satisfait	Très satisfait	Pourquoi ?
Patient 2					X	Les entretiens par Skype® permettent de maintenir un lien humain même s'il est virtuel
Patient 3					X	La visioconférence est un moyen de communication pratique
Patient 4					X	La visioconférence permet un contact régulier en cas de besoin

Tableau XI : Satisfaction des patients vis à vis des entretiens par visioconférence (1/2).

Tous les 3 ont trouvé que Skype® était facile d'utilisation et ils ont estimé que les entretiens par visioconférence étaient préférables à un entretien nécessitant un déplacement sur l'hôpital (Tableau XII).

Avez-vous trouvé les entretiens par visioconférence préférables à un entretien nécessitant un déplacement sur l'hôpital ?			
	Oui	Non	Pourquoi
Patient 2	X		Cela ne nécessite pas de transport
Patient 3	X		Il y a moins de contraintes temporo-spatiales pour les intervenants
Patient 4	X		On s'affranchit de la distance entre le domicile et l'hôpital

Tableau XII : Satisfaction des patients vis à vis des entretiens par visioconférence (2/2).

Le nombre total d'entretiens par patient (cf Tableau X) a été jugé comme suffisant pour les 3 patients. Le patient 2 signale qu'il n'aurait pas été contre avoir plus d'entretiens. Les 3 patients ont estimé que la fréquence des entretiens par visioconférence leurs convenait, notamment quand les entretiens avaient lieu après les consultations avec l'oncologue, nous a précisé le patient 3.

Les difficultés techniques

Chez les patients inclus, sur les 14 entretiens réalisés, 12 ont réellement eu lieu en visioconférence. Les 2 entretiens non réalisés en visioconférence sont liés à des problèmes de connexion avec le réseau internet des patients. L'un des entretiens s'est fait entièrement par téléphone à cause de l'absence de connexion et l'autre a débuté en visioconférence pendant 10 minutes puis s'est terminé par téléphone suite à la perte de la connexion internet.

Ces problèmes de connexion sont toujours survenus au domicile des patients. Ce type de difficultés a concerné 2 patients sur les 4 inclus (le patient 2 et 4).

Malgré le tutoriel d'installation et de prise en main de SKYPE® qui a été envoyé à chaque patient après le premier appel téléphonique, 2 patients sur 4 (les patients 1 et 2) ont

eu des difficultés techniques lors de l'installation du logiciel avec la nécessité de demander l'aide d'une tierce personne. Cela explique le délai retardant la première visioconférence : 19 jours en moyenne au lieu des 7 jours initialement soit 12 jours de plus.

3.3. Le lien ville-hôpital-patient

L'évaluation des critères secondaires a été réalisée pour 8 patients soit les 4 patients inclus dans le groupe « entretiens par visioconférence » et les 4 patients dont les entretiens se sont tenus par téléphone.

3.3.1. Interventions auprès des pharmacies d'officine

Pour chacun des 8 patients, le premier contact pris par téléphone a donné suite à un appel à la pharmacie d'officine et au service de rétrocession hospitalière (pour l'osimertinib). Les pharmaciens officinaux n'ayant pas l'habitude de délivrer ce genre de thérapie, la fiche médicament professionnelle du réseau « Espace Santé Cancer Rhône-Alpes » leurs a été envoyée par mail avec leur accord. Des informations théoriques sur le mécanisme d'action leurs ont été apportées ainsi que des conseils sur le mode d'administration, les schémas posologiques, les interactions médicamenteuses et la conduite à tenir en cas d'effets indésirables se manifestant chez leurs patients.

Au cours de l'étude, l'équipe hospitalière réalisant les entretiens thérapeutiques s'est placée comme un référent privilégié entre les pharmaciens officinaux et les professionnels hospitaliers, avec des transmissions d'informations notamment après les consultations oncologiques si elles donnaient lieu à une modification des traitements du patient.

Pour le patient sous céritinib, dont le suivi a été réalisé par téléphone, 4 interventions ont été réalisées auprès de son officine :

- la 1ere concernait des indications sur l'approvisionnement du médicament qui venait de perdre son statut de médicament rétrocédable et était disponible en pharmacie de ville sans information donnée à l'officine.
- la 2eme intervention concernait l'information de modifications faites par l'oncologue parmi les traitements habituels du patient, notamment la suppression d'un antihypertenseur de la classe des sartans suite à une insuffisance rénale aigue survenue après l'instauration de la thérapie ciblée.
- la 3eme intervention concernait l'organisation d'un dépannage en médicament pour le patient risquant d'être en rupture de traitement, la veille d'un weekend end prolongé.
- la 4eme intervention concernait la transmission d'informations sur l'arrêt de la thérapie ciblée de la patiente ne nécessitant plus la commande du produit et le changement de ligne pour une thérapie ciblée en ATU.

Pour le patient sous osimertinib suivi en visioconférence, l'équipe thérapeutique hospitalière a collaboré avec la rétrocession du CHU et la rétrocession d'un centre hospitalier (CH) plus proche du domicile du patient, pour coordonner l'approvisionnement et la dispensation du médicament de manière alternée.

Pour les 8 patients, un questionnaire de satisfaction (Annexe 8) a été envoyé aux pharmacies d'officine et au service de rétrocession afin de recueillir leurs avis et leurs remarques sur cette collaboration mise en place.

Quatre questionnaires sur 8, soit la moitié, nous ont été retournés et ont pu être analysés :

- La démarche collaborative « ville-hôpital » dans le contexte des thérapies ciblées anti cancéreuses per os :

  Vous parait-elle nécessaire ?

  Les 4 questionnaires, soit tous les répondeurs ont indiqué « oui tout à fait ».

  Vous paraît-elle satisfaisante d'une manière générale ?

  Chaque protagoniste a émis un avis différent :

  -Une réponse « Oui, tout à fait satisfaisante »,

  -Une réponse « Oui, plutôt satisfaisante »,

  -Une réponse « Non, peu satisfaisante »

  -Une réponse « Non, pas du tout satisfaisante ».

  Vous paraît-elle satisfaisante dans le cadre de ce projet ?

  Seuls 3 questionnaires étaient renseignés sur ce point :

  - Deux pharmaciens ont répondu « Oui, tout à fait satisfaisante »

  - Un troisième a mis «Oui, plutôt satisfaisante».

- Les informations sous forme de fiche que vous avez reçues sur les traitements :

  Le pharmacien de la rétrocession n'a pas répondu pour cette série de questions car c'est le dossier de pré référencement de l'osimertinib qui lui avait été transmis au début du suivi du patient sous osimertinib.

  Vous paraissent-elles nécessaires ?

  Les 3 pharmaciens répondeurs ont mis « Oui, tout à fait nécessaires ».

  Vous paraissent-elles adaptées (format, contenu…) et suffisantes ?

  Les 3 pharmaciens ont répondu « Oui, plutôt adaptées et suffisantes ».

Que faites-vous de ces fiches d'informations sur le médicament ?

Les 3 pharmaciens répondeurs les diffusent au sein de leur équipe. De plus, un des pharmaciens archive la fiche dans le dossier du patient, un autre pharmacien l'archive dans un dossier relatif aux informations sur le produit.

- Les informations que vous avez reçues sur le suivi du patient (modification de traitement, de posologie, arrêt du traitement) :

  Un des 4 pharmaciens n'a pas répondu à cette série de questions car il n'a pas été sollicité à ce sujet.

  Vous paraissent-elles nécessaires ?

  Les 3 pharmaciens répondeurs ont mis « Oui, tout à fait nécessaires ».

  Vous paraissent-elles suffisantes ?

  - Un pharmacien a mis « Oui, tout à fait suffisantes »,
  - Deux pharmaciens ont mis « Oui, plutôt suffisantes ».

- Les moyens de communications utilisés (téléphone et mail) :

  Vous paraissent-ils adaptés ?

  - Deux pharmaciens ont répondu « Oui, tout à fait adaptés »
  - Deux pharmaciens ont répondu « Oui, plutôt adaptés ».

  Que pensez-vous de la sécurisation des échanges de données concernant le patient ?

  Deux pharmaciens sur les 4 répondeurs estiment que la sécurisation des échanges de données est suffisante et l'autre moitié pense qu'elle est insuffisante.

Pour l'améliorer, un pharmacien a évoqué l'utilisation d'une messagerie sécurisée (MON SISRA®) et le pharmacien de la rétrocession propose le développement du dossier pharmaceutique (DP).

- Avez-vous rencontré des difficultés quant à l'approvisionnement et à l'organisation de la dispensation ?

  - Trois des 4 pharmaciens n'ont pas eu de soucis

  - Un pharmacien a répondu « Oui ». Il s'agit de la pharmacie dispensant le céritinib, qui n'avait pas été informée de sa disponibilité en ville.

- Globalement quel est votre niveau de satisfaction ?

  - trois pharmaciens sur 4 sont « tout à fait satisfaits » de notre démarche

  - l'un des 4 pharmaciens a répondu être « plutôt satisfait »

Bien qu'on ne puisse pas parler de significativité au vu de la faible cohorte de personnes interrogées et de la faible puissance de nos résultats, on peut tout de même noter que le niveau de satisfaction des professionnels de ville est globalement favorable vis-à-vis du projet.

3.3.2. Interventions auprès des professionnels hospitaliers

Après chaque entretien, un compte rendu a été envoyé par mail à l'oncologue. Pour l'ensemble des 8 patients suivis par visioconférence et par téléphone, 6 interventions pharmaceutiques (IP) faites auprès des oncologues ont été tracées dans la base Act-IP© .

Deux IP portaient sur le signalement d'interactions médicamenteuses :

- Le crizotinib et les neuroleptiques successivement prescrits (cyamémazine, olanzapine, rispéridone, dépamide) dans un contexte d'hallucinations suite à une hyponatrémie. Ces

associations présentaient un risque majoré d'allongement du QTc nécessitant des précautions d'emploi. Au vu du caractère transitoire des hallucinations, les neuroleptiques ont été stoppés, sur avis d'un psychiatre.

- Le céritinib et l'irbésartan, le glibenclamide et la simvastatine : il avait été signalé au médecin traitant et à l'oncologue, un risque d'interaction par compétition avec les CYP.

  En effet :

  - le céritinib est métabolisé par les CYP hépatiques 3A4, 2C9, 2A6 et 2E1
  - l'irbesartan est métabolisé par le CYP 2C9
  - la simvastatine est métabolisée par le CYP 3A4
  - le glibenclamide est métabolisé par le CYP 2C9 et 3A4.

Il a donc été recommandé de surveiller plus particulièrement l'équilibre tensionnel, glycémique et le bilan lipidique du patient.

Une semaine après le début du traitement, le patient a présenté une insuffisance rénale aigue (IRA) et un déséquilibre de son diabète avec des pics hyperglycémiques. La posologie du céritinib a été diminuée de 3 comprimés à 2 comprimés de 150 mg par jour et l'irbesartan a été stoppé par l'oncologue. La posologie du glibenclamide a été augmentée par le médecin traitant. Il s'en est suivi une amélioration de l'état général du patient, avec un maintien de l'équilibre tensionnel mais avec une glycémie pas tout à fait stabilisée.

Deux IP ont déclenché 2 hospitalisations pour 2 patients dont les effets indésirables notamment digestifs (vomissements) atteignaient un stade 3, ou dont l'état général s'était fortement dégradé suite à la progression de la maladie.

Une IP a été réalisée pour proposer une adaptation des traitements de support d'un patient présentant une éruption acnéiforme à 4 mois de traitement sous erlotinib. Il a été suggéré de reprendre la doxycycline qui avait été prescrite durant les 2 premiers mois de

traitement par erlotinib puis stoppée en l'absence d'effets indésirables cutanés, et d'arrêter progressivement la corticothérapie initialement prescrite en prévention d'un œdème sur des métastases cérébrales.

Une IP a également été formulée pour réadapter un traitement antalgique chez un patient dont les douleurs n'étaient pas soulagées et qui prenait uniquement de la morphine en libération prolongée dosée à 10 mg matin et soir. La dose de fond a été augmentée et le médecin a instauré des interdoses de morphine à libération immédiate pour les pics hyperalgiques.

Concernant les demandes d'avis aux spécialistes, 2 demandes ont été formulées, l'une auprès des dermatologues et l'autre auprès d'une pharmacovigilante du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), spécialisée en phytothérapie.

La demande d'avis auprès des dermatologues a été faite par l'oncologue après notre signalement d'effets indésirables cutanés pour le patient sous erlotinib.

Concernant le 2e avis, nous l'avons demandé pour un patient sous crizotinib qui souhaitait prendre une composition de plantes issues de la médecine chinoise (astragale, jujube, racine de codonodopsis, racine de glehnia, racine de liriope, rhizome d'igname, rhizome d'atractyle) L'analyse de la littérature n'a pas retrouvé d'interaction car les plantes font partie de la Pharmacopée Chinoise, mal connue en Occident, et aucune étude n'a été faite avec le crizotinib. Le patient averti a tout de même souhaité prendre cette préparation de manière quotidienne et a rapporté ressentir des effets bénéfiques avec notamment moins de fatigue.

Trois déclarations d'effets indésirables ont été faites au CRPV. La première concernait une neutropénie et une hyponatrémie chez un patient traité par crizotinib. La 2e déclaration faisait référence à l'IRA et le déséquilibre du diabète du patient sous céritinib et la 3e

déclaration rapportait le cas de la toxicité cutanée (xérose, prurit, éruption acnéiforme) du patient sous erlotinib.

3.3.3. Interventions auprès des patients

Les caractéristiques des patients sont rappelées dans le tableau XIII.

Patient	Traitement	Entretien
Patient 1	Osimertinib	visioconférence
Patient 2	Crizotinib	visioconférence
Patient 3	Crizotinib	visioconférence
Patient 4	Erlotinib	visioconférence
Patient 5	Erlotinib	téléphone
Patient 6	Osimertinib	téléphone
Patient 7	Erlotinib	téléphone
Patient 8	Céritinib	téléphone

Tableau XIII : Caractéristiques des 8 patients suivis entretien par visioconférence et par téléphone

Le lien créé entre le patient et l'équipe thérapeutique est privilégié. Les patients suivis en entretien avaient une personne définie, facilement joignable, à qui se référer en cas de besoin. Ainsi les patients ont sollicité l'équipe thérapeutique pour des interrogations concernant leur thérapie ciblée mais aussi parfois pour des questions dépassant le cadre de compétence l'équipe thérapeutique devant néanmoins répondre aux patients en les orientant vers les personnes adéquates.

Plusieurs interventions ont été réalisées :

- Le patient 2 sous crizorinib nous a demandé de le conseiller quant aux thérapies d'aide au sevrage tabagique. Nous avons revu avec lui les bonnes pratiques d'utilisation des patchs nicotiniques, les adaptations de dosage à faire.

Face à sa volonté d'arrêter de fumer, nous l'avons orienté vers des consultations d'addictologie, tabacologie à proximité de son domicile.

-Le patient 3 nous a sollicités dès le premier entretien pour faire un point sur le risque d'interactions médicamenteuses qu'il pouvait y avoir entre son traitement par crizotinib et les médicaments présents dans son armoire à pharmacie et susceptibles d'être pris en automédication (Annexe 9). Ainsi une analyse des interactions a été réalisée à l'aide de bases de données agréées : THERIAQUE, VIDAL, SUPERCYP, le Thésaurus de l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de santé (ANSM). Parmi les 54 produits listés (antalgiques, anti-inflammatoires, IPP, antidiarrhéiques, antispasmodiques, antiémétiques, collutoires et antitussifs, anxiolytiques, anti-infectieux, homéopathie et phytothérapie), nous avons noté 5 interactions médicamenteuses. Quatre associations étaient à éviter :

- crizotinib et oméprazole : risque de diminution de la biodisponibilité du crizotinib par augmentation du pH gastrique
- crizotinib et isoconazole, miconazole : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du crizotinib par inhibition métabolique des antifongiques azolés
- crizotinib et pamplemousse : idem
- crizotinib et millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques du crizotinib par induction métabolique

Une interaction potentielle entre le crizotinib et la morphine était basée sur des études in vitro : l'augmentation des concentrations plasmatiques de la morphine par l'inhibition de son métabolisme via l'UGT par le crizotinib.

Cette analyse nous a permis de sensibiliser le patient sur le risque que ces interactions peuvent présenter sur l'efficacité du traitement et sur la santé du patient. En septembre 2017, au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), une étude en cours de publication, menée par le professeur T. Lembrecht Jørgensen a montré que les patients non

polymédiqués ont une survie globale presque 3 fois supérieure à celle des patients présentant une polymédication importante (72).

-Le patient 4 s'est adressé 3 fois à nous par mail dans le cadre de ses effets indésirables cutanés sous erlotinib. Nous lui avons indiqué la conduite à tenir face une xérose au niveau du cou, des aisselles et sous la poitrine, à savoir l'utilisation d'une crème émolliente pour bien hydrater la peau. La 2e fois, cela concernait un eczéma au niveau des membres supérieurs. Nous avons fait le point sur les médicaments prescrits par le médecin traitant : des anti-histaminiques H1 dont l'hydroxyzine. Nous lui avons déconseillé l'hydroxyzine en vue du risque d'allongement du segment QTc qui existe avec sa thérapie ciblée et l'anti histaminique. Nous avons proposé de maintenir une corticothérapie orale à faible dose ou d'utiliser des dermocorticoïdes. La 3e fois, il s'agissait d'une éruption acnéiforme au niveau du visage, qui resurgissait 4 mois après le début de l'erlotinib. Nous lui avons recommandé d'arrêter la corticothérapie de manière progressive comme l'oncologue le préconisait et de reprendre la doxycycline à 100mg par jour. Chaque proposition a été faite avec l'approbation de l'oncologue, lui-même ayant demandé un avis auprès des dermatologues.

-Le patient 8, sous céritinib, nous a appelés pour savoir s'il devait se rendre à son rendez-vous pour un scanner injecté au vu de sa fonction rénale avec une créatinémie à 113µmol/L. Sa clairance calculée la veille du scanner était à 44ml/min. Nous lui avons recommandé de prendre avis auprès du cabinet de radiologie en précisant bien les valeurs de la fonction rénale.

Nous avons évalué la satisfaction des patients suivis vis-à-vis de leur traitement, au moyen du questionnaire SATMED-Q® (Annexe 7), et vis-à-vis de l'apport des entretiens thérapeutiques, qu'ils soient par visioconférence ou par téléphone, dans la gestion de leur

thérapie ciblée. Cinq patients sur les 8 interrogés nous ont répondu. Parmi les 3 patients n'ayant pas répondu : 2 sont décédés avant la fin du suivi (patient 1 et patient 7), 1 patient a été perdu de vue durant le suivi (patient 6).

Les résultats du questionnaire SATMED-Q® sont les suivants :

Les effets indésirables liés aux traitements

- « Avez-vous ressenti un quelconque effet indésirable lié au traitement médicamenteux ? »

Les 5 patients ont déclaré avoir au moins un effet indésirable lié à leur thérapie ciblée. Quatre d'entre eux ont précisé :

- de la fatigue et des nausées sous céritinib (patient 8)

- des troubles visuels et des diarrhées sous crizotinib (patients 2 et 3)

- des effets cutanés sous erlotinib (patient 4)

- « Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes capacités physiques.» (Tableau XIV).

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2	x				
Patient 3		x			
Patient 4	x				
Patient 5					x
Patient 8			x		

Tableau XIV : Effets indésirables liés au traitement médicamenteux (1/3)

- « Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes activités de loisir et de temps libre. » (Tableau XV)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2	x				
Patient 3		x			
Patient 4		x			
Patient 5					x
Patient 8			x		

Tableau XV : Effets indésirables liés au traitement médicamenteux (2/3)

- « Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes tâches quotidiennes. » (Tableau XVI)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2	x				
Patient 3		x			
Patient 4	x				
Patient 5					x
Patient 8			x		

Tableau XVI : Effets indésirables liés au traitement médicamenteux (3/3)

Pour cette série de questions, les réponses sont variables selon les patients. L'impact global des effets indésirables sur la vie des patients est peu à très gênant.

L'efficacité des traitements médicamenteux

- « Le traitement que je prends actuellement soulage mes symptômes » (Tableau XVII)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2					x
Patient 3				x	
Patient 4	Ne se prononce pas				
Patient 5	x				
Patient 8	Ne se prononce pas				

Tableau XVII : Efficacité du traitement médicamenteux (1/3)

- « Le traitement commence à faire effet après une durée que j'estime satisfaisante » (Tableau XVIII)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2					x
Patient 3				x	
Patient 4					x
Patient 5	x				
Patient 8	Ne se prononce pas				

Tableau XVIII : Efficacité du traitement médicamenteux (2/3)

- « Je me sens mieux maintenant qu'avant de commencer le traitement » (Tableau XIX)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2					x
Patient 3				x	
Patient 4	x				
Patient 5	x				
Patient 8	Ne se prononce pas				

Tableau XIX : Efficacité du traitement médicamenteux (3/3)

A nouveau, les réponses sont très variables. Un patient ne s'est pas exprimé pour cette série de questions.

Les aspects pratiques des traitements médicamenteux

- « Mon traitement est pratique à prendre »

Tous les patients répondeurs ont estimé que leur traitement était très pratique à prendre.

- « Mon traitement est dans l'ensemble facile à prendre/utiliser sous sa forme actuelle (goût, taille, etc.) »

Quatre patients sur 5 ont estimé que leur traitement était très facile à prendre. Un patient reste plus modéré en répondant « assez ».

- « Les horaires de prises sont pratiques »

Les patients sont globalement satisfaits des horaires de prises de leur traitement. Quatre patients ont répondu avec le niveau le plus élevé « oui, beaucoup » et un patient a indiqué que les horaires de prise sont « assez » pratiques.

Pour cette série de question, la tendance concernant les aspects pratiques des traitements médicamenteux est globalement positive.

Les effets des traitements médicamenteux

- « Le traitement que je prends actuellement facilite mes activités de loisirs et de temps libre » (Tableau XX)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2					x
Patient 3	x				
Patient 4				x	
Patient 5	x				
Patient 8	Ne se prononce pas				

Tableau XX: Effets du traitement médicamenteux sur le quotidien (1/3)

- « Mon traitement facilite ma toilette » (Tableau XXI)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2					x
Patient 3	x				
Patient 4	Ne se prononce pas				
Patient 5	x				
Patient 8	Ne se prononce pas				

Tableau XXI : Effets du traitement médicamenteux sur le quotidien (2/3)

- « Mon traitement facilite mes tâches quotidiennes » (Tableau XXII)

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
Patient 2					x
Patient 3	x				
Patient 4				x	
Patient 5	x				
Patient 8	Ne se prononce pas				

Tableau XXII : Effets du traitement médicamenteux sur le quotidien (3/3)

A nouveau les réponses à cette série de questions sont très disparates. Le patient 8 ne s'est pas prononcé, et le patient 4 n'a pas répondu à la 2e question.

Le suivi médical de la maladie

- « Mon médecin ou autre professionnel de santé m'a fourni des informations détaillées sur ma maladie »

Quatre patients sur 5 s'accordent à dire « oui beaucoup », le 5e patient estime qu'il a eu « assez » d'informations sur sa maladie.

- « Mon médecin ou autre professionnel de santé m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie »

Trois patients ont répondu « oui, beaucoup », un patient a répondu « assez » et un patient ne s'est pas prononcé.

L'opinion générale sur les traitements médicamenteux

- « J'ai l'intention de poursuivre ce traitement »

Trois patients répondent « oui, beaucoup », 2 patients répondent «non, pas du tout ». Parmi les 2 patients non favorables à la poursuite du traitement, l'un était très pessimiste quant à l'efficacité du traitement (patient 5) et l'autre ne s'était pas prononcé sur la série de question concernant l'efficacité du traitement (patient 8).

- « Je suis globalement satisfait de ce traitement »

Comme précédemment, les patients 5 et 8 répondent « non pas du tout » et les 3 autres patients sont globalement satisfaits du traitement.

Ce questionnaire permet de dégager une insatisfaction pour 2 patients interrogés vis-à-vis de leur traitement. Cela se traduit par des effets indésirables estimés modérément à très présents et une efficacité du traitement qui n'est pas du tout ressentie dans un cas et non exprimée dans l'autre.

Nous avons également demandé aux patients ce que les entretiens thérapeutiques par visioconférence ou par téléphone leurs avaient apporté.

- Le suivi au moyen d'entretiens thérapeutiques vous a permis de comprendre l'objectif du traitement :

Trois patients sur 5 ont répondu « beaucoup », 2 patients ont répondu « modérément ».

- Le suivi au moyen d'entretiens thérapeutiques vous a permis de définir à quel moment prendre ce traitement :

Trois patients sur 5 ont répondu « beaucoup », 2 patients ont répondu « modérément ».

- Le suivi au moyen d'entretiens thérapeutiques vous a permis de définir comment prendre le traitement :

Trois patients ont répondu « beaucoup », un patient a répondu « modérément », un patient a répondu « pas du tout ».

- Le suivi au moyen d'entretiens thérapeutiques vous a permis de reconnaitre les effets indésirables liés au traitement :

Quatre patients sur 5 ont répondu « beaucoup », un patient a répondu « un peu ».

- Le suivi au moyen d'entretiens thérapeutiques vous a permis de connaitre la conduite à tenir par rapport aux effets indésirables :

Quatre patients sur 5 ont répondu « beaucoup », un patient ne s'est pas prononcé.

- Le suivi au moyen d'entretiens thérapeutiques vous a permis d'avoir une réponse adaptée à vos questions :

Quatre patients sur 5 ont répondu « beaucoup », un patient ne s'est pas prononcé.

Sur 6 questions et 30 réponses potentielles, nous comptons :

- 22 mentions « beaucoup »

- 5 mentions « modérément »
- 1 mention « pas du tout »
- 2 questions pour lesquelles un patient ne se prononce pas

L'apport du suivi par entretiens thérapeutiques sur la connaissance et la gestion du traitement est globalement positif pour les patients. Un seul et même patient (patient 5) reste plus mitigé sur l'intérêt de ces entretiens.

4. Discussion

En ce qui concerne l'objectif principal, la visioconférence dans son principe est une solution intéressante pour réaliser le suivi thérapeutique des patients. Les patients en sont globalement satisfaits. Cette technique s'affranchit des contraintes temporo-spatiales pour les intervenants, et ne nécessite pas un déplacement supplémentaire du patient à l'hôpital. Elle maintient un lien humain à distance que le téléphone ne remplace pas. Les limites de cette solution résident dans sa mise en place technique. Pour les patients connaissant le logiciel Skype® et l'ayant déjà installé sur leur ordinateur, les entretiens ont pu démarrer rapidement. Pour 2 patients, l'installation du logiciel a été laborieuse malgré le tutoriel que nous avions réalisé, et a retardé le démarrage du projet. Nous ne pouvons pas anticiper certaines difficultés techniques telles que les dysfonctionnements des connexions internet, mais la visioconférence ne peut être pérennisée que si ce genre soucis reste très ponctuel. Le téléphone reste une méthode de secours.

L'autre point limitant du logiciel Skype® correspond au manque de sécurisation des données échangées entre l'équipe thérapeutique et le patient. Lors de l'élaboration du projet, le service informatique de notre établissement nous a proposé un outil de visioconférence

sécurisé, développé par le groupement de coopération sanitaire (GCS) SISRA mais qui n'était pas abouti pour communiquer entre l'hôpital, les pharmacies et les patients à domicile. Avec l'accord de la direction des services informatiques de l'établissement, pour une étude pilote avec un nombre restreint de patient comme la nôtre, Skype® se présentait comme la solution la plus facile et la plus rapide à mettre en œuvre.

Quatre patients ont été inclus en 7 mois, ce qui est moins que la file active prévue. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce chiffre. La population ciblée, à savoir les patients atteints de CBNPC, sont des patients dont la moyenne d'âge au diagnostic est de 66 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes (73). Dans notre étude, l'âge moyen était de 65.7ans avec 4 patients de plus de 75ans. Ces patients ne sont pas toujours familiarisés et utilisateurs d'internet et de Skype®. Notons d'ailleurs un écart d'âge moyen de plus de 15 ans entre les patients que nous avons pu suivre par visioconférence et ceux que nous avons suivis par téléphone (58.3 contre 75.5 ans). Cette limite était néanmoins attendue lors de la conception de la stratégie du projet.

Le facteur moins anticipé et qui permet d'expliquer en partie notre faible cohorte correspond au nombre d'essais cliniques ouverts dans le domaine des thérapies ciblées per os pour traiter le CBNPC durant notre période d'étude. Les patients inclus n'ont pas pu participer à notre suivi car il aurait constitué un biais lors de l'évaluation de la qualité de vie. Au total, il s'agit de 8 essais cliniques, et de 15 patients inclus à qui nous n'avons pas pu proposer les entretiens thérapeutiques par visioconférence.

L'adhésion des patients à notre projet nous a paru plus facile lorsqu'ils étaient préalablement informés par l'oncologue. Il est le premier à connaitre les patients et à acquérir leur confiance. Les patients non informés de ce type de suivi par l'oncologue étaient

plus réticents pour participer au projet, d'autant plus que le premier contact avec l'équipe thérapeutique se faisait par téléphone. Les patients ne nous ayant jamais vus, étaient méfiants. Dans ce contexte, un patient a d'ailleurs refusé de participer à l'étude.

Les intérêts d'une bonne coordination ville-hôpital sont multiples, parmi lesquels l'implication des professionnels de proximité en premiers recours dans le parcours de soins du patients (74). Cela nécessite une communication, la plus exhaustive possible, des informations concernant le patient et ses traitements. De ce point de vue, les pharmaciens de proximité sollicités ont émis des niveaux de satisfaction variables sur le lien ville-hôpital d'une manière générale mais ils paraissaient globalement satisfaits de notre démarche et de la collaboration établie dans le cadre de notre projet. Avec la systématisation de cette coopération, leur implication pourrait encore être améliorée. La mise en place d'entretiens par visioconférence entre professionnels de ville et professionnels hospitaliers pourrait se développer. A nouveau le problème majeur de notre communication reste la confidentialité et sécurisation des données échangées sur la prise en charge du patient. En effet, la transmission de données individuelles, donc confidentielles, est règlementée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Selon la loi du 4 mars 2002 (75) relative aux droits des malades et à la qualité du système de soins, les professionnels de santé peuvent échanger des informations relatives à un même patient, afin d'assurer la continuité des soins ou de déterminer la meilleure prise en charge possible. Cependant, les moyens employés ici, à savoir le mail et le téléphone, ne constituent pas des moyens sécurisés d'échange. Une solution proposée par l'un des pharmaciens officinaux est l'utilisation de la messagerie sécurisée développée par le CGS SISRA : ZEPRA pour Zéro Echange Papier Rhône Alpes, qui se développe au sein de notre établissement de santé mais aussi dans toute la région Rhône Alpes. Elle permettrait d'échanger de manière simple et

sécurisée à propos du patient, avec l'implémentation automatique des informations dans son dossier médical informatisé hospitalier. De même, le DP du patient qui est accessible aux pharmaciens officinaux, aux pharmaciens et médecins hospitaliers, pourrait être un outil intéressant. Il constitue une source d'informations utile, notamment pour obtenir une liste la plus exhaustive possible des traitements pris par le patient.

Concernant l'évaluation de la satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement, nous avons utilisé le questionnaire SATMED-Q® . Il s'agit du seul questionnaire validé, pour évaluer la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement, notamment pour les maladies chroniques. Cependant, il n'a pas été validé en cancérologie et certaines questions ne sont pas adaptées à nos patients. Il faut rester prudent quant à l'interprétation des réponses qui dépendent de la capacité de compréhension du patient, de sa perception de la maladie, et des effets médicamenteux ainsi que de la distinction qu'il fait entre les effets indésirables liés aux traitements et les effets qui sont les symptômes de la maladie.

Comme le stipule le Plan Cancer 2014-2019, l'encadrement de la prise en charge du patient et la sécurisation de l'utilisation de ses médicaments s'avère indispensable. Le choix de mettre en place des entretiens thérapeutiques chez des patients traités par thérapie ciblée per os dans le CBNPC émane d'une demande des oncologues thoraciques faite auprès des pharmaciens cliniciens avec la volonté d'améliorer le suivi thérapeutique de leurs patients. Ce suivi est nécessaire et est jugé important par les patients. Selon McKee et al., la grande majorité des malades ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique en sont satisfaits (76). Selon notre étude, même si les résultats ne sont pas significatifs, notons que les patients interrogés se sont montrés plutôt satisfaits de pouvoir bénéficier d'entretiens thérapeutiques. L'inconvénient du suivi thérapeutique au moyen d'entretiens ou de

consultations thérapeutiques réside dans le caractère chronophage et la nécessité de moyen humain qu'il impose (74). Dans l'organisation actuelle de notre structure, il n'y a pas de temps dédié à cette activité. Le principe de la visioconférence parait être une alternative organisationnelle intéressante. Les thérapies anticancéreuses per os se sont également développées dans d'autres cancers solides et hématologiques, entrainant les mêmes bouleversements dans la prise en charge des patients (77). Pourrait-on adopter ce type de suivi pour ces autres patients ? En plus des avantages apportés par la visioconférence, notre souplesse organisationnelle est aussi liée au petit effectif de notre cohorte. Pour pérenniser cette activité avec une cohorte plus importante de patients à suivre, il serait nécessaire de revoir nos moyens humains.

Dans le futur, on pourrait imaginer développer une application pour le patient possédant un smartphone, à l'image de celle développée à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille (78). Elle s'adapte au parcours de soin du patient, et lui permet d'être acteur de son suivi, de déclarer tout effet indésirable, toute évolution de son état directement auprès de l'équipe de soin hospitalière grâce à un lien virtuel permanent.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Karen GEORGE

TITRE : MISE EN PLACE D'ENTRETIENS THERAPEUTIQUES PAR VISIOCONFERENCE POUR DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE PER OS DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

CONCLUSION :

Le développement important du nombre de thérapies ciblées per os dans le CBNPC a transformé la prise en charge du patient. Il devient désormais acteur de son traitement mais doit aussi faire face à la gestion des complications associées. Un suivi thérapeutique parait nécessaire mais doit pouvoir s'adapter aux contraintes professionnelles des équipes hospitalières et aux contraintes organisationnelles du patient. A la demande des oncologues thoraciques, il a été décidé de mettre en place ce suivi par le biais d'entretiens par visioconférence, permettant de maintenir un lien humain avec le patient, de s'adapter aux emplois du temps de chacun sans que cela nécessite un déplacement supplémentaire du patient à l'hôpital.

Bien que ce suivi par visioconférence semble convenir aux patients inclus et aux équipes thérapeutiques pour sa praticité et sa flexibilité, elle soulève des limites et des questions. Elle met à l'écart les patients ne disposant pas d'internet, le plus souvent la population de plus de 75 ans, et nécessite une familiarisation avec le logiciel utilisé. Au vu de notre faible taux d'inclusion, il pourrait être intéressant de mettre en place ce type de suivi chez d'autres populations atteintes de cancer et traitées par une thérapie par voie orale. L'organisation de notre suivi serait-elle adaptée à une cohorte plus importante de patients ? Il reste notamment la problématique des moyens humains insuffisants, même si la souplesse d'utilisation d'un tel système rend le professionnel de santé plus accessible au patient.

Malgré le faible nombre de patients, ce suivi semble permettre aux patients de se sentir mieux encadrés, non livrés à eux même dans leur prise en charge et favorise la mise en place

du lien entre les professionnels de ville et les professionnels hospitaliers. L'équipe thérapeutique est au carrefour de toutes ces relations et a un rôle important en termes de communication des informations aux différents protagonistes. Des moyens d'échanges sécurisés utilisables au quotidien, avec un grand nombre de professionnels et notamment les pharmaciens d'officine, sont à concrétiser.

Une étude serait également intéressante à mener pour déterminer l'impact médico-économique du projet, évaluer son rapport bénéfices-coûts concernant notamment : le recours aux urgences, la prise en charge des effets indésirables et l'hospitalisation suite à un évènement iatrogénique, l'observance des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 03/10/17

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Benoit ALLENET

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Institut de veille sanitaire, 2015. [Internet]. [cité le 15 juin 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015-Tumeurs-solides

2. HAS. Guide du parcours de soin. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato-poïétique.Cancers broncho-pulmonaires. Collection: les parcours de soins. Juillet 2013

3. Lehmann-Che J, Poirot B, Boyer JC, Evrard A. La génétique somatique des tumeurs solides, un incontournable à l'ère de la médecine de précision. Thérapie. Avril 2017;72(2):217–30.

4. Institut National Du Cancer. Les plateformes de génétique moléculaire des cancers - Les thérapies ciblées [Internet]. [cité le 15 juin 2017]. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers

5. Sylvie Lantuejoul, Lénaïg Mescam-Mancini, Anne McLeer-Florin. Réarrangements du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules. Correspondance en Onco-théranostic. Juillet-aout-septembre 2012;1(3):107-10

6. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. J Thorac Dis. Mars 2010;2(1):48–51.

7. Cancers bonchiques non à petites cellules. Référentiel Rhône Alpes. Mise à jour 2017. 13e Edition [Internet]. [cité le 6 aout 2017]. Disponible sur: http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/CBNnonPetitesCellules_ref2017.pdf

8. Peters S, Betticher D. Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules [Internet]. Revue Médicale Suisse. Mai 2009;16:1096-101

9. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. Mars 2007;7(3):169–81.

10. Masui H, Kawamoto T, Sato JD, Wolf B, Sato G, Mendelsohn J. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. Cancer Res. Mars 1984;44(3):1002–7.

11. Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. Avril 2016;9:34-41.

12. B Brosseau S, Viala M, Varga A, Planchard D, Besse B, Soria J-C. Les TKI de 3e génération dans le cancer pulmonaire non à petites cellules EGFR muté ayant acquis une résistance secondaire T790M. Bull Cancer. Sept 2015;102(9):749–57.

13. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol. Mai 2012;13(5):528–38.

14. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao M-S. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations—a review. Transl Lung Cancer Res. Février 2015;4(1):67–81.

15. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Oct 2015;33(30):3488–515.

16. Wu Y et al. Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomized, open-label phase III trial [Internet]. Lancet Oncol. Sept 2017.

17. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Février 2010;11(2):121–8.

18. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Isobe H, Oizumi S, et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: A phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. J Clin Oncol. Mai 2009;27(15S):8016–8016.

19. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. Aout 2011;12(8):735–42.

20. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Mars 2012;13(3):239–46.

21. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. Sept 2013;31(27):3327–34.

22. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Février 2014;15(2):213–22.

23. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Juillet 2005;353(2):123–32.

24. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. Juin 2010;11(6):521–9.

25. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med. Février 2017;376(7):629–40.

26. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. Aout 2011;12(8):735-42.t

27. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet Lond Engl. Nov 2008;372(9652):1809–18.

28. Barete S, Chosidow O. Toxicité cutanée des thérapies ciblées. La Lettre du Cancérologue. Février 2009;18(2):96-103.

29. Marques N, Dalle S, Phan A, Thomas L. Prise en charge des effets secondaires dermatologiques des thérapeutiques ciblées. HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive. Avril 2010;17:25-34

30. Institut National Du Cancer. Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib - Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. [Internet]. [cité le 6 juin 2017]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-EGFR-erlotinib-gefitinib-afatinib

31. Sibaud V, Delord J-P, Chevreau C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie. Ann Chir Plast Esthét. Avril 2012;57(2):106–13.

32. Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. Skin Ther Lett. Aout 2007;12(6):1–5..

33. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. Février 2007;56(2):317–26.

34. THECITOX. Guide pratique du groupe de travail Bas Normand pour la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Avril 2016 [Internet]. [cité le 29 septembre 2017]. Disponible sur : http://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/01/thecitox.pdf

35. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. Aout 2007;448(7153):561–6.

36. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Sept 2009;27(26):4232–5.

37. Bang Y, Kwak E L, Shaw A T, Camidge D R, Iafrate A J, Maki R G, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor, crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. Juin 2010;28(3):3-3.

38. Crizotinib. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité le 13 mai 2017]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_fr.pdf

39. Viala M, Brosseau S, Planchard D, Besse B, Soria J-C. Inhibiteurs de ALK de 2e génération dans le cancer bronchique non à petites cellules : revue de la littérature. Bull Cancer. Avril 2015;102(4):381–9.

40. Perez CA, Velez M, Raez LE, Santos ES. Overcoming the resistance to Crizotinib in patients with Non-Small Cell Lung Cancer harboring EML4/ALK translocation. Lung Cancer. Mai 2014;84(2):110–5.

41. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK Inhibitors. N Engl J Med. Octobre 2010;363(18):1734–9.

42. Céritinib. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité le 13 mai 2017]. Disponible le : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf

43. ALECENSA® (alectinib) Proposed Mechanism of Action [Internet]. [cité le 13 mai 2017]. Disponible sur : https://www.alecensa.com/hcp/about-alecensa/moa.html

44. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. Décembre 2014;371(23):2167–77.

45. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. Mars 2017;389(10072):917–29.

46. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Oct 2010;363(18):1693–703

47. ANSM-Point d'information-Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour 11 nouveaux médicaments : retour sur la réunion de mai 2017 du CHMP [Internet]. [cité le 1 juin 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-11-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-mai-2017-du-CHMP-Point-d-Information

48. Shaw A, Peters S, Mok T, Gadgeel S M, Ahn J S, Ou S H et al. Alectinib versus Crizotinib in Treatment-Naive Advanced ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results of the Global Phase III ALEX Study. J Clin Oncol. Juin 2017;35 (suppl; abstr LBA9008)

49. Felip E, Bauer T, Solomon B, Besse B, James L, Clancy J et al. Safety and Efficacy of Lorlatinib (PF-06463922) in Patients with Advanced ALK+ or ROS1+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).Journal of Thoracic Oncology. Janvier 2017;12(1):383-384.

50. Oncible. Guide de ressources. Effets indésirables fréquents des traitements ciblés. 2015 [Internet]. [cité le 20 mai 2017]. Disponible sur: http://www.capho.org/sites/default/files/page-files/2015%20OnCible.pdf

51. Debourdeau P, Stancu A, Debourdeau V, Serin D. Allongement de l'intervalle QT secondaire aux inhibiteurs des tyrosines-kinases. Oncologie. Janvier 2016;18(1):47–54.

52. Institut National Du Cancer. Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib. Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables [Internet]. [cité le 6 juin 2017]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-ALK-crizotinib-ceritinib

53. Cappuzzo F, Moro-Sibilot D, Gautschi O, Boleti E, Felip E, Groen HJM, et al. Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: An expert consensus. Lung Cancer. Février 2015;87(2):89–95.

54. Lecrubier A. Anticancéreux oraux ITKs : attention aux interactions médicamenteuses ! Medscape, aout 2014 [Internet]. [cité le 22 mai 2017]. Disponible sur: http://francais.medscape.com/viewarticle/3600843

55. Van Leeuwen RWF, Peric R, Hussaarts KG, Kienhuis E, IJzerman NS, De Bruijn P, et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of Erlotinib in patients with non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol. Avril 2016;34(12):1309–14.

56. Watanabe H et al. Elevated prothrombin time/International Normalized Ratio after concomitant administration of Erlotinib in patients receiving Warfarin: A report on two cases. Ann Clin Case Rep. 2016 [Internet]. [cité le 3 sept 2017]. Disponible sur: https://anncaserep.com/pdfs_folder/accr-v1-id1210.pdf

57. Chevrier R, Praagh IV, Chollet P, Laurent A, Gaume N, Thivat E. Evaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote. J Pharm Clin. Juin 2011;30(2):83–93.

58. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants. Ann Pharm Fr. Janvier 2012;70(1):15–25.

59. Institut National Du Cancer. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. [cité le 17 juillet 2017]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019

60. Institut National Du Cancer. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine.| [Internet]. [cité le 27 juin 2017].Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine

61. World Health Organization. Regional Office for Europe. Therapeutic patient education : continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases : report of a WHO working group. 1998 [cité le 12 juillet 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/iris/handle/10665/108151

62. Groupement hospitalier Sud – Hospices Civils de Lyon. Oncoral, programme de suivi pluridisciplinaire des patients ambulatoires sous anticancéreux oraux [Internet]. [cité le 12 juillet 2017]. Disponible sur: http://espacecancer.sante-ra.fr/espace-info/Pages/11-2016/005-projet-oncoral-11-2016.aspx

63. Comyn G. Les dossiers européens. L'e-santé : une solution pour les systèmes de santé européens ? Juin 2009 [Internet]. [cité le 12 Juillet 2017] Disponible sur: Lae-santunesolutionpourlessystmesdesanteuropens.pdf

64. DGOS. Plan national de développement de la télé-médecine. Recommandations pour la mise en œuvre d'un projet de télémédecine. Déploiement technique : Urbanisation et infrastructure. Mars 2012 [Internet]. [cité le 29 Juillet 2017]. Disponible sur: http://solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations_mise_en_oeuvre_projet_telemedecine.pdf

65. World Health Organisation, Overwiew. Defining MHealth, mHealth. New horizons for health through mobile technologies, Based on the findings of the second global survey on eHealth, Global Observatory for eHealth series [Internet]. [cité le 12 juillet 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf

66. Bourg M-A, Ninotta A, Feld D, Guarato-Rousset V, Perol D. Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie. Bull Infirm Cancer. Janvier 2010;10(1):14–20.

67. David Pérol, Toutenu P, Lefranc A, Régnier V, Chvetzoff G, Saltel P, et al. L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient. Bull Cancer. Mar 2007;94(3):267–74.

68. Golant M, Altman T, Martin C. Managing cancer side effects to improve quality of life: a cancer psychoeducation program. Cancer Nurs. Février 2003;26(1):37-44.

69. Institut de Cancérologie de l'Ouest. SENTINEL : Impact of the use of a web-application for the detection of lung cancer relapse NCT02361099. [Internet]. [cité le 12 août 2017]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02361099

70. Bash E, Deal AM, Dueck ACMS et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. JAMA. Juin 2017;318(2):197-198

71. Delestras S, Roustit M, Bedouch P, Lehmann A, Baudrant M, Allenet B et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. PLoS One. Fevrier 2013;8(2):e56247

72. L Lembrecht Jørgensen T. Are grade III / IV toxicities the only ones that matter? Spec Symp ESMO 2017.

73. Institut National Du Cancer. Quelques chiffres - Cancer du poumon [Internet]. [cité le 4 juin 2017]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quelques-chiffres

74. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). Bull Cancer [Internet]. Août 2017; 104(9):727-734

75. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

76. McKee M, Frei BL, Garcia A, Fike D, Soefje SA. Impact of clinical pharmacy services on patients in an outpatient chemotherapy academic clinic. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. Dec 2011;17(4):387–94.

77. Valérie DOBREMEZ. Analyse de situation et évaluation de la faisabilité d'un programme éducatif individuel, auprès de patients sous thérapie anticancéreuse par voie orale. Thèse pour l'obtention du titre de Docteur en pharmacie. 2013.

78. IPC Connect, une application mobile pour renforcer le lien entre les patients et l'hôpital: Institut Paoli-Calmettes [Internet]. [cité le 23 sept 2017]. Disponible sur: http://www.institutpaolicalmettes.fr/en/research/news/news/archive/2017/july/article/ipc-connect-une-application-mobile-pour-renforcer-le-lien-entre-les-patients-et-lhopital/

ANNEXES

Annexe 1

Lettre d'information au patient

Madame, Monsieur,

Le Dr ……, votre médecin oncologue référent, vous propose de participer à une étude intitulée :

Mise en place d'un suivi par visioconférence,
pour des patients traités par thérapie ciblée per os dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et coordination avec les professionnels de proximité.

De quoi s'agit-il ?
Il s'agit de savoir si l'accompagnement par visioconférence et la coordination avec les professionnels de santé de ville sont :
1. techniquement faisable,
2. satisfaisant pour vous grâce à un questionnaire à compléter remis par la suite.

Quand allez-vous être contacté ?
Une infirmière ou un pharmacien du CHU de Grenoble vous contactera par téléphone dans les 72 heures après la consultation médicale afin d'organiser avec vous les rendez-vous.

A quelle fréquence vont avoir lieu les visioconférences ?
Si vous êtes d'accord, nous vous proposerons :
- le 1° entretien de 45 minutes maximum dans les 10 jours suivant le début de votre traitement,
- le 2° entretien de 20 minutes maximum 20 jours après,
- le 3° entretien de 20 minutes maximum 2 mois après.

Consultation médicale	Début du traitement	Appel téléphonique	1° visio 45 minutes	2° visio 20 minutes	3 °visio 20 minutes	Questionnaire à compléter
J0	J1	J3	J10	J20	J56	J84

Comment ?
Grace à la connexion internet dont vous disposez et de votre équipement informatique.
Le formulaire explicatif pour vous connecter à l'application de visioconférence vous sera transmis.
Un proche ou /et un professionnel de santé peut aussi être présent si vous le souhaitez.

Pourquoi ?
Savoir si cette méthode innovante, en collaboration avec votre médecin oncologue référent, peut nous permettre :
1. d'accompagner plus de patients traités par thérapie orale sans augmenter la fréquence de vos déplacements au CHU.
2. de transmettre une meilleure information des professionnels de santé extérieurs au CHU : médecin traitant, pharmacien de ville, l'infirmière libérale… par l'envoi d'un courrier explicatif faisant suite à l'entretien.

Les données enregistrées pour cette étude pourront faire l'objet d'un traitement informatisé, soumis à la loi « informatique et liberté » du 6/01/1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6/08 /2004 relative à la protection des personnes à l'égard des données à caractère personnel. Ceci permettra d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif. Ces données seront identifiées par un numéro de code qui permet de conserver l'anonymat.

Consentement du patient

Complétez :

NOM :
Prénom :
Date de naissance : ____/____/19__
Numéro de téléphone : ____ / ____ / ____ / ____ / ____

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude de faisabilité. Je note que j'ai le droit de retirer mon consentement à tout moment.

Date : Signature du patient : Signature du médecin :

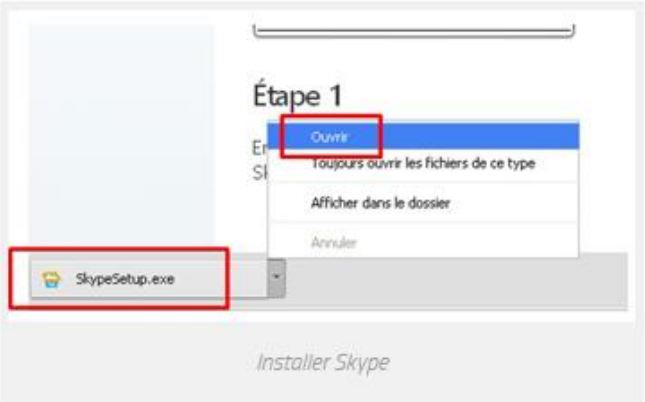
Si vous n'acceptez pas, pourquoi ?

☐ Absence de connexion internet
☐ Processus trop complexe
☐ Autre, détaillez :

Comment se connecter à la visioconférence

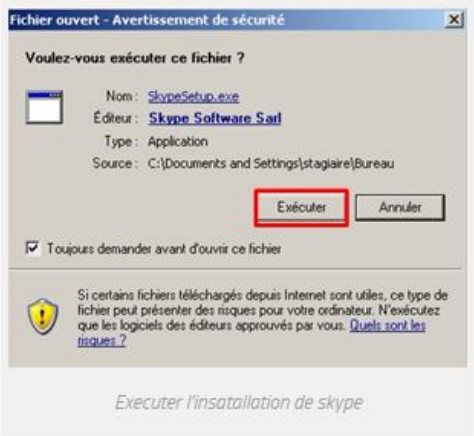
1) *Télécharger Skype*
Pour commencer, vérifiez que vous disposez des bons outils : **une webcam, un micro** (directement intégrés à l'ordinateur le plus souvent) et **une connexion à internet**. Skype est téléchargeable en version française sur : http://www.skype.com/fr/

Cliquez sur **télécharger Skype** puis effectuez un clic **droit sur SkypeSetup.exe** et enfin sur **ouvrir.**



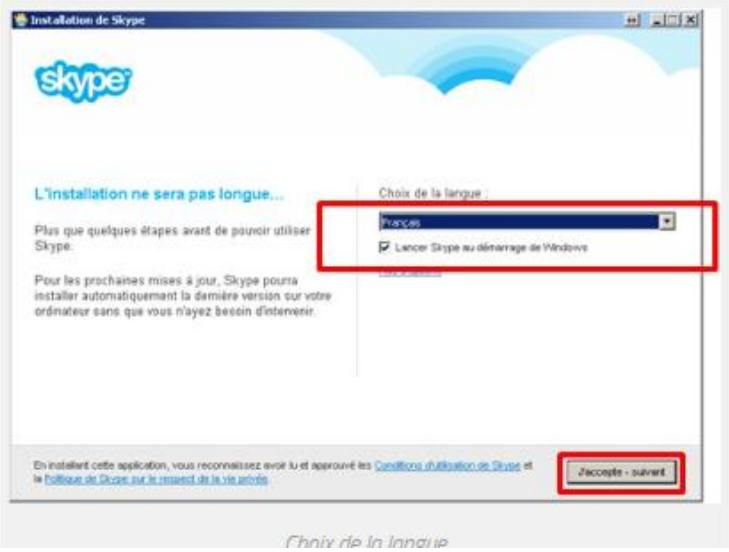
Installer Skype

Le téléchargement est terminé. Cliquez sur **exécuter.**



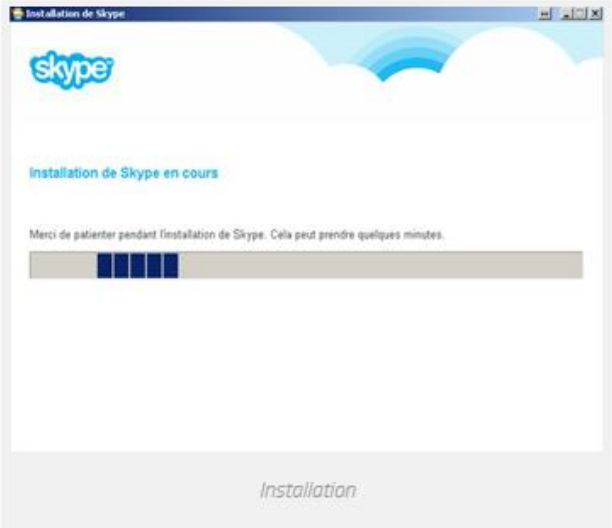
Executer l'insatallation de skype

Suivez les étapes d'installation du logiciel :
-choix de la langue.



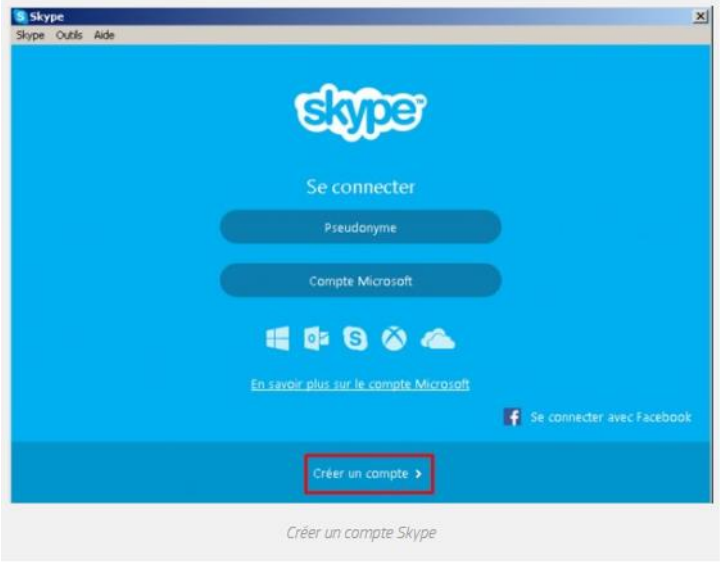
Choix de la langue

Décocher les choix de page d'accueil et moteur de recherche



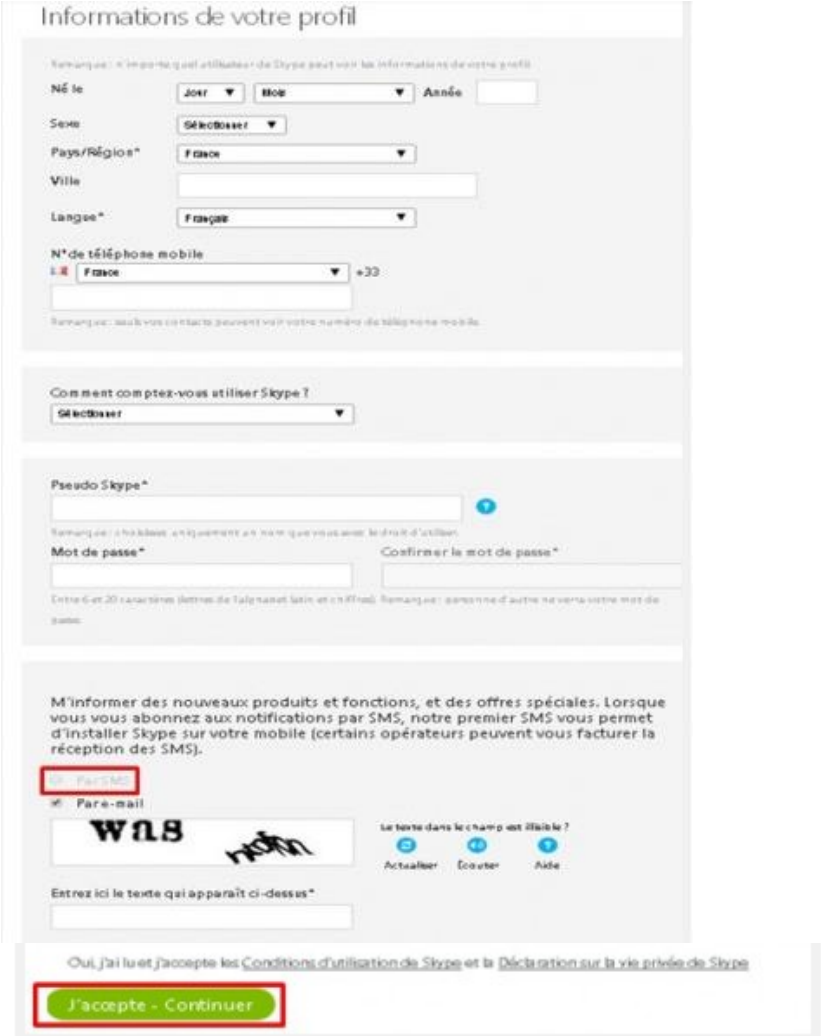
Installation

2) *Créer **un** compte Skype*



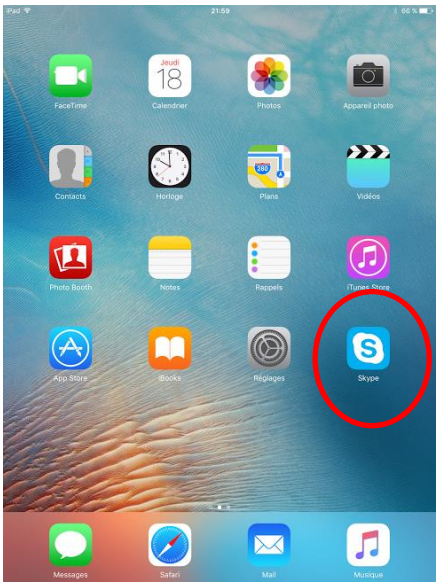
Créer un compte Skype

Renseignez les champs obligatoires.



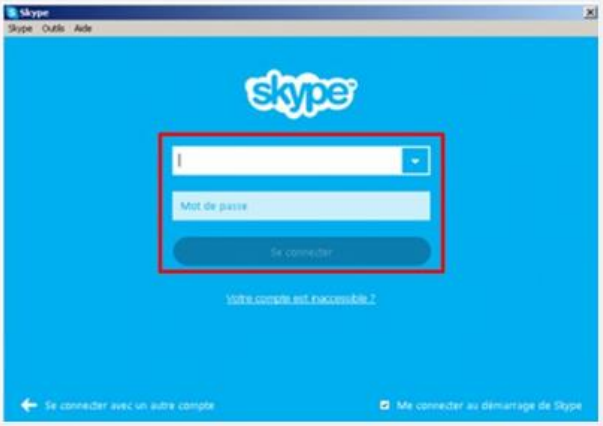
Remplissez les informations demandées. **Pensez bien à décocher la case « Par SMS » et « par email » si vous** ne **voulez pas être informé des offres spéciales.**

A présent, revenez sur le bureau de l'ordinateur pour retrouver le programme Skype.



Double cliquez pour ouvrir le programme et saisissez vos **Pseudonyme** et **mot de passe** puis cliquez sur **se connecter.**

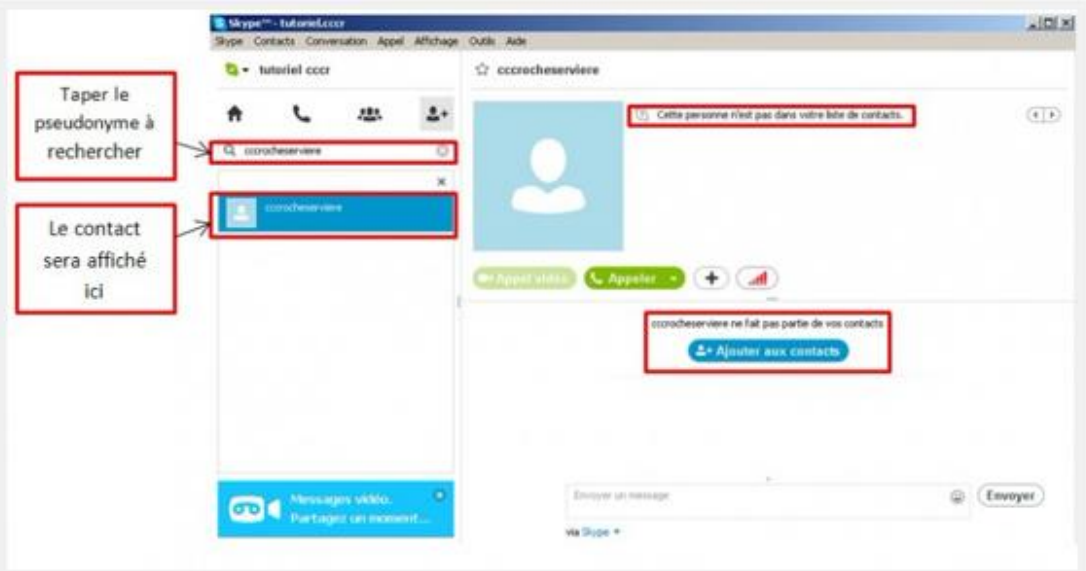
Ouvrir Skype



Entrez le pseudonyme et le mot de passe

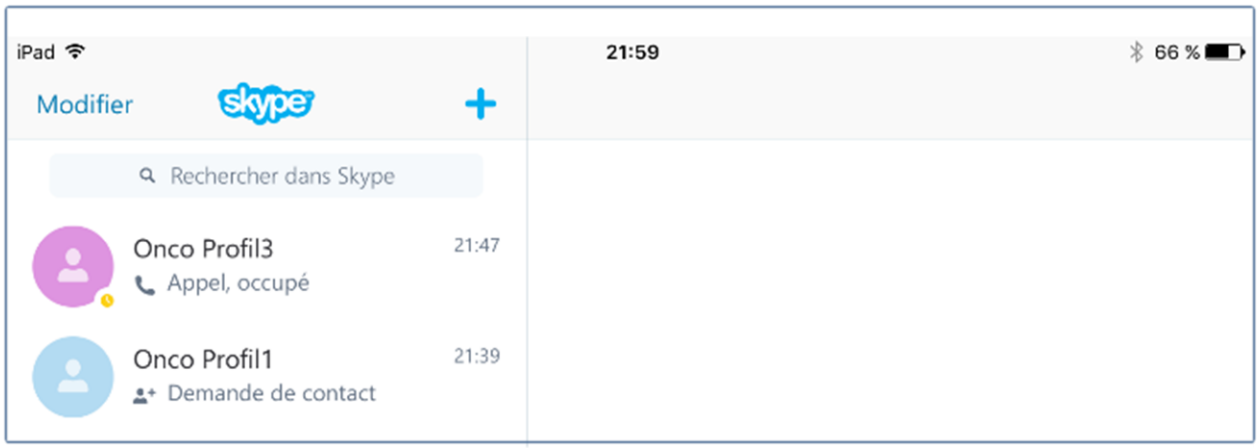
Vous pouvez paramétrer Skype si vous le souhaitez en testant le son et la caméra et en mettant une photo de profil sinon cliquez sur continuer.

3) Chercher un contact

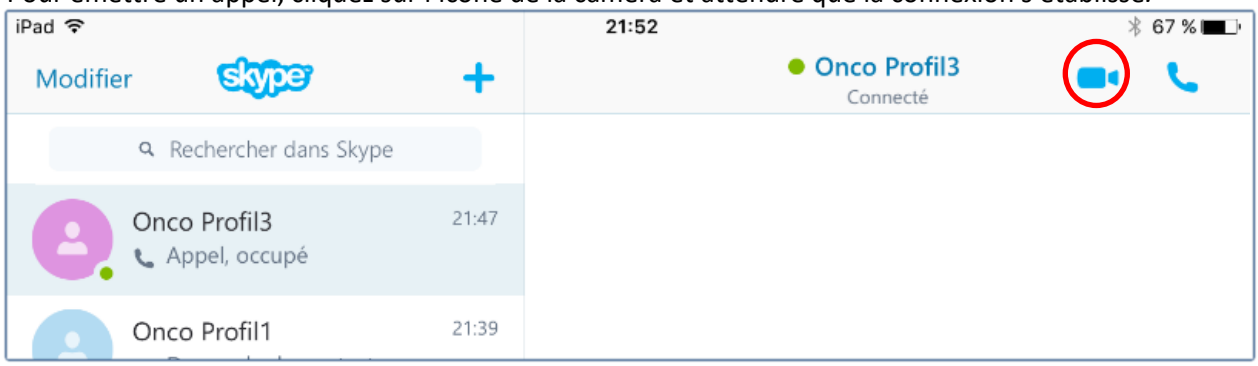


Taper dans la barre de recherche le contact à trouver

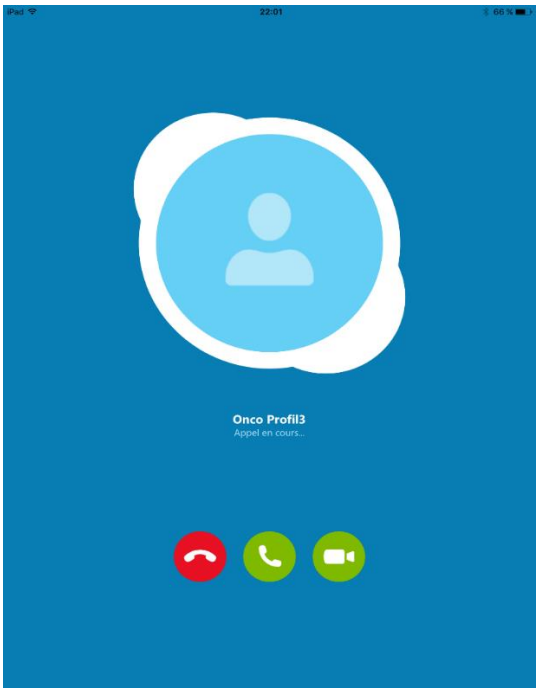
Sélectionner le bon contact : Onco Profil3 sur la gauche de l'écran au niveau de la loupe.



Pour émettre un appel, cliquez sur l'icône de la caméra et attendre que la connexion s'établisse.



Pour accepter un appel, cliquez sur la caméra sur fond vert et pour raccrocher et mettre fin à la visioconférence, cliquez sur le combiné sur fond rouge.



Vous êtes prêt pour les entretiens par visioconférence.

Annexe 2 : exemple d'une fiche médicament patient du réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes

Contacts
(Médecin, Pharmacien, ...)

Notes personnelles

Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes
Ensemble, améliorons la qualité de vie du patient

FICHE D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS
« PATIENT »

Erlotinib TARCEVA®

Erlotinib TARCEVA® – réseau Espace Santé Cancer – version validée 10/12/2012- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2013 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

1

Présentation et conditions de prescription

- Boîte de 30 comprimés dosés à 25, 100, 150 mg.
- Conservation à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité, de la lumière et tenir hors de portée des enfants.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible exclusivement dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament

- L'administration se fait en une prise par jour, au même moment tous les jours, de préférence à distance des repas.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Laisser le comprimé dans son emballage jusqu'au moment de la prise.
- Ne pas écraser ou mâcher les comprimés.
- Si vous avez oublié de prendre vos comprimés, prenez la dose habituellement prescrite (sans doubler celle-ci) le jour suivant. Notez l'oubli dans le carnet de suivi.
- En cas de vomissements, ne reprenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la suivante. Notez l'incident dans le carnet de suivi.
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez vous en rapport avec votre médecin oncologue référent. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement et le reprendra à dose adaptée.

Alerte

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Evitez le jus de pamplemousse et le millepertuis.

Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Fréquents		
Eruption cutanée, acné, démangeaisons, assèchement (peut être prédictif de l'efficacité du traitement)	Utiliser un savon doux. Appliquer souvent une crème hydratante sur vos mains et sur vos pieds	Contacter votre médecin si besoin.
Ongles fragilisés	Eviter l'exposition au soleil et à la chaleur ainsi que toute irritation des mains (jardinage, bricolage, bijoux serrés)	
Nausées / vomissements	Boire beaucoup. Prendre les anti-émétiques prescrits	Contacter votre médecin si besoin
Diarrhée	Eviter les aliments trop chauds, épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons…).	Prendre des anti-diarrhéiques si 1 à 2 selles liquides par jour. Alerter le médecin si diarrhée importante : plus de 2 à 4 selles par jour.
Dyspnée, toux	Eviter le contact avec les personnes malades.	Contacter votre médecin en cas d'apparition d'une toux
Modification de la chevelure	Apparition sur le long terme.	

Erlotinib TARCEVA® – réseau Espace Santé Cancer – version validée 10/12/2012- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2013 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

Annexe 3

FICHE DE SUIVI LIEN VILLE HOPITAL

Centre hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
Hôpital Nord, 38043 Grenoble cdx 9

Grenoble, le 04/04/2017

Dr. Dominique CHARLETY
Pharmacien clinicien en Onco-Hématologie

Mme Sandra COULOUVRAT
Infirmière Attachée de Recherche Clinique en Pneumologie

Mme Karen GEORGE
Interne en pharmacie hospitalière

Madame, Monsieur et chère consœur, cher confrère,

Votre patient(e), , née le , est suivi(e) au CHU de Grenoble pour la prise en charge de son adénocarcinome pulmonaire.

Dans ce cadre, elle recoit une thérapie ciblée par voie orale : . Ce médicament présente des particularités concernant les modalités de prise et de nombreuses interactions médicamenteuses.

Vous trouverez donc ci-joint la fiche médicament rappelant les modalités de prise, donnant quelques informations concernant la gestion des principaux effets indésirables et listant les différents médicaments pouvant présenter des interactions médicamenteuses avec la thérapie orale prescrite. Une fiche adaptée du même type a été remise à la patiente.

La patiente a accepté d'être suivie au sein de notre projet qui consiste à réaliser des entretiens thérapeutiques par visioconférence régulièrement après chaque consultation avec son oncologue thoracique.

Nous nous tenons à votre disposition pour tout complément d'information, vous remerciant de votre confiance.

En espérant que ces informations vous seront utiles pour la suite de prise en charge de votre patiente, veuillez agréer Monsieur, Madame, nos respectueuses salutations.

Bien confraternellement,

Karen GEORGE
Interne en pharmacie hospitalière

Annexe 4 : exemple d'une fiche médicament professionnelle du réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes

Contacts
(Médecin, Pharmacien, ...)

Notes personnelles

Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes

OMéDIT Rhône-Alpes
Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques

FICHE D'INFORMATION
SUR LES MEDICAMENTS
« PROFESSIONNELS DE SANTE »

Erlotinib TARCEVA®

Erlotinib TARCEVA® – réseau Espace Santé Cancer – version validée 10/12/2012, actualisée 07/2017- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2012-2017 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

1

Type de produit, indications et conditions de prescription

- L'erlotinib est une thérapie ciblée, inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (EGFR).
- Indications 2017 :
  - ✓ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique à EGFR muté :
    - En 1ère ligne de traitement et après échec d'au moins une ligne de traitement
    - En monothérapie de maintenance en cas de maladie stable après une 1ère ligne de chimiothérapie *(Indication non remboursée)*
  - ✓ Cancer du pancréas métastatique en association à la gemcitabine *(indication non remboursée)*.
- Posologie usuelle :
  - CBNPC : 150 mg en une prise par jour.
  - Cancer du pancréas : 100 mg en une prise par jour.
- Dosages disponibles : Comprimés à 25 mg, 100 mg et 150 mg.
- Modalités de prise : L'erlotinib doit être avalé entier (ni écrasé, ni mâché) avec un verre d'eau, au moins 1h avant ou 2h après un repas, de préférence à la même heure.
- Conditions de prescription et de délivrance :
  - ▪Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie ou hématologie.
  - ▪Dispensation exclusivement dans les pharmacies de ville.

Conseils généraux

- Ne pas déconditionner, ni stocker dans un pilulier les comprimés.
- En cas d'oubli d'une prise, prendre la dose suivante sans augmenter la dose. Noter l'oubli.
- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la suivante. Notez l'incident.

Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement (risque potentiel pour le nourrisson)
- Interactions avec les médicaments substrats/inducteurs/inhibiteurs du CYP 3A4

Le tabac diminue les concentrations plasmatiques. Inciter les fumeurs à arrêter de fumer.

Gestion des principaux effets indésirables

Ne pas modifier le traitement anticancéreux sans l'avis du médecin prescripteur.
Si les effets indésirables sont difficilement contrôlés, prendre contact avec le médecin prescripteur, qui pourra adapter le traitement anticancéreux.

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
Fréquents		
Eruption cutanée, acné, démangeaisons, assèchement **Prédictif de l'efficacité (avant 4-8 semaines)** **Paronychies**	Eviter l'exposition au soleil et utilisation d'une protection solaire adaptée. Utiliser un savon doux et une crème émolliente. Possibilité d'une prévention des surinfections par antibiothérapie Diminution sévérité toxicité cutanée par administration doxycycline.	Alerter le médecin prescripteur qui décidera ou non de la modification du traitement. Démangeaisons peuvent être traitées par antihistaminique oral et/ou dermocorticoïdes.
Diarrhée	Eviter les aliments épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons…)	Réévaluer les traitements anti-diarrhéiques
Nausées / vomissements	Eviter les aliments épicés et frits. Eviter le café, le lait, l'alcool. Boire beaucoup d'eau (thé, tisanes, bouillons…)	Réévaluer les traitements et/ou antiémétiques.
Dyspnée, toux	Bilan pulmonaire Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	En cas de majoration rechercher pneumopathie interstitielle et contacter le médecin prescripteur.
Moins fréquents		
Toxicité neurologique : fatigue, céphalées	-Conserver une activité physique modérée (marche 30 min) est recommandée.	Prudence en cas de conduite de véhicule.

Pour plus d'information, consulter le RCP du médicament

Erlotinib TARCEVA® – réseau Espace Santé Cancer – version validée 10/12/2012, actualisée 07/2017- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2012-2017 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

Annexe 5 : Fiche de recueil des données

Numéro du patient :	Médecin référent :
Nom : Prénom :	Date : Visio :
Date de naissance : Âge :	Durée de l'entretien :
Thérapie ciblée : Posologie :	
Heures de prise :	
Heures des repas :	Difficultés techniques, si oui préciser :
Respect des modalités d'administration :	
Traitement habituel : Horaires de prise :	Autres pathologies :
Médecines complémentaires :	Automédication :
Déclaration pharmacovigilance :	Hospitalisation :
Intervention pharmaceutique :	

Numéro de patient : _ _ _

Toxicités cutanéo-muqueuses	**Xérose.** **Sécheresse cutanée.**	**Rash acnéiforme.**	**Striures unguéales.** **Perte d'ongle.** **Périonyxis.**	**Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.** **Fissures.**
Prévention	Utiliser un pain/gel douche surgras sans savon et un shampooing doux pour usage fréquent. Faire sa toilette à l'eau tiède, se sécher en tapotant. Hydrater la peau avec un émollient au moins une fois par jour. Insister sur le visage, le torse, le dos, les mains et les pieds.	Utiliser des produits hypoallergéniques non comédogènes. Ne pas percer les boutons, ils disparaîtront sans laisser de marque. Possibilité d'appliquer un fond de teint/stick correcteur.	Mettre des gants pour faire la vaisselle, le jardinage... Penser aux gants en coton sous la première paire de gants. Porter des chaussures ouvertes ou larges. Porter des vêtements amples en fibres naturelles.	Appliquer un écran solaire (50+) de préférence minéral, avant chaque exposition, le renouveler régulièrement. Porter des lunettes solaires, un chapeau, une casquette, préférer des manches et jambes longues.
Grade 1	< 10% de la surface corporelle. Sans érythème ni prurit. □	< 10% de la surface corporelle. □	Décoloration, pitting, cannelures Séparation du lit et de la plaque de l'ongle ou chute de l'ongle asymptomatique. Œdème ou érythème du repli cutané de l'ongle, rupture de la cuticule. □	Modifications légères de la peau ou dermatite légère. Sans douleur. □
CAT			Se protège et met des gants. Conseils : bains d'antiseptique	
Grade 2	10 - 30% de la surface corporelle. Erythème ou un prurit. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	< 50 % de la surface corporelle. Prurit, sensibilité cutanée, endolorissement. Impact psychosocial. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □	Séparation du lit et de la plaque de l'ongle ou chute de l'ongle symptomatique. Œdème ou érythème douloureux du repli cutané de l'ongle. Associé à un écoulement ou à la séparation des couches de la plaque unguéale. Nécessitant un traitement local ou oral. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □	Modifications cutanées. Douleur. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □
CAT				
Grade 3et +	> 30% de la surface corporelle. Erythème ou un prurit. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □	> 50 % de la surface corporelle. Prurit, sensibilité cutanée, endolorissement, desquamation. Surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □	Nécessitant une chirurgie ou une antibiothérapie IV. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □	Modifications cutanées sévères. Douleur. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □
CAT	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.

Numéro de patient : _ _ _

Toxicités digestives	**Perte d'appétit.** **Nausées.** **Vomissements.**	**Diarrhée.**	**Constipation.**	**Mucite.**
Prévention	Prendre rigoureusement les traitements prescrits par votre médecin. Essayer de boire 1.5L d'eau par jour : eau gazeuse, eau aromatisée, sodas, tisanes. Boire en dehord des repas. Fractionner les repas et instaurer des collations. Privilégier les aliments froids ou tièdes, légers et faciles à digérer. Manger lentement et ne pas s'allonger tout de suite après un repas. Privilégier les aliments riches en calories : produits laitiers entiers, beurre, crème, yaourts, fromages, glaces, confitures, miel. Demander les conseils d'une diététicienne.	Prendre rigoureusement les traitements prescrits par votre médecin. Boire au moins 2l d'eau par jour. Privilégier les bouillons, les potages. Préférer les aliments pauvres en fibres : riz, pâtes, pommes vapeur, carottes, bananes, coings, biscottes.	Prendre rigoureusement les traitements prescrits par votre médecin. Préférer les aliments riches en fibres : crudités, fruits crus, cerises, pruneaux, pain complet. Faire un peu d'exercice régulièrement afin de favoriser votre transit.	Avoir une hygiène buccodentaire rigoureuse et délicate. Utiliser une brosse à dents très souple et faites un brossage délicat. Faire des bains de bouche après chaque repas avec du Bicarbonate de Sodium. Préférer les aliments mous, faciles à mâcher et avaler. Eviter les aliments irritants : citron, noix, gruyère, et salés, épicés, chauds.
Grade 1	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires. 1 - 2 épisodes par jour. ☐	+ ≤ 4 selles par jour par rapport à l'état initial. ☐	Symptômes occasionnels ou intermittents. Recours occasionnels à des émollients fécaux, laxatifs. Adaptations diététiques ou lavements. ☐	Asymptomatique ou symptômes légers. Ne nécessitant aucun traitement. ☐
CAT				
Grade 2	Diminution des prises alimentaires. Absence de perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition. 3 - 5 épisodes par jour. ☐	+ 4 - 6 selles par jour par rapport à l'état initial. ☐	Symptômes persistants. Utilisation régulière de laxatifs ou de lavements. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. ☐	Douleur modérée. Pas de modification de la prise alimentaire. Nécessitant une modification diététique. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. ☐
CAT				
Grade 3et+	Apport calorique oral et hydrique insuffisants. ≥ 6 épisodes par jour. Nécessité de mise en place d'une nutrition entérale par SNG ou parentérale, Hospitalisation. ☐	+ ≥ 7 selles par jour par rapport à l'état initial. Incontinence. Hospitalisation requise. ☐	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. ☐	Douleur sévère. Interférant avec la prise alimentaire orale. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. ☐
CAT	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.

Numéro de patient : _ _ _

Toxicités oculaires	**Troubles de la vision**	**Conjonctivite. Kératite. Uvéite.**	**Sécheresse oculaire.**	**Hypertrichose.**
Grade 1		Asymptomatique ou symptômes légers. Ne nécessitant aucun traitement. ☐	Asymptomatique. Diagnostic à l'examen clinique uniquement. Symptômes légers soulagés par le traitement par lubrifiants. ☐	Augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la densité des poils que le patient peut masquer par un rasage ou une épilation périodique ou ne nécessitant pas d'intervention. ☐
CAT				
Grade 2	Gène oculaire, phophène	Symptomatique. Nécessitant un traitement topique (antibiotiques). Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. ☐	Symptomatique. Nécessitant un traitement par plusieurs produits. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. ☐	Augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la densité des poils au niveau des zones exposées du corps (visage, +/- bras) qui requiert un rasage fréquent ou une épilation. Associée à un impact psychosocial ☐
CAT				
Grade 3 et +	Diminution de l'acuité visuelle	Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. ☐	Diminution de l'acuité visuelle (< 5/10). Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. ☐	
CAT		Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	

Numéro de patient : _ _ _

Toxicités pulmonaires. Toxicités cardiaques.	**Toux.**	**Dyspnée.**	**Affections pulmonaires interstitielles.**	**Bradycardie.**
Grade 1	Symptômes légers. Ne nécessitant aucun traitement. □	Essoufflement lors d'un effort modéré. □		Symptômes légers. Ne nécessitant aucun traitement. □
CAT				
Grade 2	Symptômes modérés. Nécessitant un traitement médical. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □	Essoufflement lors d'un effort minime. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □		Symptômes modérés. Nécessitant un traitement médical. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □
CAT				
Grade 3 et +	Symptômes sévères. Nécessitant un traitement médical. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □	Essoufflement au repos. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □	Pneumopathie interstitielle : toux, paroxystique non productive, fatigante. Dyspnée, croissante, invalidante, douleurs thoraciques, fièvre. □	Symptômes sévères. Nécessitant un traitement médical. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □
CAT	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.	Prévenir le médecin référent.

Numéro de patient : _ _ _

Toxicités biologiques.	**Toxicités hématologiques.**	**Toxicités hépatiques.**	**Toxicités rénales.**
Prévention		Eviter l'utilisation de paracétamol.	Bien boire. Éviter les abus d'alcool. Eviter l'utilisation de médicaments vendus sans ordonnance, comme l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène.
Grade 1	PNN < LIN - 1,5 x 10e9 /L. Hb < LIN - 100 g/L. □	ALAT > LSN - 3,0 x LSN. ASAT > LSN - 3,0 x LSN. Bilirubinémie > LSN - 1,5 x LSN. □	Créatinine > LSN - 1,5 x LSN. Kaliémie < LIN - 3,0 mmol/L, asymptomatique. □
CAT			
Grade 2	PNN < 1,5 - 1,0 x 10e9 /L. Hb < 100 - 80g/L. □	ALAT > 3,0 - 5,0 x LSN, asymptomatique. ou > 3 x LSN, symptomatique. ASAT > 3,0 - 5,0 x LSN, asymptomatique. ou > 3 x LSN symptomatique. Bilirubinémie > 1,5 - 3,0 x LSN. □	Créatinine > 1,5 - 3,0 x LSN. Kaliémie < LIN - 3,0 mmol/L, symptomatique et nécessitant un traitement. □
CAT			
Grade 3 et +	PNN < 1,0 - 0,5 x 10e9 /L. Hb < 80 - 65 g/L, transfusion indiquée. □	ALAT > 5,0 - 20,0 x LSN. ou > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines. ASAT > 5,0 - 20,0 x LSN. ou > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines. Bilirubinémie > 3,0 - 10,0 x LSN. □	Créatinine > 3,0 - 6,0 x LSN. Kaliémie < 3,0 - 2,5 mmol/L requérant une hospitalisation. □
CAT			

Numéro de patient : _ _ _

Toxicités générales. Toxicités neurologiques.	**Fatigue.**	**Fièvre.**	**Neuropathie motrice périphérique. Neuropathie périphérique sensitive. Paresthésie.**
Prévention	Fixer des priorités journalières. Garder des activités plaisir et déléguer. Prévoir moments de repos mais aussi activité journalière (marche même si courte durée).		
Grade 1	Fatigue cédant avec le repos. □	38,0 - 39,0 °C. □	Asymptomatique, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant aucun traitement. Asymptomatique, perte des réflexes tendineux profonds ou paresthésie □.
CAT			
Grade 2	Fatigue ne cédant pas avec le repos. Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □	> 39,0 - 40,0 °C. □	Symptômes modérés, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. □
CAT			
Grade 3 et +	Fatigue ne cédant pas avec le repos. Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. □	> 40,0 °C. □	Symptômes sévères, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne, dispositif d'aide requis. □
CAT			

Source : CTCAE v4.03 – Juin 2010

Annexe 6

CHU GRENOBLE ALPES	**Questionnaire de satisfaction pour le patient**

Vous êtes traité par thérapie ciblée per os et vous avez été inclus dans un projet d'accompagnement par visioconférence.

Nous souhaiterions connaitre votre degré de satisfaction quant à la forme et au contenu des entretiens d'une part et quant à votre traitement médicamenteux d'autre part.

Concernant les entretiens par visioconférence :

Etes-vous satisfait du moyen de communication utilisé pour ces entretiens ?
□ Très satisfait □ Satisfait □ Ni satisfait ni mécontent □ Mécontent □ Très mécontent

Pourquoi ?

Avez-vous trouvé Skype® facile d'utilisation :
□ Oui □ Non

Avez-vous trouvé les entretiens par visioconférence préférables à un entretien nécessitant un déplacement sur l'hôpital ?
□ Oui □ Non

Pourquoi ?

Le nombre total d'entretiens que vous avez eu vous parait-il suffisant ?
□ Oui □ Non

Pourquoi ?

La fréquence des entretiens vous convient-elle ?
□ Oui □ Non

Pourquoi ?

Ce suivi par visioconférence vous a permis de :

-comprendre l'objectif du traitement : □ Pas du tout □ Un peu □ Modérément □ Beaucoup

-définir à quel moment prendre ce traitement : □ Pas du tout □ Un peu □ Modérément □ Beaucoup

-définir comment prendre ce traitement : □ Pas du tout □ Un peu □ Modérément □ Beaucoup

-reconnaitre les effets indésirables liés au traitement : □ Pas du tout □ Un peu □ Modérément □ Beaucoup

-connaitre la conduite à tenir par rapport aux effets indésirables : □ Pas du tout □ Un peu □ Modérément □ Beaucoup

-avoir une réponse adaptée à vos questions : □ Pas du tout □ Un peu □ Modérément □ Beaucoup

Concernant votre traitement par thérapie ciblée par voie orale :

Questionnaire SATMED Q®

Merci pour votre collaboration

Annexe 7

Institut thématique Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION SUR LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Questionnaire SATMED-Q®

Nous souhaiterions connaître votre **degré de satisfaction quant au traitement médicamenteux** que vous prenez actuellement. Dans l'hypothèse où vous seriez traité(e) pour plusieurs maladies, veuillez indiquer ci-après l'une de ces maladies et répondez à ce questionnaire en faisant référence uniquement au traitement médicamenteux que vous prenez pour traiter cette maladie-là.

Le traitement médicamenteux que vous prenez actuellement concerne la maladie suivante :

.....

Ce questionnaire comprend 2 pages. Pour chaque question, **cochez** le numéro qui reflète le mieux votre opinion, sachant qu'il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. Si vous hésitez concernant l'une des réponses, sélectionnez celle qui vous semble la mieux adaptée à votre cas.

- Avez-vous ressenti un quelconque **effet indésirable** lié au traitement médicamenteux ?

⓪ Non, aucun ① Oui, au moins un

Lequel/lesquels : _____

_____

- Les questions suivantes portent sur les **effets indésirables** liés au traitement médicamenteux :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré -ment	Assez	Oui, beaucoup
1. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes capacités physiques	⓪	①	②	③	④
2. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes activités de loisir et de temps libre	⓪	①	②	③	④
3. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes tâches quotidiennes	⓪	①	②	③	④

- Les questions suivantes portent sur l'**efficacité du traitement médicamenteux**, c'est-à-dire sa capacité à traiter votre maladie et à soulager vos symptômes :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré -ment	Assez	Oui, beaucoup
4. Le traitement que je prends actuellement soulage mes symptômes	⓪	①	②	③	④
5. Le traitement commence à faire effet après une durée que j'estime satisfaisante	⓪	①	②	③	④
6. Je me sens mieux maintenant qu'avant de commencer le traitement	⓪	①	②	③	④

D'après Ruiz M, et al. Value Health 2008;11:913-926.

SATMED-Q © Miguel A. Ruiz, 2008. Tous droits réservés.

- Les questions suivantes portent sur les **aspects pratiques du traitement médicamenteux** et sur sa facilité d'administration :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré -ment	Assez	Oui, beaucoup
7. Mon traitement est pratique à prendre	⓪	①	②	③	④
8. Mon traitement est dans l'ensemble facile à prendre/ utiliser sous sa forme actuelle (goût, taille, etc.)	⓪	①	②	③	④
9. Les horaires de prise sont pratiques	⓪	①	②	③	④

- Les questions suivantes portent sur les **effets du traitement médicamenteux** sur votre quotidien :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré -ment	Assez	Oui, beaucoup
10. Le traitement que je prends actuellement facilite mes activités de loisir et de temps libre	⓪	①	②	③	④
11. Mon traitement facilite ma toilette	⓪	①	②	③	④
12. Mon traitement facilite mes tâches quotidiennes	⓪	①	②	③	④

- Les questions suivantes concernent le **suivi médical** de votre maladie :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré -ment	Assez	Oui, beaucoup
13. Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a fourni des informations détaillées sur ma maladie	⓪	①	②	③	④
14. Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie	⓪	①	②	③	④

- Pour finir, voici quelques questions concernant votre **opinion générale** sur ce traitement médicamenteux et sur votre état de santé :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré -ment	Assez	Oui, beaucoup
15. J'ai l'intention de poursuivre ce traitement	⓪	①	②	③	④
16. Je me sens bien avec ce traitement	⓪	①	②	③	④
17. Je suis globalement satisfait(e) de ce traitement	⓪	①	②	③	④

Selon vous, ce questionnaire est-il clair et facile à remplir ?

☐Non, pas du tout ☐Un peu ☐Modérément ☐Assez ☐ Oui, tout à fait

Nous vous remercions de votre collaboration

D'après Ruiz M, et al. Value Health 2008;11:913-926.

SATMED-Q © Miguel A. Ruiz, 2008. Tous droits réservés.

Annexe 8

CHU GRENOBLE ALPES	SUIVI DU LIEN VILLE HOPITAL Questionnaire de satisfaction

Grenoble, le

Madame, Monsieur et chère consœur, cher confrère

Votre patient(e) , né(e) le a été traité(e) par une thérapie ciblée anti cancéreuse per os :

Il/Elle a accepté de participer à un projet d'accompagnement thérapeutique au moyen de séances par visioconférence. Dans le cadre de ce projet, et pour renforcer le lien ville-hôpital, les pharmaciens d'officine ont été sollicités par l'équipe pharmaceutique hospitalière.

Afin d'évaluer cette démarche, nous souhaiterions recueillir votre avis au moyen du questionnaire de satisfaction ci-dessous.

En vous remerciant d'avance pour votre collaboration.

Karen GEORGE (interne en pharmacie)

1. **La démarche collaborative « ville-hôpital » dans le contexte des thérapies ciblées anti cancéreuses per os** :

Vous parait-elle nécessaire ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt nécessaire NON, peu nécessaire NON, pas du tout

Vous paraît-elle satisfaisante d'une manière générale ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt satisfaisante NON, peu satisfaisante NON, pas du tout

Vous paraît-elle satisfaisante dans le cadre de ce projet?
OUI, tout à fait OUI, plutôt satisfaisante NON, peu satisfaisante NON, pas du tout

2. **Les informations sous forme de fiche que vous avez reçues sur <u>les traitements</u> :**

Vous paraissent-elles nécessaires ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt nécessaire NON, peu nécessaire NON, pas du tout

Vous paraissent-elles adaptées (format, contenu…) ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt adaptées NON, peu adaptées NON, pas du tout

Vous paraissent-elles suffisantes ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt suffisantes NON, pas assez suffisantes NON, pas du tout

Que faites-vous de ces fiches d'informations sur le médicament ?
Diffusion à l'équipe
Archivage dans un dossier patient
Documents non conservés
Autre ……

3. **Les informations que vous avez reçues sur <u>le suivi du patient</u> (modification de traitement, de posologie, arrêt du traitement) :**

Vous paraissent-elles nécessaires ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt nécessaire NON, peu nécessaires NON, pas du tout

Vous paraissent-elles suffisantes ?
OUI, tout à fait OUI, plutôt suffisantes NON, pas assez suffisantes NON, pas du tout

4. **Les moyens de communications utilisés (téléphone et mail) vous paraissent-ils adaptés ?**
   OUI, tout à fait OUI, plutôt adaptés NON, peu adaptés NON, pas du tout

Que pensez-vous de la sécurisation des échanges de données concernant le patient ?
suffisante insuffisante

Avez-vous, à la pharmacie, des solutions alternatives pour échanger de manière sécurisée ?

5. **Avez-vous rencontré des difficultés quant à l'approvisionnement et à l'organisation de la dispensation ?** OUI NON

6. **Globalement quel est votre niveau de satisfaction** :
OUI, tout à fait OUI, plutôt satisfait NON, peu satisfait NON, pas du tout

7. **Avez-vous des remarques particulières (informations manquantes, point d'amélioration…) ?**

Annexe 9 : Tableau d'analyse des interactions médicamenteuses entre le crizotinib et les traitements du patient 3.

Interactions entre le crizotinib et … **(Reference : Vidal/Thériaque/Thésaurus de l'ANSM/SUPERCYP)**									
Médicaments	**Utilisation**			**Interactions avec Crizotinib**				**Alternatives**	**Commentaires**
	Souvent	De temps en temps	Rare	Majeure	Modérée	Mineure	Pas d'interaction		
ANTALGIQUES									
Paracétamol (Doliprane®) comprimé effervescent 1g	X						x		
Paracétamol/codéine (Codoliprane®)			X				x		
Paracétamol/opium/caféine (Lamaline®)			X				x		
Morphine (Oramorph®)			X	interaction potentielle **théorique**-> augmentation des concentrations de la morphine par inhibition de l'UGT (enzyme impliquée dans le métabolisme de la morphine)					
ANTI INFLAMMATOIRES									
Ibuprofène comprimé 400 mg	X			D'une manière générale, les AINS (ibuprofene, diclofenac, ketoprofene, FLANID) sont déconseillés car néphrotoxiques					
Diclofenac (Voltarène LP®) comprimé 75 mg			X						
Acide tiaprofénique (Flanid®) comprimé 200 mg			x						
Kétoprofène comprimé 50 mg			X						
Diclofenac (Voltarène emulgel®)			X	L'utilisation des AINS en voie topique est préférable car l'absorption est moindre, action locale					
Prednisolone comprimé 20 mg		X					x, à prendre le matin		
ANTI ACIDES, IPP									

Oméprazole 20 mg			X		x interaction à prendre en compte			pansements gastriques type alginate mais attention de **bien respecter 2 heures** entre la prise du crizotinib et les pansements gastriques	risque de diminution de l'absorption du crizotinib
ANTI DIARRHEIQUES									
Diosmectite (Smecta®) sachet	X								pas d'interaction fondamentale, penser à respecter un délai de 2 heures entre le Smecta® et le crizotinib pour ne pas interagir avec l'absorption du crizotinib
Racecadotril (Tiorfan® ou Tiorfast®) gélules 100 mg	X						x		
Ultra levure		X							A éviter si neutropénie (globules blancs trop bas), risque de translocation des micro-organismes
Probiotiques		X							
Phloroglucinol (Spasfon®)		X					x		
Lopéramide (Imodium®)			x				x		
Nifuroxazide (Ercéfuryl®)			X				x		
ANTI EMETIQUES							x		
Métoclopramide (Primpéran®)		X					x		
Métopimazine (Vogalène Lyoc ®)		X							

SPHERE ORL									
Euvanol® (huiles essentielles)		X					x		produits en suspension nasale ou inhalation : action localisée -> risque moindre d'interaction
Chlorhexidine, lidocaïne (Angispray®)			X				x		
Hexaspray®			X				x		
Pérubore® (huiles essentielles)	X						x		
Lidocaïne (Strepsils®)			X				x		
Oxomémazine (Toplexyl®) sirop	X						x		
ANXIOLYTIQUES							x		
Alprazolam		X					x		
Diazépam			X				x		
Bromazépam		X							
ANTIBIOTIQUES									
Amoxicilline			X				x		
Fosfomycine		X					x		
POMMADES							x		
Arnica gel®		X					x		
Trolamine (Biafine®)	X						x		
Miconazole (Daktarin®) gel buccal			X		x				Augmentation possible des concentrations plasmatiques du crizotinib avec les antifongiques azolés. Cependant, risque moindre avec une formulation à usage topique
Isoconazole (Fazol®) crème		X			x				
Ciclopirox olamine (Mycoster®)			X				x		

DIVERS									
Bétadine®		X					x		
Elmex® rouge (dentifrice)	X						x		
Heptaminol (Heptamyl®)			X				x		
Huile de Tamanu (Calophyllum inophyllum)		X							
Insect Ecran®		X							
Mercalm®		X					x		
Micropur®		X							
Thiocolchicoside			X				x		
Salbutamol (Ventoline®)			X				x		
HOMEOPATHIE							x		
Arnica Montana 9ch		X					x		Pour 5CH et dilutions au-delà, pas de risque d'interaction au vu de la dilution
Influenzinum 9ch		X							
PHYTOTHERAPIE									
Pamplemousse				x					Produits contre-indiqués avec crizotinib. Le premier augmente les concentrations du crizotinib, le 2e diminue les concentrations plasmatiques du crizotinib
Millepertuis				x					

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Karen GEORGE

MISE EN PLACE D'ENTRETIENS THERAPEUTIQUES PAR VISIOCONFERENCE POUR DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE PER OS DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

RÉSUMÉ : Le patient sous thérapie ciblée per os gère seul son traitement. Un accompagnement thérapeutique est nécessaire mais difficile à organiser. Les entretiens thérapeutiques en visioconférence permettent aux patients et soignants de s'affranchir des contraintes temporo spatiales. L'objectif principal est d'évaluer la faisabilité des entretiens par visioconférence et secondairement, d'évaluer la satisfaction des soignants sur le lien ville-hôpital créé. Cette étude prospective a été menée entre Septembre 2016 et Septembre 2017. Les patients démarrant une thérapie ciblée, consentants, équipés d'internet, ont été inclus. Des entretiens en visioconférence avaient lieu régulièrement sur 3 mois. Sur 12 patients sollicités, 4 patients de 58 ans en moyenne ont été inclus, 1 est décédé pendant l'étude. Quatorze entretiens ont été menés, 12 par visioconférence. Les patients ont trouvé le logiciel facilement utilisable, la visioconférence pratique, le nombre total d'entretiens suffisant et la fréquence des entretiens convenable. Les pharmaciens de ville étaient globalement satisfaits de la coopération mise en place. La visioconférence crée un lien humain à distance et est adaptable aux besoins et contraintes de tous. La limite du logiciel est le manque de sécurisation des données. La file active est faible car certains patients n'avaient pas tous internet, et car les nombreux essais cliniques ouverts en oncologie thoracique nous empêchaient de proposer notre étude aux patients inclus. On pourrait étendre ce type d'entretien aux patients traités par thérapie ciblée pour d'autres cancers et développer un outil de suivi thérapeutique pour les smartphones.

MOTS CLÉS : entretien thérapeutique, thérapies ciblées, voie orale, visioconférence, santé connectée, cancer bronchique non à petites cellules

FILIÈRE : Pharmacie Hospitalière- Pratique et Recherche