



**HAL**  
open science

**La place du pharmacien hospitalier dans le parcours de soins des patients traités par chimiothérapie orale : l'exemple d'une coordination ville-hôpital au Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan en lien avec la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes**

Justine Bouton

► **To cite this version:**

Justine Bouton. La place du pharmacien hospitalier dans le parcours de soins des patients traités par chimiothérapie orale : l'exemple d'une coordination ville-hôpital au Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan en lien avec la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02162286

**HAL Id: dumas-02162286**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02162286>**

Submitted on 21 Jun 2019

**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.

# **U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n°35

THESE POUR L'OBTENTION DU

## **DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par BOUTON Justine

Née le 1er septembre 1990 à Beaune

Le 26 avril 2019

### **LA PLACE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS TRAITES PAR CHIMIOThERAPIE ORALE**

**L'exemple d'une coordination ville-hôpital au Centre Hospitalier de Mont-de-  
Marsan en lien avec la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes**

Sous la direction de :  
Mme le Dr Bérengère PAOLI

Membres du jury :

Pr Marie-Claude SAUX

Président

Dr Bérengère PAOLI

Directeur et membre

Dr Clémence RIEU

Membre

Dr Florent PUISSET

Membre

Dr Arnaud SAINT-LEZER

Membre

Dr Vincent SERVANT

Membre

# Remerciements

---

**A mon jury**

**A ma famille**

**A mes amis**

# Table des matières

---

Remerciements .....	2
Table des matières .....	3
Abréviations .....	6
Index des figures .....	8
Index des tableaux .....	9
Introduction .....	10
1ère partie : Etat des lieux .....	11
1    Au niveau institutionnel .....	11
1.1 Les plans cancers.....	11
1.2 Les Plateformes Territoriales d'Appui (PTA) .....	13
1.3 Le modèle américain .....	15
2    Au niveau local.....	17
2.1 Situation géographique.....	17
2.2 Historique de la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes.....	17
2.3 L'outil numérique .....	20
2.4 Le service d'onco-hématologie du Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan.....	21
3    La chimiothérapie orale : état des connaissances .....	23
3.1 L'arsenal thérapeutique.....	23
3.2 Les outils à disposition.....	26
3.3 Les paramètres influents .....	27
3.3.1 L'observance .....	27
3.3.2 Polymédication, interactions médicamenteuses et alimentaires.....	28
3.3.3 L'iatrogénie médicamenteuse.....	29
2 <sup>ème</sup> partie : Optimisation et évaluation de la coordination ville hôpital au Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan .....	30

1	Introduction .....	30
2	Matériel et Méthode .....	30
3	Résultats .....	34
	3.1 Une population à risque ?.....	34
	3.2 Des médicaments à risque ? .....	40
	3.3 Evaluation .....	48
4	Discussion .....	51
	4.1 Etat des lieux .....	51
	4.1.1 Analyse des caractéristiques de la population étudiée.....	51
	4.1.2 Situation thérapeutique .....	52
	4.1.3 Parcours de soins .....	53
	4.2 Mise en évidence des problématiques.....	55
	4.2.1 Le risque d'interactions médicamenteuses .....	55
	4.2.2 La nécessité d'adapter la posologie à la fonction rénale.....	57
	4.2.3 La survenue d'effets indésirables .....	58
	4.3 Evaluation : un constat mitigé.....	60
	4.3.1 Les points positifs .....	60
	4.3.1.1 Un parcours de soins plus confortable pour le patient.....	60
	4.3.1.2 La sollicitation des réseaux de santé.....	61
	4.3.1.3 Le rôle central du pharmacien hospitalier dans la détection des interactions médicamenteuses.....	63
	4.3.2 Les points négatifs .....	65
	4.3.2.1 Une activité chronophage pour le pharmacien hospitalier .....	65
	4.3.2.2 La difficulté à identifier la consommation de substances médicamenteuses ou alternatives .....	67
	4.3.2.3 La complexité de l'interprétation des interactions .....	68
	4.3.3 Perspectives .....	71
	4.3.3.1 L'adhésion thérapeutique : le rôle majeur du pharmacien .....	71

4.3.3.2	Le suivi thérapeutique pharmacologique.....	72
4.3.3.3	Le repositionnement des praticiens libéraux au centre de la prise en charge 73	
5	Conclusion.....	76
	Bibliographie.....	78
	Annexes.....	86

## Abréviations

---

AFSOS	Association Francophone des Soins Oncologiques de Support
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence Régionale de Santé
AUC	Aire sous la courbe
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CH	Centre Hospitalier
CPP	Consultation de Primo-Prscription
CTA	Cellule Territoriale d'Appui
DCI	Dénomination Commune Internationale
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPI	Dossier Patient Informatisé
EI	Effet Indésirable
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FIR	Fonds d'Intervention Régional
IDE	Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IM	Interaction Médicamenteuse
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MAIA	Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'Autonomie
OMS	Organisation Mondiales de la Santé
OAT	Transporteur d'Anion Organique

OCT	Transporteur de Cation Organique
P-gp	Glycoprotéine P
PAACO	Plateforme Aquitaine d'Aide à la Coordination
PD	Pharmacodynamie
PIH	Prescription Initiale Hospitalière
PK	Pharmacocinétique
PTA	Plateforme Territoriale d'Appui
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNAC	Services Numériques d'Appui à la Coordination
SOC	Classe de Système d'Organe
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
TSN	Territoire de Soins Numérique
TC	Thérapie Ciblée
UGT	Uridine diphosphate Glucuronosyltransferase



## Index des figures

---

Figure 1 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM entre 1995 et 2015 (Source : INCa 2015).....	12
Figure 2 : Pyramide de Kaiser.....	16
Figure 3 : Plaquette de présentation de Santé Landes.....	19
Figure 4 : Interface PAACO/Globule sur Smartphone.....	20
Figure 5 : Parcours de soins en onco-hématologie des patients sous chimiothérapie orale.....	22
Figure 6 : Répartition des EI par SOC chez les patients d'hématologie (n = 34).....	35
Figure 7 : Répartition des prises en charge des EI des patients d'hématologie (n = 34).....	36
Figure 8 : Répartition des médicaments des patients d'hématologie ayant eu un EI (n = 34).....	36
Figure 9 : Répartition des EI par SOC chez les patients d'oncologie (n = 30).....	37
Figure 10 : Répartition des EI par grade (G) chez les patients d'oncologie (n = 30).....	37
Figure 11 : Répartition des prises en charge des EI des patients d'oncologie (n = 30).....	38
Figure 12 : Répartition des médicaments des patients d'oncologie ayant eu un EI (n = 30).....	38
Figure 13 : Comparaison du nombre de survenues d'EI par médicament chez les patients d'hématologie (n = 76).....	40
Figure 14 : Comparaison du nombre de survenues d'EI par médicament chez les patients d'oncologie (n = 49).....	40
Figure 15 : Délai de survenue des effets indésirables.....	41
Figure 16 : Pourcentage de chimiothérapies orales substrat, inhibiteur et inducteur des enzymes et transporteurs (n = 54).....	42
Figure 17 : Evaluation de la satisfaction des patients lors des trois étapes du parcours de soins.....	50
Figure 18 : Représentation des qualificatifs les plus adaptés au parcours de soins selon les patients.....	50
Figure 19 : Impact d'un inhibiteur sur le ratio AUC du substrat.....	70
Figure 20 : Exemple de la validation d'une cure via l'application smartphone PAACO/Globule.....	74

## Index des tableaux

---

Tableau 1 : Liste des cytotoxiques oraux actuellement sur le marché .....	24
Tableau 2 : Liste des thérapies ciblées orales actuellement sur le marché .....	25
Tableau 3 : Médicaments connus comme substrat, inhibiteur ou inducteur des cytochromes P450.....	32
Tableau 4 : Description de la population de patients sous chimiothérapie orale (n = 117) .....	34
Tableau 5 : Analyse des paramètres liés à la population susceptibles d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par chimiothérapie orale.....	39
Tableau 6 : Analyse d'un paramètre lié au médicament susceptible d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par chimiothérapie orale .....	41
Tableau 7 : Les chimiothérapies orales substrats enzymatiques .....	43
Tableau 8 : Les chimiothérapies orales inhibiteurs enzymatiques .....	45
Tableau 9 : Les chimiothérapies orales inducteurs enzymatiques .....	45
Tableau 10 : Les interactions des chimiothérapies orales avec la warfarine et les inhibiteurs de la pompe à protons .....	46
Tableau 11 : Caractéristiques de prescription, délivrance et surveillance des chimiothérapies orales .....	47
Tableau 12 : Description de la population de patients sous chimiothérapie orale ayant intégré le nouveau parcours de soins.....	48
Tableau 13 : Description des interventions pharmaceutiques réalisées à la suite de l'analyse d'interactions.....	49

# Introduction

---

En 2019, les cancers demeurent la première cause de mortalité en France : ils sont responsables de près de 150 000 décès chaque année selon l'Institut National du Cancer. De ce fait, le gouvernement a établi en 2003 un plan cancer visant à guérir plus de malades, préserver leur qualité de vie et investir dans la prévention et la recherche.

La compréhension des mécanismes de cancérogenèse a permis le développement rapide de nouvelles thérapeutiques et des progrès considérables dans la prise en charge des patients atteints de cancer en France. La chronicisation de ces pathologies entraîne une favorisation de la prise en charge en ambulatoire.

L'administration de chimiothérapies par voie orale constitue d'ores et déjà une alternative de choix dans le traitement de certaines pathologies cancéreuses ce qui a dans une certaine mesure, bouleversé les pratiques. En effet, c'est le patient qui porte la responsabilité de son traitement, il devient acteur de sa santé, loin de l'hôpital. En dépit des avantages qu'elles apportent aux patients, en matière de qualité de vie notamment, leur toxicité, le risque d'interactions médicamenteuses, et leurs modalités d'administration particulières rendent ces traitements délicats à suivre à domicile.

Dans ce contexte, la sécurisation de ce circuit et la qualité des soins apportée aux patients ne sera possible que par un décloisonnement entre l'hôpital et la ville. C'est dans un objectif d'organisation de la prise en charge des patients que la notion de parcours de soins est apparue. Actuellement, il n'existe pas de modèle type de parcours de soins du patient en cancérologie.

Dans un premier temps, nous décrirons le contexte réglementaire et organisationnel au niveau national et local en y intégrant la place de la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes et nous ferons un point sur nos connaissances actuelles des chimiothérapies orales.

En second lieu, nous présenterons deux études permettant d'optimiser puis d'évaluer le parcours de soins proposé dans le service d'onco-hématologie du Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan en nous focalisant sur la place qu'occupe le pharmacien hospitalier.

Enfin, nous discuterons des constatations et présenterons les axes d'amélioration et perspectives.

# 1ère partie : Etat des lieux

---

## 1 Au niveau institutionnel

### 1.1 Les plans cancers

Une première version du plan cancer, 2003-2007 (1), présente un programme opérationnel traduit par 70 mesures assorties à un nombre d'indicateurs quantifiés représentant les objectifs du plan à 5ans. L'un des objectifs majeurs est d'optimiser la prise en charge des patients en les plaçant au cœur du dispositif.

Puis un second plan cancer, 2009-2013 (2), s'inscrivant dans la continuité du plan 2003-2009, va développer 5 axes principaux : recherche, observation, prévention, soins et vivre pendant et après un cancer.

Le 3ème plan cancer, 2014-2019, renforcé par la suite par la stratégie nationale de santé 2018-2022 s'adapte à la chronicisation du cancer et oriente ses axes vers la prise en charge ambulatoire et donc la coordination de tous les acteurs de santé tout en s'adaptant à la complexification du parcours de soins et à des inégalités sociales grandissantes (3).

En effet, la prise en charge des patients atteints de cancer a fortement évolué ces dernières années grâce au développement des anticancéreux oraux. Cette évolution a été chiffrée par l'Institut National du Cancer (INCa) qui a dressé un bilan publié en décembre 2015. En 20 ans (période 1995-2015), le nombre de molécules anticancéreuses orales disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été multiplié par plus de 7 (73 médicaments fin 2014) regroupant des thérapies ciblées (TC), des cytotoxiques, de l'hormonothérapie. On constate, comme illustré sur la **Figure 1** ci-dessous, que la majorité des molécules récemment mises sur le marché sont des TC (4).

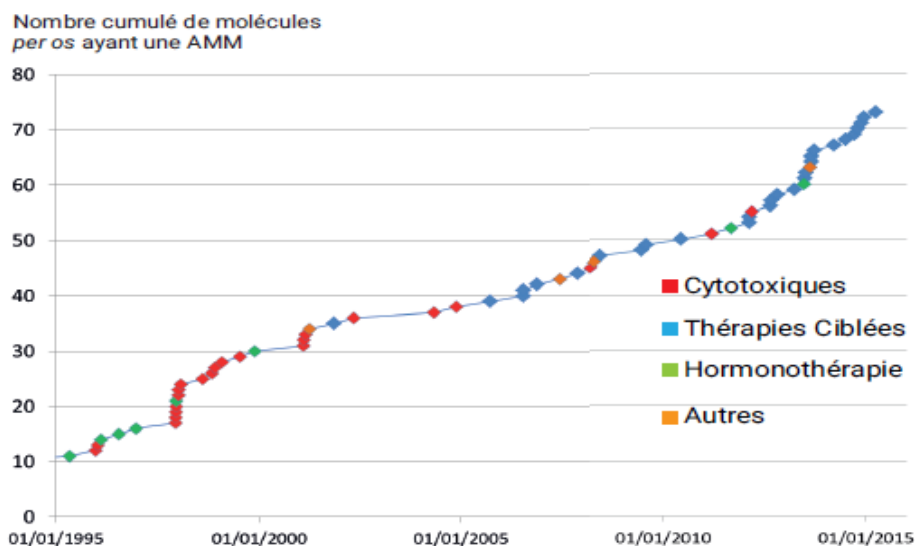


Figure 1 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM entre 1995 et 2015 (Source : INCa 2015)

Face à l'arrivée rapide d'un nombre important de nouvelles molécules pour un nombre croissant d'indications autorisées (AMM initiales et extensions d'indications y compris en 1ère ligne), au long cours jusqu'à progression de la maladie ou intolérance, avec une modalité d'administration plus confortable, la population prévalente de patients recevant une chimiothérapie orale ne cesse d'augmenter.

Les anticancéreux oraux permettent une meilleure qualité de vie des patients, grâce à une autonomie accrue induite par la prise de ces traitements à domicile. Cependant, les modalités d'administration sont parfois complexes (traitements discontinus, fenêtres thérapeutiques, prises à moduler en fonction de son régime alimentaire ...) et l'observance est un facteur clé.

En effet, l'inobservance ou la mauvaise observance au traitement restent un problème majeur de santé publique : elles peuvent conduire à un arrêt prématuré du traitement avec une perte de chance pour le patient, ou par un mésusage, entraîner une augmentation de la toxicité. Il existe également un risque d'interactions médicamenteuses (IM) avec le traitement habituel du patient mais aussi avec les médicaments délivrés sans ordonnance, les compléments alimentaires et les plantes. Enfin, ces molécules exposent fréquemment les patients à des effets indésirables (EI) qu'ils doivent apprendre à gérer au domicile. La gestion de ces questions nécessite de développer l'information donnée au patient et l'éducation thérapeutique, afin d'accroître l'autonomie de ce dernier et de le rendre acteur de son traitement (5).

Ces derniers points requièrent du temps et l'intervention de plusieurs acteurs auprès du patient. Ainsi, la mise en place d'une Consultation de Primo-Préscription (CPP) permet aux établissements de financer ces consultations longues, et si possible pluridisciplinaires, qui doivent être mises en place à chaque initiation de traitement ou modification de traitement, comprenant une thérapie orale anticancéreuse (hormonothérapie, thérapie ciblée, cytotoxique). Par ailleurs, le plan cancer 2014-2019 par son action 4.4, a pour objectif de mieux valoriser le nouveau modèle de financement forfaitaire et la consultation de primo prescription de chimiothérapie orale (3).

Cette organisation permet d'améliorer la sécurité et l'efficacité des anticancéreux oraux, leur bon usage clinique, et de développer la pluridisciplinarité, celle-ci s'exprimant par :

- La consultation avec l'infirmière, qui réalisera un bilan des besoins du patient à domicile et l'orientera selon ses besoins vers des soins de support adaptés.
- La consultation avec le pharmacien qui informera sur les caractéristiques du traitement en termes d'EI et leur gestion et réalisera une conciliation médicamenteuse et une analyse des IM si nécessaire.

## **1.2 Les Plateformes Territoriales d'Appui (PTA)**

L'article 74 de la Loi de Modernisation de Notre Système de Santé (LMSS) (6) a créé en janvier 2016 la notion de plateforme d'appui « chargée d'organiser l'appui aux professionnels pour la coordination des parcours de santé complexes pour lesquels l'intervention de plusieurs catégories de professionnels de santé, sociaux ou médico-sociaux, est nécessaire en raison de leur état de santé ou de leur situation sociale ». Selon l'article L.6327, elle se définit par :

- « Des fonctions d'appui à la prise en charge des patients relevant de parcours de santé complexes sont organisées en soutien des professionnels de santé, sociaux et médico-sociaux par les agences régionales de santé, en concertation avec les représentants des professionnels et des usagers. Elles contribuent à prévenir les hospitalisations inutiles ou évitables ainsi que les ruptures de parcours. »
- « Pour assurer l'organisation des fonctions d'appui définies à l'article L. 6327-1, l'agence régionale de santé peut constituer, par convention avec un ou plusieurs acteurs du système de santé, une ou plusieurs plateformes territoriales d'appui à la coordination des parcours de santé complexes. Les établissements autorisés à exercer sous la forme d'hospitalisation à

domicile peuvent participer au fonctionnement d'une ou de plusieurs plates-formes territoriales d'appui à la coordination des parcours de santé complexes. »

Ceci fait face à une augmentation du nombre de patients atteints de pathologies chroniques et de pluri-pathologies, la montée de la dépendance liée à l'âge ou au handicap, l'isolement et la problématique sociale dans un environnement économique contraint, situations dans lesquelles s'inscrivent parfaitement les patients atteints d'un cancer.

Selon la définition proposée par le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) (7), la Plateforme Territoriale d'Appui « rassemble tous les acteurs dont la coordination permet une prise en charge complète du patient, sans rupture des soins qui lui sont dispensés » .

Enfin, la parution du décret d'application n°2016-919 (8) relatif aux fonctions d'appui aux professionnels pour la coordination des parcours de santé complexes et aux plateformes territoriales d'appui, donne une nouvelle impulsion à la structuration des dispositifs de coordination d'appui à travers l'identification d'un opérateur « coordonnant les coordinations existant sur un territoire » , point d'entrée aux besoins d'appui polyvalent (sans distinction d'âge, de handicap ou de pathologie) et transversal (qui intègre la dimension sociale, médico-sociale et sanitaire).

Concrètement, la PTA est une organisation fonctionnelle qui répond aux caractéristiques suivantes (9) :

- Propre à un territoire défini de manière concertée avec l'ensemble des acteurs assurant les soins à la population de ce territoire (professionnels de santé libéraux, acteurs du domicile, réseaux de santé, établissements sanitaires, sociaux et médico-sociaux, etc.) à partir des besoins exprimés par ceux-ci, en respectant les habitudes de parcours de santé et la liberté de choix du patient ;
- Intégrant tous les acteurs de santé du territoire assumant dès maintenant et dans l'avenir des missions de coordination d'appui à l'organisation des parcours de santé des patients en situation complexe autour d'un projet commun d'organisation ;
- Réactive et en dialogue permanent avec les professionnels du territoire ;
- Dont l'animation est portée par un opérateur qui en centralise la fonction de coordination polyvalente et qui met en œuvre les missions de la PTA dans une organisation collective, en s'appuyant sur des dispositifs experts.

Ses missions principales sont :

- D'informer, conseiller et orienter les professionnels, et si besoin les patients et leur entourage vers les ressources sanitaires, sociales et médico-sociales du territoire ;
- D'appuyer l'organisation des parcours de santé complexes, en favorisant le maintien à domicile, pour une durée adaptée aux besoins du patient ;
- De soutenir et développer les pratiques et les initiatives professionnelles en matière d'organisation et de sécurité des parcours, d'accès aux soins et de coordination.

Il est à noter que ces plateformes n'ont pas un rôle d'acteur supplémentaire dans les territoires mais elles permettent un lien entre les dispositifs existants, dans une logique de missions partagées. Il s'agit donc d'un outil de liaison entre les secteurs sanitaires, sociaux et médico-sociaux. L'objectif n'est pas d'aboutir à un modèle unique de plateforme : elles auront des modèles organisationnels variés, en fonction des besoins diagnostiqués, des acteurs en place dans les territoires et de la géographie du territoire (10).

Pour finir, la PTA est équipée d'un système d'information unique partagé par l'opérateur et par les dispositifs experts et accessible par les professionnels au travers de leur propre système d'information. Ce système est validé et financé par l'ARS. Il doit remplir plusieurs critères :

- Permettre la communication, l'information, l'orientation et la coordination en santé ;
- Faciliter la collaboration entre les professionnels libéraux, hospitaliers et sociaux grâce à un partage d'informations concernant un même patient pris en charge ;
- Accessibilité par tous les professionnels et sur l'ensemble du territoire.

### **1.3 Le modèle américain**

Cette organisation s'inspire du modèle de Kaiser Permanente, système de soins américain à but non lucratif le plus ancien et le plus important des Etats-Unis : fondé en 1945, il est aujourd'hui présent dans neuf états, prend en charge plus de 8 millions d'assurés et est considéré comme l'un des plus performants. Il s'agit d'un modèle de soins intégrés qui permet de concilier (11) :

- La prévention ;
- Les soins primaires qui représentent le premier point de consultation de tous les patients au sein du système de santé (selon l'OMS, soins de santé essentiels



universellement accessibles à tous, à coût abordable visant à maîtriser les principaux problèmes de santé communautaire) ;

- Les soins secondaires qui consistent à diriger un patient vers un spécialiste dans une structure de soins de santé.

Il fait appel à des équipes multidisciplinaires et comporte des interventions portant sur l'organisation des soins ainsi que sur la prise en charge par le patient lui-même de sa maladie (patient self-care). Le concept clé est celui du patient comme étant le premier pourvoyeur de soins de santé primaires. Celui-ci n'a plus le rôle d'un bénéficiaire passif, mais celui d'un acteur central, le système étant orienté autour du patient et de son entourage social.

Le dispositif est fondé sur une analyse précise des besoins et une graduation des réponses, en fonction du niveau de risque auquel patients et aidants sont confrontés :

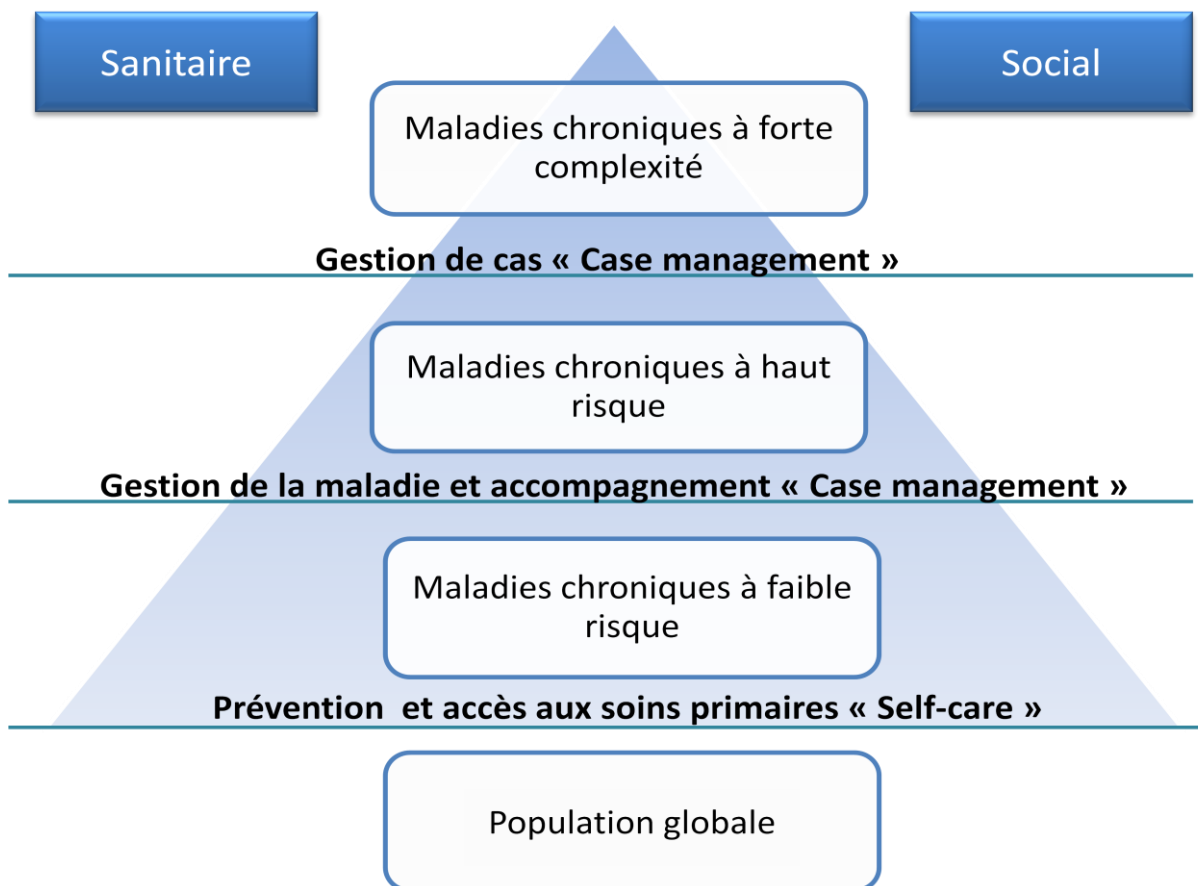


Figure 2 : Pyramide de Kaiser

Ce dispositif a été couplé, à l'initiative de médecins, à un système d'information innovant HealtConnect® qui permet de rendre accessible le dossier médical à l'ensemble des professionnels de santé et qui regroupe à ce jour plus de 4 millions d'utilisateurs (12).

## **2 Au niveau local**

### **2.1 Situation géographique**

Le département des Landes fait partie de la région Nouvelle-Aquitaine. Il est limitrophe des départements de la Gironde, du Lot-et-Garonne, du Gers et des Pyrénées-Atlantiques, et est baigné par l'océan Atlantique. C'est le deuxième département le plus vaste de France métropolitaine avec environ 400000 habitants au 1er janvier 2017 selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Il se caractérise par ses deux agglomérations Dax et Mont-de-Marsan, sa côte atlantique avec une variation démographique saisonnière considérable et une partie nord, très faiblement peuplée avec moins de 25 habitants au km<sup>2</sup>.

Ce département compte 137 pharmacies d'officine et 2 Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) possédant l'autorisation de rétrocession : celles des centres hospitaliers de Mont-de-Marsan et de Dax. S'ajoute à ces deux CH MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) d'importance équivalente, 2 hôpitaux de proximité. Il n'y a que 3 structures privées pour compléter cette offre.

Concernant les médecins généralistes, le département des Landes est bien doté avec une densité de 160.3 médecins pour 100000 habitants, la moyenne française étant de 153 (13). Il existe cependant des déserts médicaux au nord et au sud-est des Landes ; c'est pourquoi des consultations avancées de spécialistes ont été créées.

### **2.2 Historique de la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes**

La coordination est développée depuis avril 2015 avec la création de la Cellule Territoriale d'Appui (CTA), qui a comme outil numérique de communication et de coordination, la Plateforme Aquitaine d'Aide à la Coordination, PAACO/Globule et l'outil de téléphonie Orange s'inscrivant dans le programme Territoire de Soins Numérique (TSN). Il s'agissait d'un appel à projet où l'Agence Régionale de Santé (ARS) Nouvelle Aquitaine a été sélectionnée en septembre 2014 pour son projet « XL ENS (Landes espace numérique de santé) » sur la base d'avis issus d'un comité d'experts indépendants. Le département des Landes devient alors pilote en matière d'usage du numérique, au service de l'amélioration et de la modernisation du système de soins. Quatre autres projets ont aussi été sélectionnés :

- La région Bourgogne Franche Comté : E\_TICSS (Territoire innovant coordonné santé social)

- La région Ile-de-France : TerriS@nté (« Le numérique au service de la santé en métropole du Grand-Paris »)
- La région Auvergne Rhône-Alpes : PASCALINE (Parcours de santé coordonné et accès à l'innovation numérique)
- L'Océan indien : OIIS (Océan Indien Innovation Santé)

En septembre 2015, un premier patient est inclus et une large campagne de diffusion de PAACO/Globule aux professionnels du département est débutée. Il s'agit donc d'un logiciel collaboratif et communicant, contenant un dossier unique et partagé du patient, accessible sur Smartphones et tablettes, destiné à la coordination des parcours de santé.

Le projet Landais XL ENS a pris fin le 31 décembre 2017 et a laissé place à la Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes devant le succès du projet. Il ouvre la voie au déploiement des PTA sur l'ensemble de la Nouvelle-Aquitaine et plus largement, du fait du succès concomitant des 4 autres projets, sur l'ensemble du pays. En effet, un appel à projet a été lancé en mars 2017, auprès de toutes les ARS, afin de déployer les services numériques d'appui à la coordination (SNAC) au service des organisations sanitaires, médico-sociales et sociales au travers des dispositifs d'appui à la coordination tels que les PTA au sein de leurs régions sur la période 2017-2021 (14). Les ARS devront également définir une stratégie d'extension régionale de ces services numériques en accord avec les acteurs de la coordination.

L'association Plateforme Territoriale d'Appui Santé Landes est donc créée et pérennisée en 2018 grâce à un déblocage de Fonds d'Intervention Régional (FIR) soutenue par les instances gouvernementales.

L'association est composée de 22 membres représentants du système de santé, social et médico-social des Landes, un président et une directrice. La CTA est située à Mont-de-Marsan et se compose de 4 binômes, infirmière + assistante sociale, 1 médecin, 1 infirmière coordinatrice et 5 chargés d'accompagnement du territoire pour le déploiement de l'outil informatique PAACO/Globule.

Elle intègre également les 3 groupes Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'Autonomie (MAIA) des Landes qui sont accompagnés de 11 gestionnaires de cas (interlocuteurs privilégiés) et de 2 médecins. MAIA est une méthode qui associe tous les acteurs engagés dans l'accompagnement des personnes âgées de 60 ans et

plus en perte d'autonomie et de leurs aidants grâce à l'intégration des services d'aide et de soins. Les réseaux MAIA ne se limitent pas à la prise en charge sanitaire de la personne mais gèrent également sa situation sociale et financière. Cette approche permet d'apporter une réponse décloisonnée, harmonisée, complète et adaptée aux besoins d'accueil, d'information, d'orientation et de mise en place de soins, d'aides ou de prestations, quelle que soit la structure à laquelle la personne âgée s'adresse.

La PTA est donc une construction collective basée sur des outils de coordination de parcours comprenant un centre de contact téléphonique avec un numéro d'appel unique pour la Nouvelle Aquitaine et une application disponible sur ordinateur et Smartphone (15).



Figure 3 : Plaquette de présentation de Santé Landes

Un état des lieux réalisé en juin 2018 montre que 1574 patients étaient suivis par la PTA (1212 par la CTA et 362 par les MAIA) et que 2934 patients ont été accompagnés depuis sa création en septembre 2015. Dans 30% des cas, les patients étaient signalés à la PTA par le médecin traitant, dans 10% des cas par le patient lui-même ou son aidant, même proportion pour les structures sanitaires. A noter que les pharmaciens n'ont signalé que 3% des cas.

### 2.3 L'outil numérique

Conçu sur la solution Globule (= dossier unique informatisé) de l'éditeur Ki-Lab et Capgemini, le « Navigateur Pro » est développé à partir de la plateforme de communication PAACO. Il s'enrichit régulièrement de nouvelles fonctionnalités. L'outil a été mis gratuitement à disposition des professionnels du territoire et est aujourd'hui largement déployé au sein du département avec 4000 utilisateurs estimés en 2017 (16).

Le « Navigateur Pro » est donc un outil numérique de partage des informations et de communication permettant des échanges quotidiens entre tous les acteurs de santé libéraux (médecins, infirmiers, pharmaciens...), les établissements de santé et les institutions.

Accessible par le web et en mobilité sur Smartphone et tablette, l'outil de coordination est composé d'un journal de communication sécurisé permettant de communiquer sous forme de messages écrits, de notes vocales, de partages de photos et de documents, d'un agenda, d'un gestionnaire de tâches, d'une « pancarte du patient » pour avoir une vision synthétique de la situation du patient, d'un plan personnalisé de santé (PPS) dynamique et de fiches métiers spécifiques par pathologie.



Figure 4 : Interface PAACO/Globule sur Smartphone

De plus, depuis début 2017, une interface entre cet outil numérique et le système d'information du centre hospitalier de Mont-de-Marsan (CrossWay®) permet de renforcer les liens entre les praticiens de ville et hospitalier. C'est ainsi que plus de 2 000 courriers et comptes rendus ont été publiés par le CH de Mont-de-Marsan dans la messagerie sécurisée.

#### **2.4 Le service d'onco-hématologie du Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan**

Le Centre Hospitalier (CH) de Mont-de-Marsan est divisé en 4 sites sur lesquels sont répartis 336 lits de courts séjours, plusieurs EHPAD, un centre de rééducation fonctionnelle et un centre de psychiatrie. Le service d'onco-hématologie est situé sur le site de Layné, son activité est principalement ambulatoire (40 séjours par jour) et 7 lits d'hospitalisation d'hématologie sont disponibles. Il suit la tendance nationale et fait face à une activité grandissante notamment avec le suivi des patients sous chimiothérapies orales. De ce fait, un poste d'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale a été créé au sein du service, pour 2 ans, par un financement FIR. Elle devient l'interlocutrice privilégiée des patients sous chimiothérapies orales et coordonne son parcours de soins au sein de l'hôpital mais également en ville. Elle travaille en collaboration étroite avec les médecins du service et les pharmaciens hospitaliers qui réalisent une analyse des interactions médicamenteuses chez ces patients souvent polymédiqués et particulièrement à risque. Elle crée également le lien avec les professionnels de santé de 1er recours : après accord du patient, elle l'intègre à l'outil PAACO/Globule.

Par ailleurs, la création de ce poste a nécessité un travail multidisciplinaire en amont via la mise à disposition d'un bureau dédié, la création ou la mise à jour d'outils (fiches explicatives des médicaments (**Annexe 1**), carnet de liaison) des formations, une collaboration avec la PTA afin d'appréhender au mieux les besoins du patient. En a découlé la rédaction d'un parcours de soins type, schématisé ci-dessous, intégrant tous les acteurs du milieu hospitalier, de ville et également les réseaux de santé puisqu'il intègre la PTA Santé Landes.

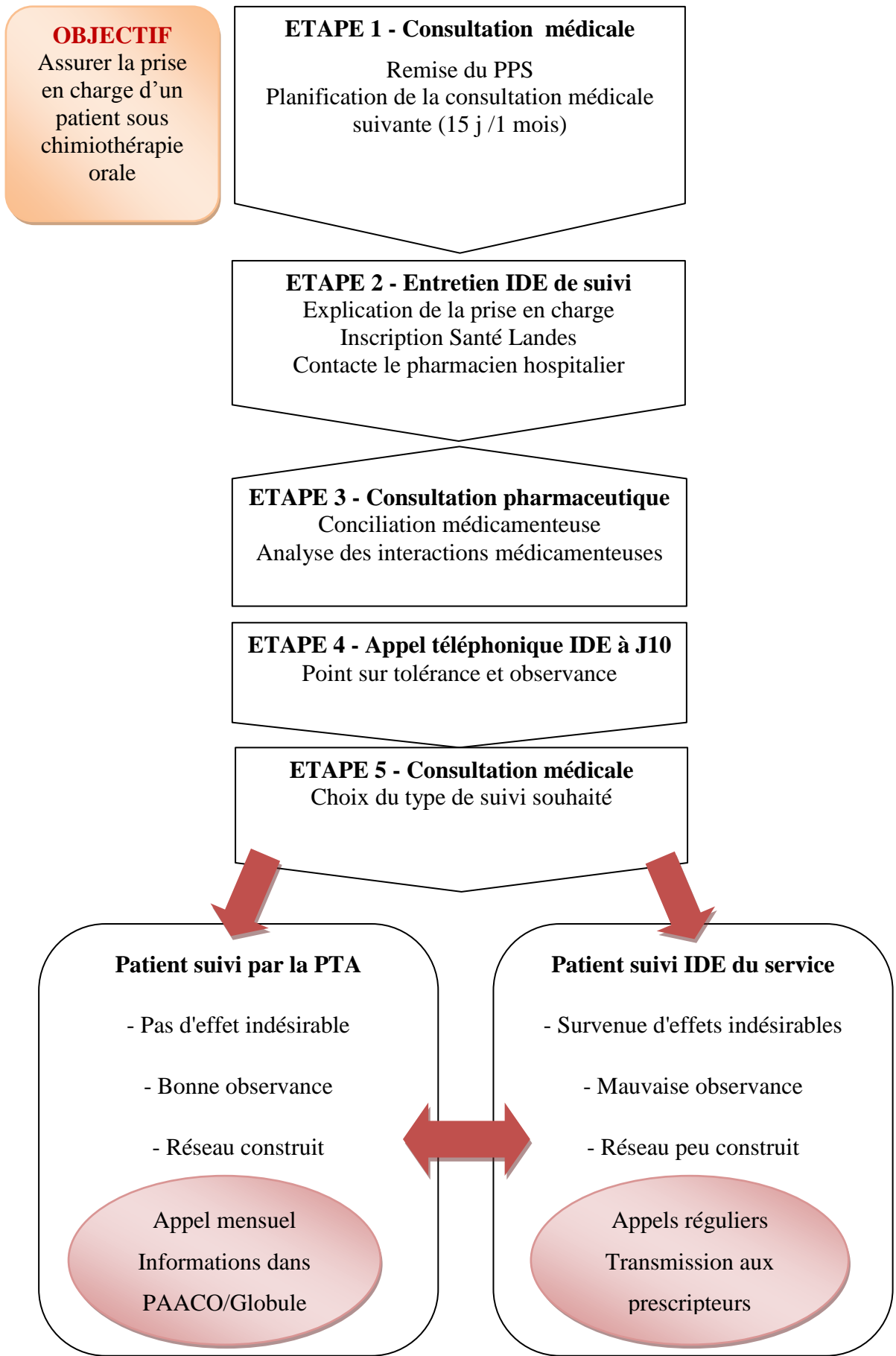


Figure 5 : Parcours de soins en onco-hématologie des patients sous chimiothérapie orale

### 3 La chimiothérapie orale : état des connaissances

Comme nous l'avons dit précédemment, les chimiothérapies orales se développent de façon importante ces dernières années et bouleversent nos pratiques. Ce sont en effet des médicaments particulièrement à risque de par la complexité des modalités d'administration, le risque d'IM et la survenue d'EI à gérer en ambulatoire et au domicile du patient, un réel enjeu pour les professionnels de santé et le patient.

#### 3.1 L'arsenal thérapeutique

Il existe à ce jour trois grandes classes de chimiothérapies orales :

- Les chimiothérapies conventionnelles ou cytotoxiques fonctionnant par arrêt de la mitose, la cible de ces médicaments est donc la prolifération cellulaire. La plupart de ceux utilisés aujourd'hui ne sont pas à développement récent, ni à effet spécifique sur les cellules cancéreuses, si bien qu'elles touchent également les cellules saines et engendrent des EI proches de ceux des chimiothérapies intraveineuses cytotoxiques.

- Les thérapies ciblées interviennent sur les perturbations fondamentales de l'oncogénèse. Elles ciblent principalement la transduction des signaux responsables de la multiplication cellulaire : la voie dite des tyrosines kinases est la mieux connue et la plus développée à ce jour. Cette voie peut être bloquée par des anticorps monoclonaux (« mab »), développés exclusivement par voie intraveineuse ou des inhibiteurs enzymatiques (« inib »).

- L'hormonothérapie agit sur certains types de tumeurs qui voient leur croissance facilitée par l'action d'hormones, en particulier d'œstrogènes et d'androgènes, qui agissent comme des facteurs de croissance ou qui interfèrent avec d'autres facteurs dans la prolifération tumorale. L'hormonothérapie ne sera pas abordée dans ce travail car ce sont des médicaments éprouvés et moins concernés par les problématiques que nous avons soulevées.

Les **Tableau 1** et **Tableau 2** reprennent les médicaments par voie orale disponibles à ce jour, cytotoxiques et thérapies ciblées. Les informations suivantes y sont indiquées : dénomination commune internationale (DCI), princeps, date d'autorisation de mise sur le marché, modalité de prescription et de dispensation. On constate que si une majorité des chimiothérapies orales sont à prescription restreinte, elles sont pour la plupart dispensées en ville.



DCI	Princeps	AMM	Prescription	Dispensation
<b>Anagrelide</b>	XAGRID	2004	PIH	VILLE
<b>Capécitabine</b>	XELODA	2001	SPECIALISTE	VILLE
<b>Chlorambucil</b>	CHLORAMINOPHENE	1997	VILLE	VILLE
<b>Cyclophosphamide</b>	ENDOXAN	1998	VILLE	VILLE
<b>Etoposide</b>	CELLTOP	1993	SPECIALISTE	VILLE
<b>Fludarabine</b>	FLUDARA	2002	SPECIALISTE	VILLE
<b>Hydroxycarbamide</b>	HYDREA	1997	VILLE	VILLE
<b>Lenalidomide</b>	REVLIMID	2007	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Lomustine</b>	BELUSTINE	1997	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Melphalan</b>	ALKERAN	1998	VILLE	VILLE
<b>Mercaptopurine</b>	PURINETHOL	1997	VILLE	VILLE
<b>Methotrexate</b>	METHOTREXATE	1997	SPECIALISTE	VILLE
<b>Pipobroman</b>	VERCYTE	1983	VILLE	VILLE
<b>Pomalidomide</b>	IMNOVID	2013	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Procarbazine</b>	NATULAN	1995	VILLE	VILLE
<b>Temozolomide</b>	TEMODAL	1999	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Thalidomide</b>	THALIDOMIDE	2008	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Topotecan</b>	HYCAMTIN	1996	SPECIALISTE	VILLE
<b>Tretinoïne</b>	VESANOID	1996	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Trifluridine/tipiracil</b>	LONSURF	2016	SPECIALISTE	VILLE
<b>Vinorelbine</b>	NAVELBINE	2001	SPECIALISTE	VILLE

Tableau 1 : Liste des cytotoxiques oraux actuellement sur le marché

DCI	Princeps	AMM	Prescription	Dispensation
<b>Afatinib</b>	GIOTRIF	2013	SPECIALISTE	VILLE
<b>Alectinib</b>	ALECENSA	2017	SPECIALISTE	VILLE
<b>Axitinib</b>	INLYTA	2012	SPECIALISTE	VILLE
<b>Bosutinib</b>	BOSULIF	2013	SPECIALISTE	VILLE
<b>Cabozantinib</b>	CABOMETYX	2016	SPECIALISTE	VILLE
<b>Ceritinib</b>	ZYKADIA	2015	SPECIALISTE	VILLE

<b>DCI</b>	<b>Princeps</b>	<b>AMM</b>	<b>Prescription</b>	<b>Dispensation</b>
<b>Cobimetinib</b>	COTELLIC	2015	SPECIALISTE	VILLE
<b>Crizotinib</b>	XALKORI	2012	SPECIALISTE	VILLE
<b>Dabrafenib</b>	TAFINLAR	2013	SPECIALISTE	VILLE
<b>Dasatinib</b>	SPRYCEL	2006	SPECIALISTE	VILLE
<b>Erlotinib</b>	TARCEVA	2005	SPECIALISTE	VILLE
<b>Everolimus</b>	AFINITOR	2009	SPECIALISTE	VILLE
<b>Gefitinib</b>	IRESSA	2009	SPECIALISTE	VILLE
<b>Ibrutinib</b>	IMBRUVICA	2014	SPECIALISTE	VILLE
<b>Idelalisib</b>	ZYDELIG	2014	SPECIALISTE	VILLE
<b>Imatinib</b>	GLIVEC	2001	SPECIALISTE	VILLE
<b>Lapatinib</b>	TYVERB	2007	SPECIALISTE	VILLE
<b>Lenvatinib</b>	LENVIMA	2015	SPECIALISTE	VILLE
<b>Nilotinib</b>	TASIGNA	2007	SPECIALISTE	VILLE
<b>Olaparib</b>	LYNPARZA	2014	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Osimertinib</b>	TAGRISSO	2016	SPECIALISTE	HOPITAL
<b>Palbociclib</b>	IBRANCE	2016	SPECIALISTE	VILLE
<b>Pazopanib</b>	VOTRIENT	2010	SPECIALISTE	VILLE
<b>Ponatinib</b>	ICLUSIG	2013	SPECIALISTE	VILLE
<b>Regorafenib</b>	STIVARGA	2013	SPECIALISTE	VILLE
<b>Ruxolitinib</b>	JAKAVI	2012	SPECIALISTE	VILLE
<b>Sorafenib</b>	NEXAVAR	2006	SPECIALISTE	VILLE
<b>Sunitinib</b>	SUTENT	2006	SPECIALISTE	VILLE
<b>Trametinib</b>	MEKINIST	2014	SPECIALISTE	VILLE
<b>Vandetanib</b>	CAPRELSA	2012	SPECIALISTE	VILLE
<b>Vemurafenib</b>	ZELBORAF	2012	SPECIALISTE	VILLE
<b>Venetoclax</b>	VENCLYXTO	2016	SPECIALISTE	VILLE
<b>Vismodegib</b>	ERIVEDGE	2013	SPECIALISTE	VILLE

Tableau 2 : Liste des thérapies ciblées orales actuellement sur le marché

### 3.2 Les outils à disposition

La majorité des thérapies ciblées sont à administrer par voie orale, les patients prennent leur traitement quotidiennement à domicile et de manière prolongée dans le temps. En effet, elles ont permis d'améliorer la survie globale et la survie sans progression des maladies onco-hématologiques et elles possèdent une indication au long cours puisqu'elles sont maintenues jusqu'à toxicité ou progression de la maladie.

Si les équipes hospitalières restent fortement sollicitées, les professionnels de santé de ville, notamment les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et les infirmiers libéraux, sont les interlocuteurs de première ligne pour faire face aux toxicités des chimiothérapies par voie orale qui apparaissent le plus souvent en ville.

D'une façon générale, mais peut-être de manière exacerbée avec les chimiothérapies par voie orale, il existe donc un besoin d'assurer une coordination efficace des différents professionnels de santé autour du suivi des patients, notamment par le déploiement d'outils de communication, la formation des professionnels de santé et la mise à disposition d'une information appropriée.

Dans ce contexte, différents outils ont été développés et sont à disposition des professionnels de santé :

- Fiches d'information sur les anticancéreux oraux des OMEDIT destinés aux patients et aux professionnels. Ces fiches ont été évaluées par un groupe soignants-usagers (17).
- Recommandations de l'INCa sur les modalités de prévention et de gestion des EI des médicaments anticancéreux par voie orale.
- DDI Predictor® : site qui permet de quantifier l'impact d'une interaction médicamenteuse.
- DrugBank®: vaste base de données regroupant des informations de pharmacodynamie (PD) et de pharmacocinétique (PK) avec notamment les interactions médicamenteuses et alimentaires.
- Hedrine®: base de données qui recense les études cliniques et cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques.
- MSKCC "About Herbs" : base de données apportant des informations sur le mécanisme d'action et le risque d'interactions de produits de médecine alternative.

- Le livre Blanc, rédigé sous l'égide de la SFH qui apporte des propositions organisationnelles et financières pour mieux prendre en charge les patients sous thérapie orale en hématologie et garantir l'efficacité et la sécurité des traitements.

### **3.3 Les paramètres influents**

#### **3.3.1 L'observance**

L'observance est définie comme le degré de concordance entre les recommandations des professionnels de santé et le comportement des patients. Ce qui se traduit, lorsque l'observance est maximale, par une prise des traitements avec une assiduité et une régularité optimale, par les patients.

Il est déjà clairement établi dans la littérature que l'inobservance ou la mauvaise observance sont liées à une perte de chance pour le patient (18,19).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a montré dans un rapport datant de 2003 que seulement 50% des patients atteints d'une pathologie chronique se montraient observants (20). Compte tenu de la gravité de la pathologie, nous serions enclins à penser que l'observance serait plus importante chez les patients atteints de cancers. Mais les premières études d'observances en cancérologie réalisées au début des années 2000 chez des patients sous hormonothérapie, retrouvaient un taux variant de 20 à 100% de patients observants (21), grande variabilité que l'on explique par le fait que l'observance est un phénomène difficile à quantifier (22). Deux études de l'équipe de Regnier-Denois tentent une autre approche en appréhendant la représentation sociale de la chimiothérapie orale pour le prescripteur et le patient. La voie orale, plus simple au 1er abord a finalement chamboulé les pratiques des médecins dont le recul en termes d'utilisation est faible pour ces médicaments souvent récemment mis sur le marché. Le patient quant à lui, doit être sensibilisé à l'importance des modalités d'administration et être capable de déceler la survenue d'un EI et de suivre la conduite à tenir. Ils en concluent qu'une relation de confiance doit s'instaurer entre le corps médical et le patient afin d'optimiser le programme d'éducation thérapeutique. Connaître la perception de la maladie par le patient serait indispensable et met en étroite relation l'adhésion et l'observance (23)(24).

### **3.3.2 Polymédication, interactions médicamenteuses et alimentaires**

La polymédication est définie comme étant la prise concomitante de plusieurs médicaments. Il n'y a pas de définition consensuelle, selon les auteurs, le nombre minimum de médicaments retenus pour définir ce terme varie de 3 à 5. La HAS a retenu comme seuil « au moins 5 traitements chroniques différents », nous ferons de même dans ce travail. Ces prescriptions multiples sont le plus souvent légitimes et leurs pratiques augmentent avec l'âge du patient (25).

Les principales causes de la polymédication sont : la polypathologie, le recours à différents médecins sur une même période, le recours fréquent à l'automédication et aux compléments alimentaires et la cascade médicamenteuse. Cette dernière correspond à la prescription de médicaments dans le but de diminuer les EI d'autres médicaments.

La polymédication du patient âgé atteint de cancer est un problème connu au niveau international (26). Parmi les médicaments pris par ces patients, certains sont considérés comme anodins, et donc non déclarés aux spécialistes au moment des consultations (27). Cette prise de médicaments « alternatifs » est une pratique courante chez les patients atteints d'un cancer qui sont à la recherche d'une amélioration de la qualité de vie notamment par la réduction des symptômes et des effets secondaires, une volonté de combattre le cancer de manière naturelle, ou encore de prendre part activement dans la lutte contre cette maladie (28).

Pourtant, les chimiothérapies orales sont généralement des médicaments à marge thérapeutique étroite particulièrement sensibles aux interactions avec d'autres médicaments ou des aliments. De ce fait, une modification de leur pharmacocinétique peut induire une augmentation de leur toxicité ou une diminution de leur efficacité. Les études cliniques et donc les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) sont de plus en plus précis sur la pharmacocinétique du médicament et étudient à ce jour un panel important d'interactions possibles : au niveau de l'absorption par la modification du pH gastrique, au niveau de la distribution par modification de la liaison aux protéines plasmatiques, au niveau du métabolisme (Cytochromes,...) et du transport (P glycoprotéine,...) et enfin au niveau de l'élimination (29)(30). S'ajoute à cela le polymorphisme génétique qui contribue à rendre difficile l'évaluation de l'impact réel attendu. Une revue de la littérature publiée en 2014 met en exergue un nombre important d'interactions médicamenteuses et alimentaires, leur intensité et leur éventuel impact clinique que nous reprendrons plus en détail par la suite (31).

### **3.3.3 L'iatrogénie médicamenteuse**

L'iatrogénie médicamenteuse correspond selon l'OMS, à une réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement.

Si la prise en compte de la toxicité des chimiothérapies anticancéreuses a toujours été une préoccupation majeure, la tendance actuelle à l'utilisation de formes orales devrait encore plus interpellier le corps médical. En effet, la prise en charge des événements toxiques lors de l'administration du médicament se fait à domicile. Prenons l'exemple de l'effet émétisant toujours présent avec les cytotoxiques, qui posent la question de la ré-administration de ce dernier et qui laisse le patient livré à lui-même dans cette décision.

Les EI communs de tous les anticancéreux sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, mucites), les troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie et anémie), une asthénie et les réactions allergiques.

Les thérapies ciblées ont des modes d'action et des EI propres : les effets secondaires cutanés sont souvent au premier plan, particulièrement l'éruption acnéiforme et le syndrome mains-pieds. Mais de nombreuses autres toxicités sont décrites dans la littérature notamment cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, digestive se traduisant souvent par des manifestations en lien avec leur mécanisme d'action et donc le système immunitaire (thyroïdite, colite, inflammation pulmonaire...). Ils se manifestent le plus souvent précocement dès le 1er cycle (5,32).

Dans ce contexte, en tant que pharmacien hospitalier, il nous a semblé indispensable de rencontrer les patients à l'instauration de leur traitement par chimiothérapie orale afin de leur expliquer les modalités d'administration parfois compliquées, les sensibiliser à la survenue potentielle d'EI et de réaliser une conciliation médicamenteuse. Dans le but d'optimiser notre prise en charge, nous avons cherché à déterminer s'il existait une population à risque et/ou des médicaments à risque puis nous avons évalué notre organisation afin de trouver des axes d'amélioration.

# **2<sup>ème</sup> partie : Optimisation et évaluation de la coordination ville hôpital au Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan**

---

## **1 Introduction**

Le décloisonnement entre la ville et l'hôpital chez les patients sous chimiothérapie orale étant primordial dans le système de santé actuel, le service d'onco-hématologie du Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan s'est investi dans cette démarche. Un projet intégrant la création d'un poste d'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale et visant à améliorer le lien entre les professionnels hospitaliers et libéraux via une plateforme territoriale d'appui a été mis en place. Ce projet a nécessité un investissement important de la part du pharmacien hospitalier. Dans ce contexte, et afin de nous intégrer de la façon la plus efficace dans le parcours de soins du patient, nous avons réalisé une première étude dont l'objectif principal était de mettre en évidence une population et/ou des médicaments particulièrement à risque. Puis nous avons réalisé une seconde étude dont l'objectif principal a été d'évaluer cette nouvelle organisation et son impact sur le patient.

## **2 Matériel et Méthode**

En amont de la mise en place du nouveau parcours de soins prévue pour septembre 2018, nous avons réalisé une étude complétée d'une recherche bibliographique décrites ci-dessous :

- Etat des lieux

Nous avons effectué une étude observationnelle, rétrospective, décrivant la survenue d'effets indésirables liés aux chimiothérapies orales chez les patients suivis au sein du CH de Mont-de-Marsan. Nous avons inclus dans notre étude tous les patients suivis dans le service d'onco-hématologie sous chimiothérapie orale à la date du 30 avril 2018 puis nous avons étudié leur dossier en août 2018 afin d'évaluer la tolérance à leur traitement. Les éléments recueillis ont été les suivants :

- Caractéristiques de la population : âge, sexe, pathologie.

- Situation thérapeutique : polymédication (nombre de médicaments chroniques supérieur à 4 incluant la chimiothérapie), chimiothérapie orale, classe médicamenteuse, ligne de traitement, date de début de traitement, suivi par la PTA.
- Critères évaluant la iatrogénie : EI (répartis par classe de système d'organe (SOC)), date de survenue de l'EI, prise en charge (ville ou hospitalière), impact sur la chimiothérapie.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients sous hormonothérapie car non soumis à notre problématique.
- Patients sous chimiothérapie orale associée à une chimiothérapie intraveineuse car venues régulières en hospitalisation de jour et il nous semblait difficile d'imputer un EI à l'une ou l'autre.
- Patients inclus dans un essai clinique, patients en institution et les patients non compliants car le suivi n'était pas représentatif de la population générale.

Nous avons traité de façon globale tous les résultats puis de façon indépendante les résultats pour les patients d'oncologie et d'hématologie.

Les données ont été décrites par les statistiques usuelles. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les résultats étaient considérés comme significatifs avec une p-value < 0,05.

- Recherche bibliographique

Nous avons complété cette étude par une recherche bibliographique sur les modalités de prises des anticancéreux par voie orale et le risque d'interactions médicamenteuses. Nous avons consulté les bases de données suivantes :

- Le RCP des médicaments pour retrouver l'indication, les modalités de prescription, de délivrance et d'administration, les paramètres pharmacocinétiques et les interactions médicamenteuses.
- Le site GPR® pour déterminer si la posologie du médicament s'adaptait à la fonction rénale, nous avons choisi un débit de filtration glomérulaire (DFG) seuil à 30ml/min.
- Le site Drugbank® pour identifier les IM potentielles.



- Le site DDI predictor® pour quantifier les IM retrouvées: pour cela nous avons choisi des médicaments connus comme substrat/inhibiteur/inducteur des cytochromes P450 (33). Ils sont mentionnés dans le **Tableau 3** ci-dessous. Puis en présence d'une interaction, nous avons relevé les rapports d'AUC pour chaque chimiothérapie orale en position de substrat et/ou inducteur et/ou inhibiteur selon son profil pharmacocinétique.
- Quand l'information sur les interactions médicamenteuses n'était pas disponible dans le RCP, nous avons complété nos données à l'aide de deux revues de la littérature (30,31).

Cytochrome	Substrat	Inducteur	Inhibiteur
<b>3A4/5</b>	Atorvastatine	Rifampicine	Ketoconazole
<b>1A2</b>	Mianserine	Tabac	Ciprofloxacine
<b>2B6</b>	Efavirenz	Rifampicine	Clopidogrel
<b>2C8</b>	Loperamide	Rifampicine	Gemfibrozil
<b>2C9</b>	Acenocoumarol	Rifampicine	Amiodarone
<b>2C19</b>	Pantoprazole	Rifampicine	Esoméprazole
<b>2D6</b>	Paroxétine	NA	Amiodarone

Tableau 3 : Médicaments connus comme substrat, inhibiteur ou inducteur des cytochromes P450

A la suite de cela, le 1er septembre 2018, le poste d'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale a été créé ; l'analyse des interactions médicamenteuses, réalisée par le pharmacien hospitalier, a été intégrée au parcours de soins du patient sous chimiothérapie orale. Ce qui nous amène à notre seconde étude décrite ci-dessous.

- Evaluation

Nous avons effectué une étude observationnelle, rétrospective évaluant la prise en charge des patients du service d'onco-hématologie du CH de Mont-de-Marsan à 4 mois de la mise en place d'une organisation intégrant l'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale, le pharmacien hospitalier et la PTA Santé Landes. Nous avons inclus dans notre étude tous les patients pour lesquels une chimiothérapie orale a été instaurée entre le 1<sup>er</sup> septembre 2018 (date de prise de fonction de l'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale) et le 31 décembre 2018 afin d'évaluer l'impact sur la prise en charge du patient de la nouvelle organisation du service d'onco-hématologie du CH de Mont-de-Marsan. Les éléments recueillis ont été les suivants :

- Caractéristiques de la population : âge, sexe, pathologie.
- Situation thérapeutique : polymédication (nombre de médicaments chroniques supérieur à 4 incluant la chimiothérapie), chimiothérapie orale, classe médicamenteuse, ligne de traitement, date de début de traitement.
- Critères évaluant le parcours de soins : analyse des IM, intervention pharmaceutique, mode de suivi (PTA/IDE du service).

Les critères d'exclusion étaient les mêmes que pour l'étude précédente.

Enfin, nous avons remis à tous les patients un questionnaire à 1 mois de l'initiation de la chimiothérapie orale (**Annexe 2**) afin d'évaluer leur satisfaction concernant leur entretien avec l'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale et le pharmacien hospitalier.

### 3 Résultats

#### 3.1 Une population à risque ?

Nous avons inclus 117 patients traités dans le service d'onco-hématologie, dont l'âge moyen était de 73 ans, 56% étaient des femmes et 44% des hommes. Cinquante-six pour cent d'entre eux étaient polymédiqués mais dans 18% des cas nous ne retrouvons pas l'information dans le dossier. Dans 56% des cas, ils étaient traités par un cytotoxique et 44% une thérapie ciblée. Cinquante-six de ces patients soit 48% ont eu au moins un effet indésirable. (**Tableau 4**)

	Population totale	Cancer hématologique	Tumeur solide
Nombre de patients sous chimiothérapie orale	117	75	42
Age moyen (années)	73	75	70
Age médian et [extrêmes]	74 [30-94]	76 [30-92]	69 [48-94]
<i>Sexe, n (%)</i>			
Homme	51 (44)	40 (53)	11 (27)
Femme	66 (56)	35 (47)	31 (73)
Sex ratio (H/F)	0.77	1.14	0.35
<i>Type de cancer, n (%)</i>			
LLC	–	7 (9)	–
LMC	–	9 (12)	–
Lymphome	–	4 (6)	–
Myelofibrose	–	6 (8)	–
Myelome multiple	–	16 (21)	–
Polyglobulie de Vaquez	–	7 (9)	–
Thrombocytémie essentielle	–	26 (35)	–
Digestif	–	–	2 (5)
Glioblastome	–	–	1 (2)
Poumon	–	–	12 (29)
Rein	–	–	8 (19)
Sein	–	–	17 (40)
Ovaire	–	–	2 (5)
<i>Polymédication (&gt; 4 médicaments chroniques), n (%)</i>			
Oui	66 (56)	48 (64)	18 (43)
Non renseigné	21 (18)	12 (16)	9 (21)
<i>Type de chimiothérapie orale, n (%)</i>			
Cytotoxique	62 (56)	55 (73)	7 (17)
Thérapie ciblée	55 (44)	20 (27)	35 (83)
<i>Ligne de traitement, n (%)</i>			
1	55 (47)	45 (60)	10 (24)
2	35 (30)	22 (29)	13 (31)
3	10 (9)	5 (7)	5 (12)
>3	17 (14)	3 (4)	14 (33)
Suivi par la PTA, n (%)	14 (12)	6 (8)	8 (19)
Survenue d'au moins un effet indésirable, n (%)	56 (48)	33 (44)	23 (55)

Tableau 4 : Description de la population de patients sous chimiothérapie orale (n = 117)

Nous avons ensuite traité indépendamment les pathologies hématologiques et les tumeurs solides pour observer la survenue d'EI dans ces populations.

- Hématologie

Nous retrouvons 75 patients dont l'âge moyen était de 75 ans, 47% étaient des femmes et 53% des hommes. Soixante quatre pour cent d'entre eux étaient polymédiqués mais dans 16% des cas nous ne retrouvons pas l'information dans le dossier. Dans 73% des cas, ils étaient traités par un cytotoxique et 27% une thérapie ciblée et il s'agissait d'un traitement de 1ère ligne dans 60% des cas. Trente-quatre de ces patients soit 44% ont eu au moins un EI. (**Tableau 4**)

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des EI par SOC. Dans plus d'un tiers des cas les patients avaient des troubles hématologiques à savoir anémie, leucopénie et thrombopénie.

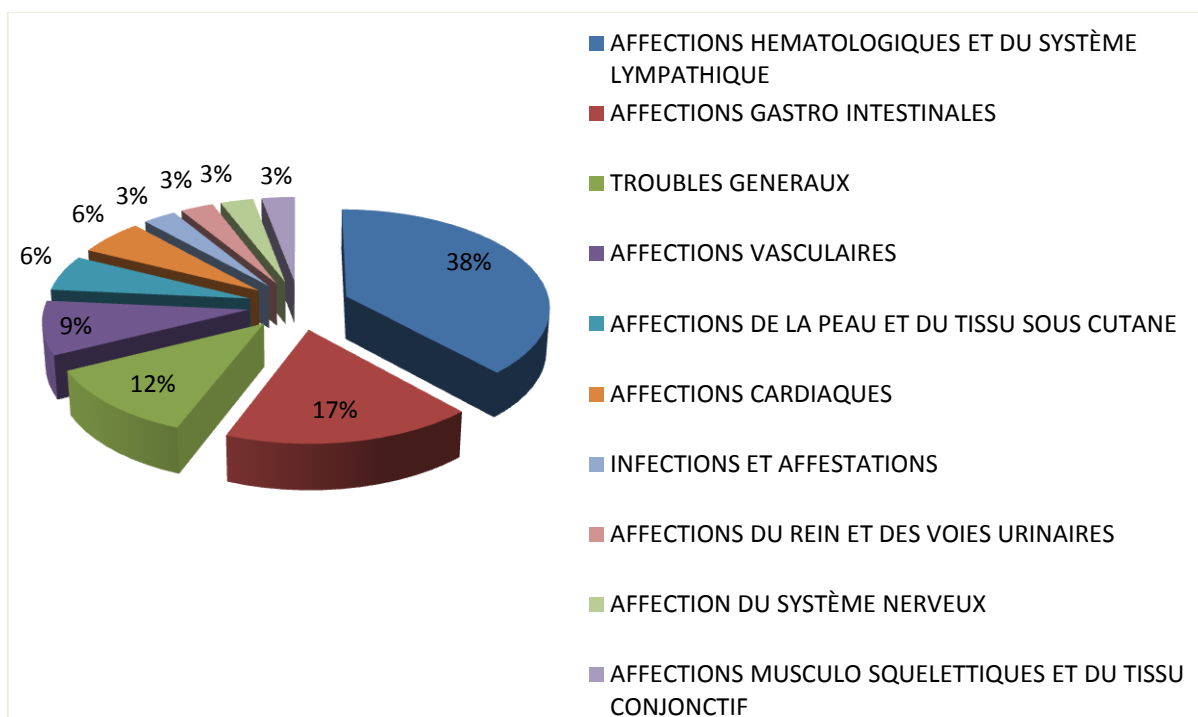


Figure 6 : Répartition des EI par SOC chez les patients d'hématologie (n = 34)

A la suite de la survenue d'un EI, les patients ont été hospitalisés dans 38% des cas et 62% des patients étaient gérés à domicile ou chez un professionnel de 1er recours. La prise en charge de l'EI est exposée dans le diagramme ci-dessous.

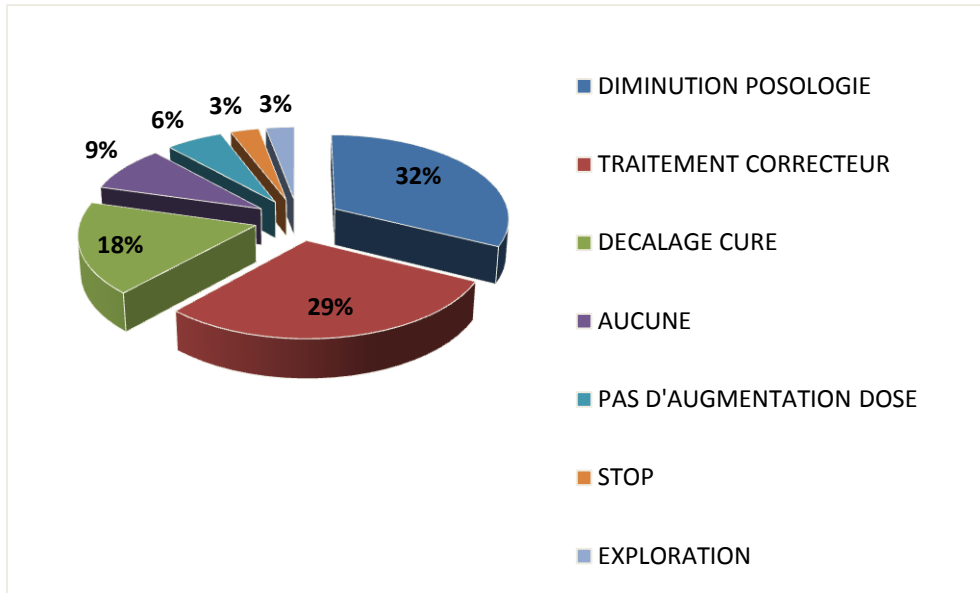


Figure 7 : Répartition des prises en charge des EI des patients d'hématologie (n = 34)

Pour terminer, le diagramme ci-dessous nous indique la répartition des chimiothérapies orales administrées dans la population ayant eu un EI.

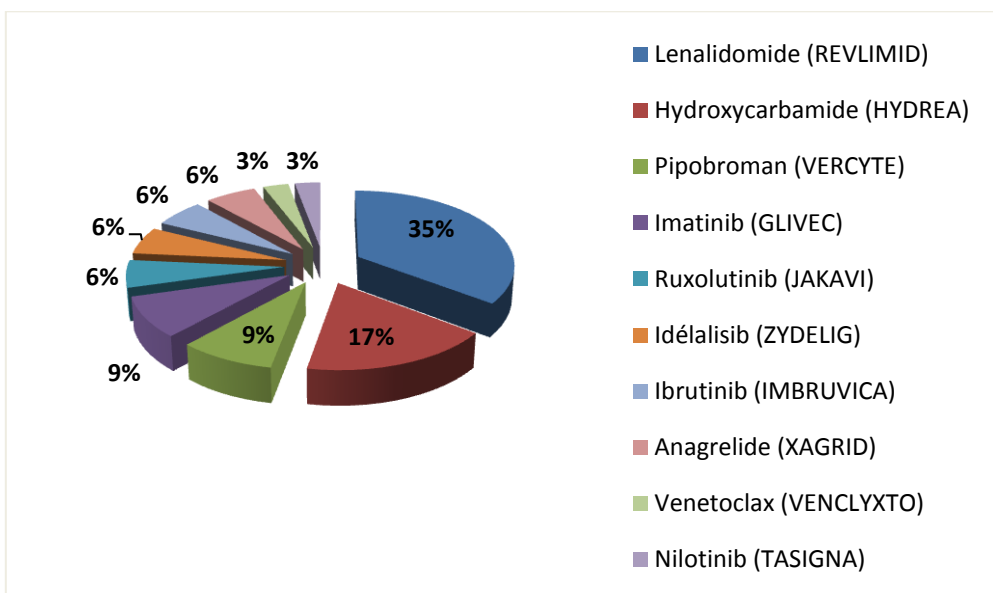


Figure 8 : Répartition des médicaments des patients d'hématologie ayant eu un EI (n = 34)

- Oncologie

Nous retrouvons 42 patients dont l'âge moyen était de 70 ans, 73% étaient des femmes et 27% des hommes. Quarante trois pour cent d'entre eux étaient polymédiqués mais dans 21% des cas nous ne retrouvons pas l'information dans le dossier. Dans 83% des cas, ils étaient traités par une thérapie ciblée et 17% et un cytotoxique et il s'agissait d'un traitement de 1ère ligne dans 24% des cas, dans 31% une seconde ligne et dans 12% une troisième ligne. Vingt-trois de ces patients soit 55% ont eu au moins un EI. (**Tableau 4**)

Les diagrammes ci-dessous montrent respectivement la répartition des EI par SOC et le grade évalué pour chacun d'eux.

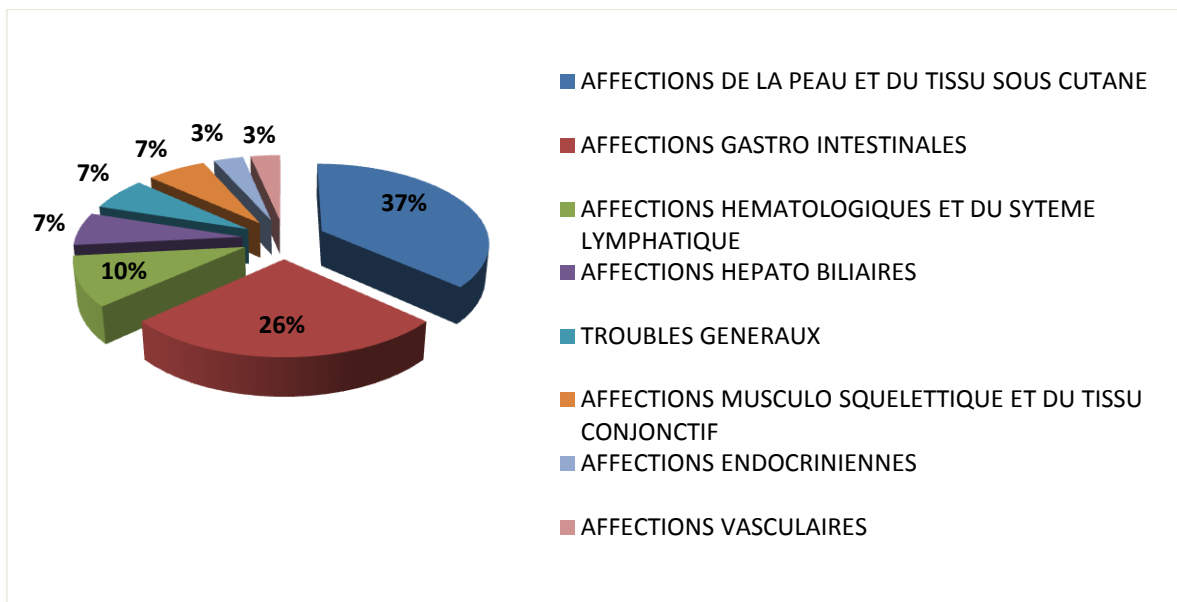


Figure 9 : Répartition des EI par SOC chez les patients d'oncologie (n = 30)

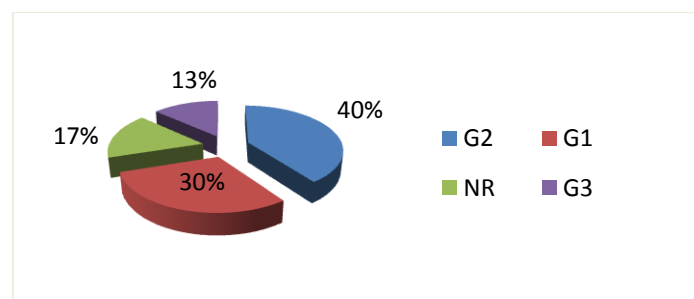


Figure 10 : Répartition des EI par grade (G) chez les patients d'oncologie (n = 30)

Plus de deux tiers des EI sont répartis entre affections de la peau et du tissu sous cutané, affections gastro-intestinales et affections hématologiques. Il s'agissait dans 40% des cas d'EI de grade I.

A la suite de la survenue d'un EI, les patients ont été hospitalisés dans 17% des cas et 83% des patients étaient gérés à domicile ou chez un professionnel de 1er recours. La prise en charge de l'EI est exposée dans le diagramme ci-dessous.

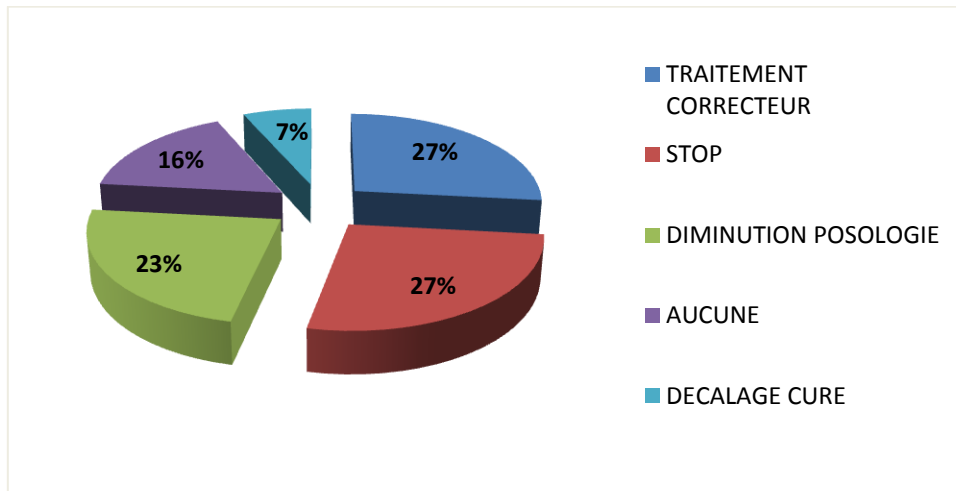


Figure 11 : Répartition des prises en charge des EI des patients d'oncologie (n = 30)

Pour terminer, le diagramme ci-dessous nous indique la répartition des chimiothérapies orales administrées dans la population ayant eu un EI.

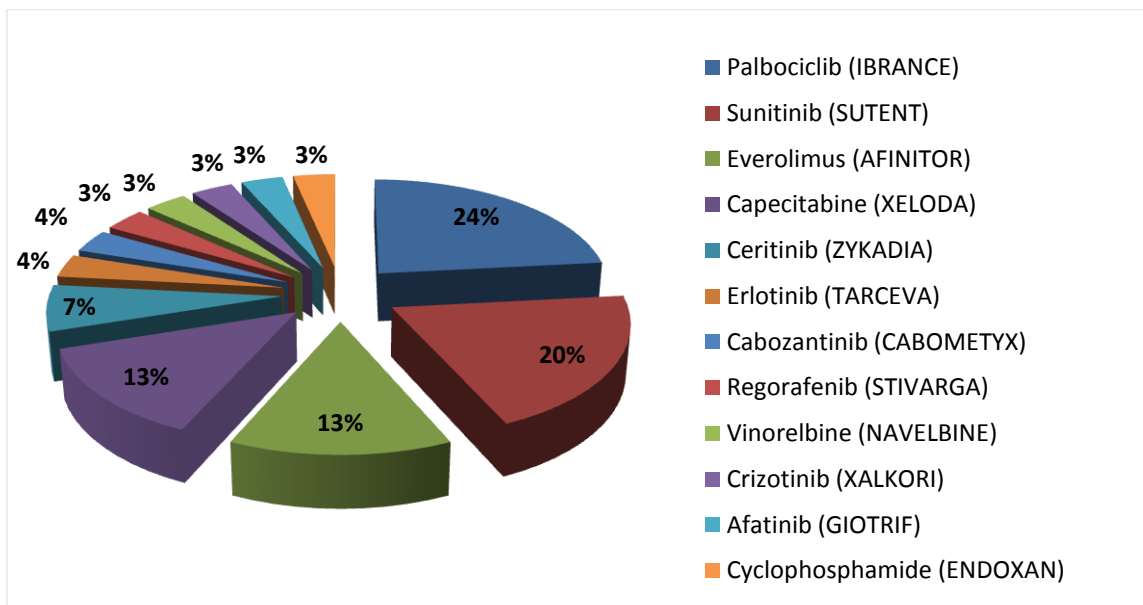


Figure 12 : Répartition des médicaments des patients d'oncologie ayant eu un EI (n = 30)

- Test statistique sur l'effectif total :

Pour terminer, nous avons cherché à déterminer à l'aide de tests statistiques si une population précise était plus à risque de survenue d'EI. Nous avons donc comparé les paramètres suivant dans l'échantillon avec EI et sans EI : âge, sexe et polymédication.

	Absence d'EI	EI	p
n	61	56	
<i>Age</i>			0,7227
Variance	106,9	108,8	
Age moyen	73,2	72,8	
<i>Sexe, n (%)</i>			0,5530
Femme	36 (59)	30 (54)	
Homme	25 (41)	26 (46)	
<i>Polymédication, n (%)</i>			0,9780
Oui	35 (57)	31 (55)	
Non	16 (23)	14 (25)	

Tableau 5 : Analyse des paramètres liés à la population susceptibles d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par chimiothérapie orale

Aucun paramètre concernant la population ne semble corrélé à la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs chez les patients traités par chimiothérapie orale.



### 3.2 Des médicaments à risque ?

Ci-dessous les histogrammes comparant la survenue d'EI par médicament :

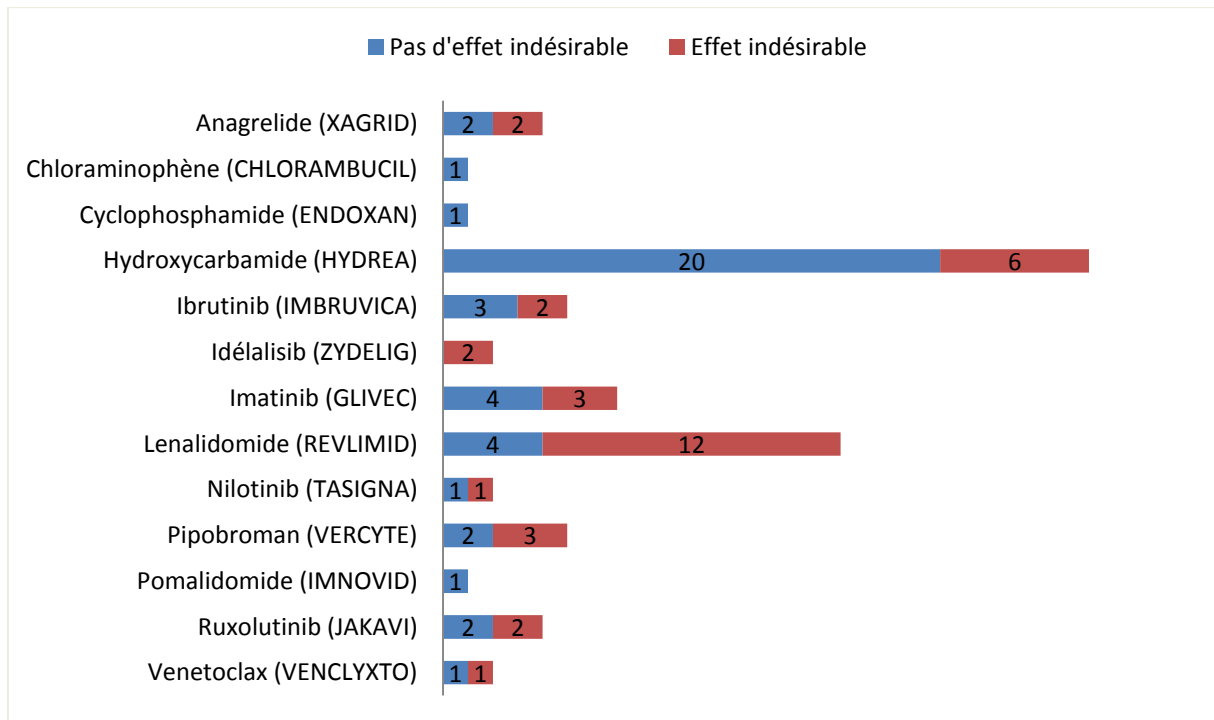


Figure 13 : Comparaison du nombre de survenues d'EI par médicament chez les patients d'hématologie (n = 76)

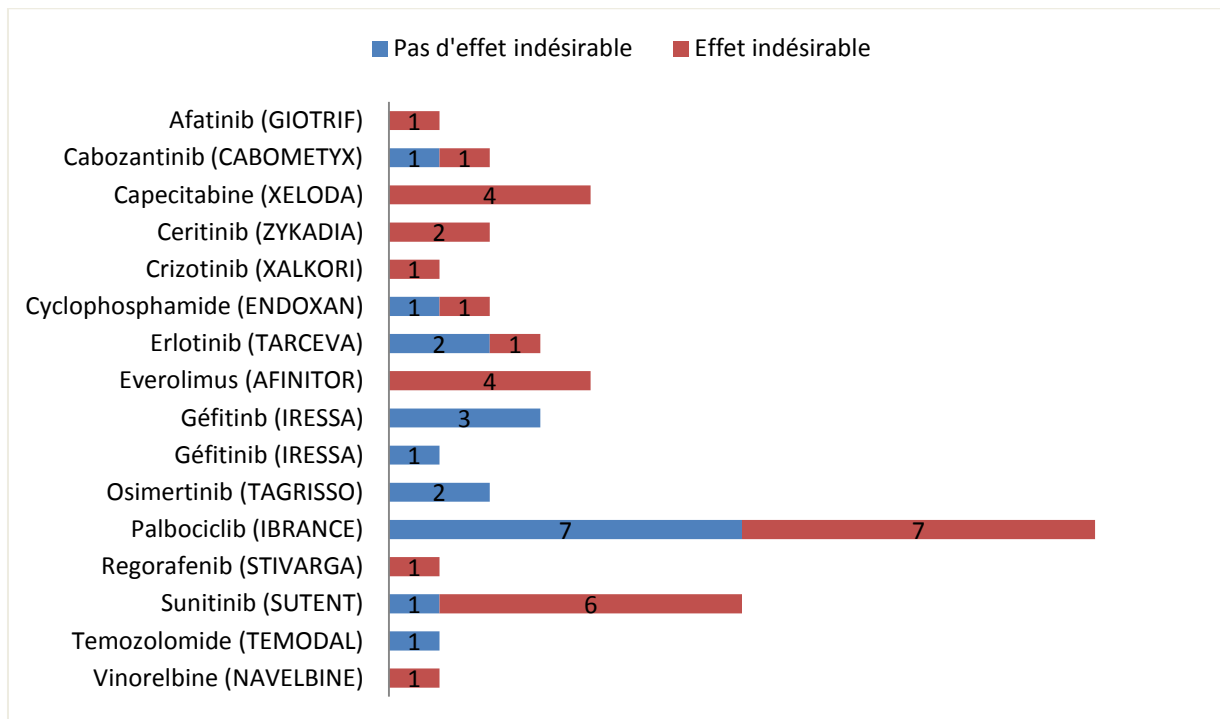


Figure 14 : Comparaison du nombre de survenues d'EI par médicament chez les patients d'oncologie (n = 49)

- Test statistique sur l'effectif total :

- Nous avons cherché à déterminer à l'aide d'un test du  $\chi^2$  s'il n'y avait pas de différence entre le nombre de patients sous cytotoxique ou thérapie ciblée dans les groupes avec ou sans EI.

	Absence d'EI	EI	p
n	61	56	0,5345
<i>Classe ATC, n (%)</i>			
Cytotoxique	34 (55)	28 (50)	
Thérapie ciblée	27 (45)	28 (50)	

Tableau 6 : Analyse d'un paramètre lié au médicament susceptible d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par chimiothérapie orale

Ce paramètre ne semble pas corrélé à la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs chez les patients traités par chimiothérapie orale.

Pour finir, nous avons représenté le délai d'apparition des EI dans la population d'hématologie et d'oncologie en utilisant la méthode de Kaplan Meier :

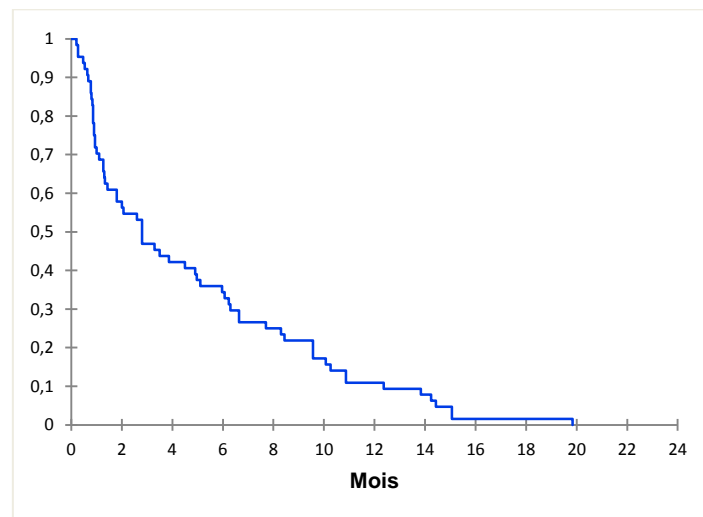


Figure 15 : Délai de survenue des effets indésirables

A noter que l'instauration du traitement au moment de notre observation en août 2018 pouvait dater de plusieurs années à un minimum de 3 mois. (d'avril 2004 à avril 2018)

- Recherche bibliographique

Pour débiter, la figure ci-dessous représente le pourcentage de chimiothérapies orales substrats, inhibiteurs ou inducteurs des principaux enzymes et transporteurs connus pour intervenir dans les étapes de pharmacocinétique du médicament.

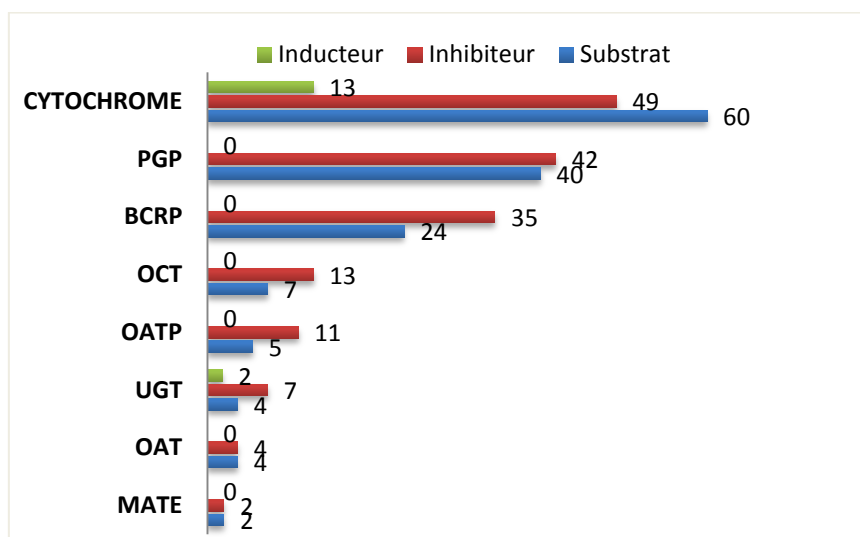


Figure 16 : Pourcentage de chimiothérapies orales substrat, inhibiteur et inducteur des enzymes et transporteurs (n = 54)

En nous focalisant sur les voies du métabolisme et du transport de la chimiothérapie orale majoritairement retrouvées dans la figure ci-dessus, nous avons synthétisé sous forme de tableaux les résultats de notre recherche bibliographique.

Dans ce premier tableau, la chimiothérapie orale est considérée comme substrat :

DCI	Princeps	CYP	Inhibition (AUC*/AUC)	Induction (AUC/AUC*)	P-gp	BCRP	OATP	OCT
Afatinib	GIOTRIF	NON	–	–	OUI	OUI	NON	NON
Alectinib	ALECENSA	SUB	–	–	NON	NON	NON	NON
Anagrelide	XAGRID	SUB	–	–	NR	NR	NR	NR
Axitinib	INLYTA	3A4/3A5	5	2	NON	OUI	OUI	NR
Bosutinib	BOSULIF	3A4	8	8	NR	NON	NON	NON
Cabozantinib	CABOMETYX	3A4	4	2	NON	NR	NR	NR
Capécitabine	XELODA	NON	–	–	NR	NR	NR	NR
Ceritinib	ZYKADIA	SUB	–	–	OUI	NON	NON	NON
Cobimetinib	COTELLIC	3A4	8	8	OUI	NON	NON	NR
Crizotinib	XALKORI	3A4/3A5	6	3	OUI	NR	NON	NON
Dabrafenib	TAFINLAR	3A4	4	2	OUI	OUI	NON	NR
Dasatinib	SPRYCEL	3A4	7	5	OUI	OUI	NR	OUI

DCI	Princeps	CYP	Inhibition (AUC*/AUC)	Induction (AUC/AUC*)	P-gp	BCRP	OATP	OCT
Erlotinib	TARCEVA	3A4	5	2	OUI	NR	NON	OUI
Everolimus	AFINITOR	3A4	8	14	OUI	NR	NR	NR
Gefitinib	IRESSA	3A4/2D6	4	1,62/1,86	OUI	NON	NR	NR
Ibrutinib	IMBRUVICA	3A4	8	25	NON	NON	NR	NR
Idelalisib	ZYDELIG	3A4	5	2	NON	NON	OUI	NR
Imatinib	GLIVEC	3A4	4	2	OUI	OUI	OUI	OUI
Lapatinib	TYVERB	3A4	7	4	OUI	OUI	NON	NR
Lenalidomide	REVLIMID	NON	–	–	OUI	NON	NON	NON
Lenvatinib	LENVIMA	NON	–	–	OUI	OUI	NON	NON
Methotrexate	METHOTREXATE	NR	–	–	OUI	NR	NR	NR
Nilotinib	TASIGNA	3A4	6	3	OUI	OUI	NR	NR
Olaparib	LYNPARZA	3A4	6	3	OUI	NON	NON	NON
Osimertinib	TAGRISSE	3A4	NR	NR	NON	NON	NON	NON
Palbociclib	IBRANCE	3A	5	2	NON	NON	NON	NON
Pazopanib	VOTRIENT	3A4	4	2	OUI	OUI	NON	NR
Pomalidomide	IMNOVID	1A2/3A4	1,31/3,23	1,57/1,11	OUI	NR	NR	NR
Ponatinib	ICLUSIG	3A4	3	1	NON	NON	NON	NON
Regorafenib	STIVARGA	3A4	2	1	NON	NON	NR	NR
Ruxolitinib	JAKAVI	3A4	4	2	NON	NON	NR	NR
Sorafenib	NEXAVAR	3A4	NR	NR	NON	NR	NR	NR
Sunitinib	SUTENT	3A4	4	2	OUI	OUI	NR	NR
Topotecan	HYCAMTIN	NON	–	–	OUI	OUI	NR	NR
Trametinib	MEKINIST	NON	–	–	OUI	NON	NON	NON
Tretinoïne	VESANOID	2C8	–	–	NR	NR	NR	NR
Trifluridine/tipiracil	LONSURF	NON	–	–	NR	NON	NON	OUI
Vandetanib	CAPRELSA	3A4	2	1	NON	NON	NR	NR
Vemurafenib	ZELBORAF	3A4	NR	NR	OUI	OUI	NR	NR
Venetoclax	VENCLYXTO	3A	NR	NR	OUI	OUI	NON	NR
Vismodegib	ERIVEDGE	NON	–	–	NON	NON	NON	NR

(AUC = aire sous la courbe de la chimiothérapie orale en l'absence d'inducteur ou d'inhibiteur, AUC\*= aire sous la courbe de la chimiothérapie orale en présence d'inducteur ou d'inhibiteur, CYP = cytochrome P, NR = non renseigné)

Tableau 7 : Les chimiothérapies orales substrats enzymatiques

Nous constatons dans le tableau ci-dessus que **23 chimiothérapies orales** sont substrats des cytochromes avec un rapport d'AUC modifié de façon significative en prenant un seuil de référence à 2 (AUC du substrat en présence d'un inducteur divisé par 2 et en présence d'un inhibiteur multiplié par 2).

En présence d'un inhibiteur des cytochromes le **bosutinib**, le **cobimetinib**, le **crizotinib**, le **dasatinib**, l'**everolimus**, l'**ibrutinib**, le **lapatinib**, le **nilotinib** et l'**olaparib** pourraient voir

leurs AUC multipliées par une valeur >5. En présence d'un inducteur le **bosutinib** et le **cobimetinib** auraient une AUC divisée par 8 pour, l'**everolimus** par 14 et l'**ibrutinib** par 25. Ils sont considérés comme substrats majeurs. (Indiqués en rouge dans le **Tableau 7**)

Nous avons réalisé la même recherche en considérant cette fois la chimiothérapie orale comme un inhibiteur enzymatique :

DCI	Princeps	CYP	AUC*/AUC	P-gp	BCRP	OATP	OCT
Afatinib	GIOTRIF	NON	–	OUI	OUI	NR	NR
Axitinib	INLYTA	1A2/2C8	NR	OUI	OUI	NR	NR
Bosutinib	BOSULIF	NON	–	OUI	NR	NR	NR
Cabozantinib	CABOMETYX	NON	–	OUI	NR	NR	NR
Capécitabine	XELODA	2C9	NR	NR	NR	NR	NR
Cobimetinib	COTELLIC	3A4/2D6	NR	NON	OUI	OUI	NR
Crizotinib	XALKORI	3A	<b>2,19</b>	OUI	NR	NR	OUI
		2B6	NR				
Dasatinib	SPRYCEL	3A4	NR	OUI	OUI	NR	NR
Gefitinib	IRESSA	2C19/2D6	NR	NON	OUI	NR	OUI
Ibrutinib	IMBRUVICA	NON	–	OUI	NR	NR	NR
		3A4	1,91				
		2C9	1				
Imatinib	GLIVEC	2D6	1	OUI	OUI	NR	NR
		3A4	1,3				
Lapatinib	TYVERB	2C8	NR	OUI	OUI	OUI	NR
Nilotinib	TASIGNA	3A4/2C9/2D6/2C8	NR	OUI	NR	NR	OUI
Olaparib	LYNPARZA	3A4	NR	OUI	NR	OUI	OUI
Osimertinib	TAGRISSE	NON	–	OUI	OUI	NR	NR
Palbociclib	IBRANCE	3A	1,4	OUI	OUI	NR	OUI
		2D6	1,57				
		1A2	1,29				
		3A4	1,2				
		2B6	NR				
		2C8	NR				
		2C9	1				
2C19	1						
Pazopanib	VOTRIENT	2E1	NR	OUI	OUI	OUI	NR
		NON	–				
		NON	–				
		NON	–				
		NON	–				
Ponatinib	ICLUSIG	NON	–	OUI	OUI	NON	NON
Regorafenib	STIVARGA	NON	–	OUI	OUI	NR	NR
Ruxolitinib	JAKAVI	NON	–	OUI	OUI	NR	NR
Sorafenib	NEXAVAR	2B6/2C9/2C8	NR	OUI	OUI	NR	NR
Sunitinib	SUTENT	NON	–	OUI	OUI	NR	NR

DCI	Princeps	CYT	AUC*/AUC	P-gp	BCRP	OATP	OCT
Tretinoïne	VESANOID	2C9	NR	NR	NR	NR	NR
Vandetanib	CAPRELSA	2D6	NR	OUI	OUI	NR	OUI
Vemurafenib	ZELBORAF	1A2	1,59	OUI	OUI	NR	OUI
Venetoclax	VENCLYXTO	NON	–	OUI	OUI	OUI	NR
Vismodegib	ERIVEDGE	NON	–	NR	OUI	OUI	NR

(AUC= aire sous la courbe d'un médicament substrat en l'absence de la chimiothérapie orale inhibitrice, AUC\*= aire sous la courbe d'un médicament substrat en présence de la chimiothérapie orale inhibitrice, CYP = cytochrome P, NR = non renseigné)

Tableau 8 : Les chimiothérapies orales inhibiteurs enzymatiques

Nous constatons que seul le **crizotinib** pourrait doubler l'AUC d'un substrat du cytochrome 3A par deux.

Puis en considérant la chimiothérapie orale comme un inducteur enzymatique :

DCI	Princeps	CYP	AUC/AUC*	P-gp	BCRP	OATP	OCT
Crizotinib	XALKORI	3A/2C8/2C9	NR	NR	NR	NR	NR
Dabrafenib	TAFINLAR	3A4	<b>3,13</b>	NR	NR	NR	NR
Lenvatinib	LENVIMA	3A4	NR	NR	NR	NR	NR
Nilotinib	TASIGNA	2B6/2C8/2C9	NR	NR	NR	NR	NR
Olaparib	LYNPARZA	2B6	NR	NR	NR	NR	NR
Tretinoïne	VESANOID	2E1	NR	NR	NR	NR	NR
Vemurafenib	ZELBORAF	3A4	1,35	NR	NR	NR	NR

(AUC= aire sous la courbe d'un médicament substrat en l'absence de la chimiothérapie orale inductrice, AUC\*= aire sous la courbe d'un médicament substrat en présence de la chimiothérapie orale inductrice, CYP = cytochrome P, NR = non renseigné)

Tableau 9 : Les chimiothérapies orales inducteurs enzymatiques

Et nous constatons que seul le **dabrafenib** serait pourvoyeur d'interactions divisant au moins par 2 l'AUC du substrat concerné.

Ensuite, nous avons relevé dans le RCP des chimiothérapies orales les données concernant les interactions potentielles avec des médicaments fréquemment prescrits dans la population générale : la warfarine, les inhibiteurs de la pompe à protons. Nous avons également indiqué les chimiothérapies orales pourvoyeuses d'allongement de l'intervalle QT.

DCI	Princeps	IPP	WARFARINE	QT
<b>Afatinib</b>	GIOTRIF	NON	NON	
<b>Alectinib</b>	ALECENSA	NON	NON	
<b>Anagrelide</b>	XAGRID	OUI	NON	
<b>Axitinib</b>	INLYTA	NON	NON	
<b>Bosutinib</b>	BOSULIF	OUI	NON	OUI
<b>Cabozantinib</b>	CABOMETYX	NON	OUI	

DCI	Princeps	IPP	WARFARINE	QT
<b>Melphalan</b>	ALKERAN	NR	NR	
<b>Mercaptopurine</b>	PURINETHOL	NR	NR	
<b>Methotrexate</b>	METHOTREXATE	OUI	OUI	
<b>Nilotinib</b>	TASIGNA	OUI	NON	OUI
<b>Olaparib</b>	LYNPARZA	NON	NON	
<b>Osimertinib</b>	TAGRISSO	NON	NR	

DCI	Princeps	IPP	WARFARINE	QT	DCI	Princeps	IPP	WARFARINE	QT
Capécitabine	XELODA	NON	OUI		Palbociclib	IBRANCE	OUI	NR	
Ceritinib	ZYKADIA	OUI	NON		Pazopanib	VOTRIENT	OUI	NON	OUI
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE	NR	NR		Pipobroman	VERCYTE	NR	NR	
Cobimetinib	COTELLIC	NON	NON		Pomalidomide	IMNOVID	NR	NR	
Crizotinib	XALKORI	OUI	NON	OUI	Ponatinib	ICLUSIG	OUI	NON	
Cyclophosphamide	ENDOXAN	NR	NR		Procarbazine	NATULAN	NR	NR	
Dabrafenib	TAFINLAR	NON	OUI		Regorafenib	STIVARGA	NR	OUI	
Dasatinib	SPRYCEL	OUI	NON	OUI	Ruxolitinib	JAKAVI	NR	NR	OUI
Erlotinib	TARCEVA	OUI	OUI		Sorafenib	NEXAVAR	NR	OUI	
Etoposide	CELLTOP	NR	NR		Sunitinib	SUTENT	NR	OUI	OUI
Everolimus	AFINITOR	NON	NON		Temozolomide	TEMODAL	NR	NR	
Fludarabine	FLUDARA	NR	NR		Thalidomide	THALIDOMIDE	NR	NR	
Gefitinib	IRESSA	OUI	OUI		Topotecan	HYCAMTIN	NR	NR	
Hydroxycarbamide	HYDREA	NR	NR		Tretinoïne	VESANOID	NR	NR	
Ibrutinib	IMBRUVICA	OUI	OUI		Trifluridine/tipiracil	LONSURF	NR	NR	
Idelalisib	ZYDELIG	NON	OUI		Vandetanib	CAPRELSA	NR	OUI	OUI
Imatinib	GLIVEC	NON	OUI		Vemurafenib	ZELBORAF	NR	OUI	OUI
Lapatinib	TYVERB	OUI	NR	OUI	Venetoclax	VENCLYXTO	NON	OUI	
Lenalidomide	REVLIMID	NON	NON		Vinorelbine	NAVELBINE	NR	NR	
Lenvatinib	LENVIMA	NON	NON		Vismodegib	ERIVEDGE	NON	NR	
Lomustine	BELUSTINE	NR	NR						

Tableau 10 : Les interactions des chimiothérapies orales avec la warfarine et les inhibiteurs de la pompe à protons

Et pour finir, le tableau ci-dessous regroupe les caractéristiques pouvant être prises en compte par les pharmaciens hospitaliers lors de l'analyse de la prescription afin de cibler au mieux les risques liés à la chimiothérapie orale prescrite.

DCI	Princeps	Classe	Prescription	Délivrance	Surveillance particulière	Adaptation fonction rénale (Cl < 30mL/min)	Administration	Risque Interaction
Afatinib	GIOTRIF	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
Alectinib	ALECENSA	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
Anagrelide	XAGRID	CYT	SPE	VILLE	NON	NR	CONTINUE	OUI
Axitinib	INLYTA	TC	SPE	VILLE	OUI	NON	CONTINUE	OUI
Bosutinib	BOSULIF	TC	SPE	VILLE	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
Cabozantinib	CABOMETYX	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
Capécitabine	XELODA	CYT	SPE	VILLE	OUI	OUI	DISCONTINUE	OUI
Ceritinib	ZYKADIA	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE	CYT	SPE	VILLE	NON	OUI	DISCONTINUE	NON
Cobimetinib	COTELLIC	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	DISCONTINUE	OUI
Crizotinib	XALKORI	TC	SPE	VILLE	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
Cyclophosphamide	ENDOXAN	CYT	SPE	VILLE	NON	OUI	DISCONTINUE	NON
Dabrafenib	TAFINLAR	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
Dasatinib	SPRYCEL	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI

DCI	Princeps	Classe	Prescription	Délivrance	Surveillance particulière	Adaptation fonction rénale (Cl < 30mL/min)	Administration	Risque Interaction
<b>Erlotinib</b>	TARCEVA	TC	SPE	VILLE	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
<b>Etoposide</b>	CELLTOP	CYT	SPE	VILLE	OUI	OUI	DISCONTINUE	NON
<b>Everolimus</b>	AFINITOR	TC	SPE	VILLE	OUI	NON	CONTINUE	OUI
<b>Fludarabine</b>	FLUDARA	CYT	SPE	VILLE	NON	OUI	DISCONTINUE	NON
<b>Gefitinib</b>	IRESSA	TC	SPE	VILLE	OUI	NON	CONTINUE	OUI
<b>Hydroxycarbamide</b>	HYDREA	CYT	SPE	VILLE	NON	OUI	DISCONTINUE	NON
<b>Ibrutinib</b>	IMBRUVICA	TC	SPE	VILLE	OUI	NON	CONTINUE	OUI
<b>Idelalisib</b>	ZYDELIG	TC	SPE	HOPITAL	NON	NON	CONTINUE	OUI
<b>Imatinib</b>	GLIVEC	TC	SPE	VILLE	NON	NON	CONTINUE	OUI
<b>Lapatinib</b>	TYVERB	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Lenalidomide</b>	REVLIMID	CYT	SPE	HOPITAL	NON	OUI	DISCONTINUE	OUI
<b>Lenvatinib</b>	LENVIMA	TC	SPE	VILLE	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
<b>Lomustine</b>	BELUSTINE	CYT	SPE	HOPITAL	NON	NR	DISCONTINUE	NON
<b>Melphalan</b>	ALKERAN	CYT	SPE	VILLE	NON	OUI	DISCONTINUE	NON
<b>Mercaptopurine</b>	PURINETHOL	CYT	SPE	VILLE	NON	OUI	CONTINUE	NON
<b>Methotrexate</b>	METHOTREXATE	CYT	SPE	VILLE	OUI	OUI	DISCONTINUE	OUI
<b>Nilotinib</b>	TASIGNA	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Olaparib</b>	LYNPARZA	TC	SPE	HOPITAL	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Osimertinib</b>	TAGRISSO	TC	SPE	HOPITAL	NON	NON	CONTINUE	OUI
<b>Palbociclib</b>	IBRANCE	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	DISCONTINUE	OUI
<b>Pazopanib</b>	VOTRIENT	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Pipobroman</b>	VERCYTE	CYT	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	NON
<b>Pomalidomide</b>	IMNOVID	CYT	SPE	HOPITAL	OUI	NON	DISCONTINUE	OUI
<b>Ponatinib</b>	ICLUSIG	TC	SPE	HOPITAL	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Procarbazine</b>	NATULAN	CYT	SPE	VILLE	NON	NR	DISCONTINUE	NON
<b>Regorafenib</b>	STIVARGA	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	DISCONTINUE	OUI
<b>Ruxolitinib</b>	JAKAVI	TC	SPE	VILLE	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
<b>Sorafenib</b>	NEXAVAR	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Sunitinib</b>	SUTENT	TC	SPE	VILLE	OUI	NON	DISCONTINUE	OUI
<b>Temozolomide</b>	TEMODAL	CYT	SPE	HOPITAL	NON	NR	DISCONTINUE	NON
<b>Thalidomide</b>	THALIDOMIDE	CYT	SPE	HOPITAL	NON	OUI	CONTINUE	NON
<b>Topotecan</b>	HYCAMTIN	CYT	SPE	VILLE	OUI	OUI	DISCONTINUE	OUI
<b>Trametinib</b>	MEKINIST	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	NON
<b>Tretinoïne</b>	VESANOID	CYT	SPE	HOPITAL	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
<b>Trifluridine/tipiracil</b>	LONSURF	CYT	SPE	VILLE	OUI	OUI	DISCONTINUE	OUI
<b>Vandetanib</b>	CAPRELSA	TC	SPE	VILLE	OUI	OUI	CONTINUE	OUI
<b>Vemurafenib</b>	ZELBORAF	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Venetoclax</b>	VENCLYXTO	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI
<b>Vinorelbine</b>	NAVELBINE	CYT	SPE	VILLE	OUI	NON	DISCONTINUE	NON
<b>Vismodegib</b>	ERIVEDGE	TC	SPE	VILLE	OUI	NR	CONTINUE	OUI

(CYT = cytotoxique, NR = non renseigné, SPE = spécialiste, TC = thérapie ciblée)

Tableau 11 : Caractéristiques de prescription, délivrance et surveillance des chimiothérapies orales



### 3.3 Evaluation

Nous avons inclus 35 patients traités dans le service d'onco-hématologie dont l'âge moyen était de 71 ans, 71% étaient des femmes et 29% des hommes. Trente quatre pour cent d'entre eux étaient polymédiqués mais dans 14% des cas nous ne retrouvons pas l'information dans le dossier. Dans 46% des cas, ils étaient traités par un cytotoxique et dans 54% des cas une thérapie ciblée et il s'agissait d'un traitement de 1ère ligne pour 31% des patients.

	Total
Nombre de patients sous chimiothérapie orale	35
Age moyen	71
Age médian et [extrêmes]	74 [40-94]
<i>Sexe, n (%)</i>	
Homme	10 (29)
Femme	25 (71)
Sex ratio (H/F)	0.4
<i>Type de cancer, n (%)</i>	
Myelome multiple	1 (3)
Thrombocytémie essentielle	1 (3)
Colorectal	11 (31)
Glioblastome	1 (3)
Poumon	5 (14)
Rein	3 (9)
Sein	11 (31)
Ovaire	1 (3)
<i>Polymédication (&gt; 4 médicaments chroniques), n (%)</i>	
Oui	12 (34)
Non renseigné	5 (14)
Thérapeutiques alternatives, n (%)	5 (14)
<i>Type de chimiothérapie orale, n (%)</i>	
Cytotoxique	16 (46)
Thérapie ciblée	19 (54)
<i>Ligne de traitement, n (%)</i>	
1	11 (31)
2	8 (23)
3	7 (20)
>3	9 (26)
Analyse des IM, n (%)	19 (54)
Intervention pharmaceutique, n (%)	5 (26)
<i>Mode de suivi, n (%)</i>	
IDE du service	20 (57)
PTA	2 (6)
IDE du service + PTA	13 (37)

Tableau 12 : Description de la population de patients sous chimiothérapie orale ayant intégrés le nouveau parcours de soins

Plus de la moitié des patients, 57%, étaient suivis par l'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale du service, 37% des patients étaient également suivi par la PTA et 2% uniquement par la PTA.

Chez 19 d'entre eux soit 54%, une analyse des IM a été réalisée par un pharmacien hospitalier, et dans 26% des cas, celle-ci a généré une intervention pharmaceutique.

Chaque analyse des IM réalisée aboutissait à la rédaction d'un courrier de la part du pharmacien hospitalier, accessible dans le dossier patient informatisé (DPI) sur CrossWay® et sur la plateforme PAACO/Globule quand le patient l'y autorisait. (**Annexe 3**)

Voici en détail les interventions pharmaceutiques générées par l'identification d'interactions médicamenteuses :

Type d'interaction	Chimiothérapie	Statut chimiothérapie	Médicament	Statut médicament	Effet	Proposition(s) apportée(s)
Transport BCRP	Ruxolitinib	Inhibiteur	Rosuvastatine	Substrat	Toxicité	1. Pravastatine 2. Surveillance clinique
Absorption pH gastrique	Erlotinib	NC	Esomeprazole	IPP	Diminution AUC	1. Réévaluation indication IPP 2. Prise à distance
Métabolisme CYT P450	Sorafenib	Inhibiteur	Warfarine	Substrat	Toxicité	Surveillance INR
Métabolisme CYT 3A4	Palpociclib	Inhibiteur	Atorvastatine	Substrat AUC*/AUC=1.4	Toxicité	1. Pravastatine 2. Surveillance clinique
Absorption pH gastrique	Palbociclib	NC	Pantoprazole	IPP	Diminution AUC	1. Réévaluation indication IPP 2. Palbociclib administré pendant le repas

Tableau 13 : Description des interventions pharmaceutiques réalisées à la suite de l'analyse d'interactions

Enfin nous avons remis à tous les patients un questionnaire de satisfaction, 16 soit 46% nous ont été retournés.

On constate que dans 100% des cas, les documents relatifs au traitement ont été remis et expliqués. 5 patients soit 31% ont eu un effet indésirable à déclarer à l'infirmière lors de l'appel téléphonique. Ci-dessous, le digramme illustrant la satisfaction globale des patients à chaque étape du suivi :

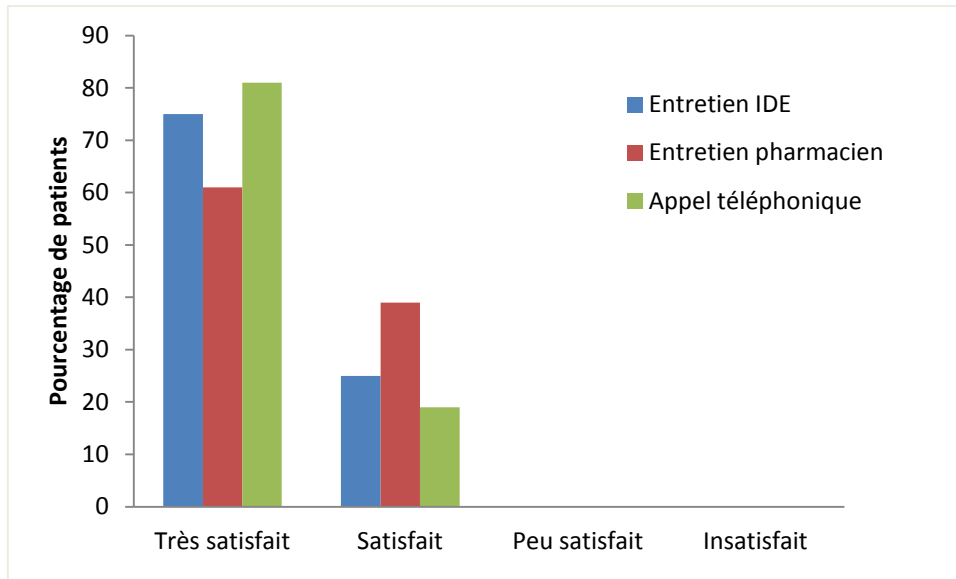


Figure 17 : Evaluation de la satisfaction des patients lors des trois étapes du parcours de soins

Concernant l'appréciation globale de la prise en charge, 50% ont mis la note de 9 et les 50% restant la note maximale de 10 soit une moyenne de 9.5.

Et pour finir, les qualificatifs les plus adaptés au parcours de soins proposé sont exposés dans le diagramme ci-dessous.

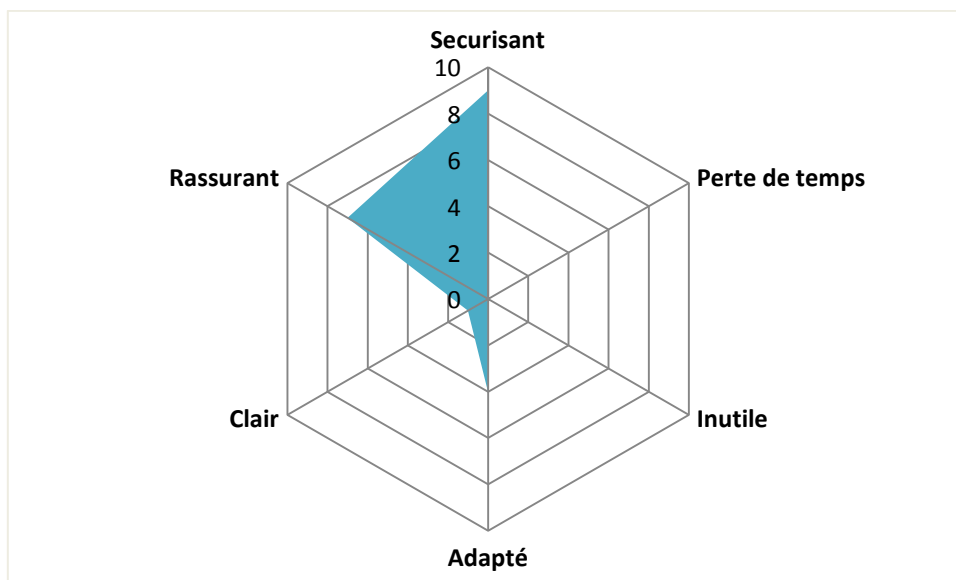


Figure 18 : Représentation des qualificatifs les plus adaptés au parcours de soins selon les patients

## **4 Discussion**

### **4.1 Etat des lieux**

#### **4.1.1 Analyse des caractéristiques de la population étudiée**

Dans notre étude, la population ayant permis de réaliser notre état des lieux se caractérise de la façon qui suit et est comparée aux dernières données épidémiologiques de l'INCa (34).

L'âge moyen des patients est de 73 ans. Selon l'INCa, l'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme en 2015. Nous n'avons pas relevé l'âge au diagnostic mais nous savons que les patients inclus dans notre étude étaient déjà traités depuis plusieurs mois voire plusieurs années. De plus, certains cancers, notamment les tumeurs solides, sont traités en 1ère ligne par une chimiothérapie intraveineuse, ce que nous retrouvons dans nos résultats.

Le sexe le plus représenté est la femme ce que nous expliquons par le fait que la tumeur solide la plus retrouvée soit celle du sein. Concernant les autres cancers, les plus retrouvés sont les cancers des lignées hématologiques et les cancers du poumon.

Or, les dernières enquêtes épidémiologiques concernant les tumeurs solides indiquent que les cancers les plus fréquents sont par ordre, les cancers du sein, de la prostate, les cancers digestifs et du poumon. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que les cancers de la prostate sont souvent traités au niveau locorégional et par hormonothérapie, ces derniers n'ont donc pas été inclus dans notre étude.

Toujours selon l'INCa, les données épidémiologiques sur les hémopathies malignes ont fait l'objet d'une analyse spécifique compte tenu de leur nouvelle classification accompagnée d'une méthodologie de calcul adaptée. L'incidence était de 35000 nouveaux cas estimés en 2012, représentés dans 50% des cas par les lymphomes diffus à grandes cellules B, les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), les myélomes et les syndromes myélodysplasiques. Ces pathologies sont plus fréquentes chez l'homme (54%) ce que nous retrouvons dans nos résultats. On note que la survie nette standardisée à 5 ans sur la période de diagnostic 2005-2010 est de 90% pour les syndromes myéloprolifératifs chroniques (autre que leucémie myéloïde chronique (LMC)) chez l'homme ce qui peut expliquer le nombre important de patients traités pour hémopathies malignes dans notre étude puisque dans 35% des patients sont atteints d'une thrombocytémie essentielle.

#### 4.1.2 Situation thérapeutique

Dans notre étude, 56% des patients sont polymédiqués c'est à dire qu'ils prennent plus de 4 médicaments de façon chronique. Pour rappel, il s'agit du seuil défini par la HAS (25). Dans 18% des cas, cette information n'est pas retrouvée dans le dossier. De plus, les médicaments ne nécessitant pas de prescription médicale ne sont pas renseignés. Cette problématique a été retrouvée dans une revue de la littérature publiée dans *The Lancet Oncology* en 2011 (26), le nombre moyen de médicaments prescrits chez des patients cancéreux en fonction de la moyenne d'âge variait de 5 à 9.1 et dans plusieurs études, la prise de médicaments "devant le comptoir" ou de médecine alternative n'était pas renseignée. Dans l'étude américaine de Hanigan et al. (35), l'automédication ainsi que les produits de médecine alternative augmentent de manière importante le nombre de substances au sein du traitement du patient. D'autres études montrent la nécessité mais également la difficulté d'établir un seuil de polymédication et de détecter les prescriptions inappropriées chez la personne âgée et encore plus en oncologie (36–38). En effet, il existe des outils utilisés chez la personne âgée mais ne prenant pas réellement en compte la complexité de la pathologie cancéreuse : les critères de Beers de l'American Geriatric Society (AGS) publiés en 1991, l'outil STOPP-START développé en 2008 et adapté en français en 2015, le Medication Appropriateness Index (MAI) ou encore plus récemment la EU(7)-PIM list publiée en 2015.

Concernant la prescription de chimiothérapie orale, aujourd'hui, alternative de choix dans le traitement du cancer ; la majorité appartient à la classe des cytotoxiques, dans 56% des cas. Lorsque nous regardons par pathologie, ce résultat est vrai en hématologie (73%) mais pas en oncologie (17%). Or nous savons que ce sont actuellement les thérapies ciblées qui sont davantage développées (4) . En 2015, elles représentent  $\frac{1}{4}$  de l'arsenal thérapeutique des anticancéreux dont 77% sont destinés à la voie orale. Voyant leurs indications s'élargir, elles deviennent les traitements de référence de certaines indications dont 50% en 1<sup>ère</sup> ligne dans les stades avancés (39). Prenons les exemples en oncologie du palpociclib dans le sein métastatique, largement retrouvé dans notre étude, du pazopanib et du sunitinib dans le cancer du rein, de l'erlotinib et du crizotinib dans le cancer bronchique non à petites cellules et du dabrafenib associé au trametinib dans le mélanome muté BRAF qui ont révolutionné la prise en charge de ces cancers. A noter que 13 molécules sont actives sur plusieurs cancers.

En hématologie, nous retrouvons les inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant ABL dans la LMC ou encore l'ibrutinib, l'idelalisib et le venetoclax dans la LLC. Mais certains

cytotoxiques comme le lenalinomide dans le myélome ou l'hydroxycarbamide dans les SMP restent les traitements de référence, ce que nous retrouvons dans la répartition des médicaments prescrits en hématologie dans notre étude.

#### **4.1.3 Parcours de soins**

Au moment de notre état des lieux en mai 2018, le patient arrive en consultation au sein du service d'onco-hématologie, rencontre le médecin spécialiste qui décide de l'introduction d'une chimiothérapie orale (1<sup>ère</sup> ligne ou à la suite d'une progression) et lui remet un programme personnalisé de soins (PPS). Le pharmacien hospitalier est parfois contacté et réalise une conciliation médicamenteuse complétée d'une analyse des interactions quand il peut se rendre disponible. Nous n'avons pas pu quantifier cette activité qui n'était pas tracée dans le DPI.

Par ailleurs, nous constatons que seulement 12% des patients sont suivis par la PTA, celle-ci étant pourtant créée depuis 2015. Concernant les patients d'oncologie, après un premier mois de suivi par l'équipe médicale de l'hôpital, ils étaient choisis pour des appels de suivi tous les mois par la PTA Santé Landes quand le besoin d'un suivi renforcé se faisait sentir ; généralement chez des patients considérés comme fragiles (âgés et/ou isolés et/ou polymédiqués). Toutes les patientes sous palpociclib ont également été incluses dans ce suivi à la sortie du médicament en pharmacie d'officine dans le but d'accompagner l'équipe de ville (pharmacien et médecin). En hématologie, l'expérience a débuté uniquement pour les patients traités par lenalinomide sans distinction, les hématologues ayant apporté une formation et des outils concernant ce médicament aux IDE de la PTA.

Dans une logique de coordination ville/hôpital, l'avènement des chimiothérapies orales pourrait laisser présager un renforcement du rôle des réseaux régionaux de cancérologie, que ce soit dans l'accompagnement et l'éducation des patients en ville ou dans la mise en relation des différents acteurs gravitant autour du patient à domicile. Cependant, ce type de réseau reste peu sollicité en raison de son manque de notoriété auprès des professionnels hospitaliers et de premier recours.

De plus, nous avons rencontré le personnel de la CTA présent à Mont de Marsan, premier interlocuteur des patients dans le cadre d'un suivi par la PTA. Les infirmières ne pensent pas avoir les connaissances suffisantes et tous les outils à disposition pour répondre de façon optimale aux patients sous chimiothérapies orales. Le frein principal serait un manque de

formation et de connaissance médicale concernant ces médicaments, la capacité à détecter un EI et la conduite à tenir en cas de survenue de ce dernier. Le travail réalisé pour le lenalinomide devrait être élargi à toutes les molécules ce qui demande un investissement important de la part de toute l'équipe.

Dans l'état actuel des choses, il semblait difficile d'intégrer ces patients complexes et exposés à un risque de survenue d'EI important à la PTA, ce qui explique la faible proportion de patients suivis par celle-ci au moment de notre état de lieux.

## 4.2 Mise en évidence des problématiques

Le nombre de patients sous chimiothérapie orale augmente et selon UNICANCER, d'ici à 2020, la proportion de traitements médicamenteux par voie orale devrait passer des 25 % actuels à 50 % (40).

Cependant, la prescription de chimiothérapie orale présente certaines limites que nous avons constatées dans ce travail et que nous détaillerons dans les points suivants.

### 4.2.1 Le risque d'interactions médicamenteuses

La polymédication est fréquente chez les patients atteints de cancer du fait d'un allongement de la survie des patients et d'un grand nombre de comorbidités (26). Elle représente un facteur de risque d'évènements iatrogènes médicamenteux notamment par le biais d'une interaction médicamenteuse (41). Un article de revue portant sur la polymédication chez les patients âgés atteints de cancer (37) retrouve un taux variant de 11 à 96% de patients exposés à la polymédication selon la définition utilisée. Pour rappel, dans notre étude, 58% des patients étaient polymédiqués et dans 18% des cas, nous n'avons pas l'information dans le dossier. En découle le risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements habituels du patient. Il est important que l'ordonnance de ce dernier soit analysée avant toute prescription afin de ne pas induire de toxicité surajoutée du fait des IM potentielles (42).

Toutefois, l'identification et la prise en compte en pratique d'un risque d'interactions médicamenteuses ne sont pas toujours évidentes. Notre recherche bibliographique nous a montré que le manque d'information disponible est un premier frein : pour nombre de médicaments anciens les informations indiquées dans le RCP sont très limitées. Les connaissances des déterminants moléculaires de la pharmacocinétique (enzymes, transporteurs) ont conduit les instances de santé (FDA et EMA) à émettre des recommandations pour les études de développement des médicaments (43,44). Comme nous l'avons constaté dans notre étude, nous trouvons des informations plus détaillées dans le RCP des médicaments récents, mais la lecture et l'interprétation de ces informations est souvent délicate et fastidieuse.

Nous avons choisi de relever dans le **Tableau 10** les interactions qui nous semblaient les plus à risque en termes de fréquence car en lien avec des médicaments largement prescrits dans la population (45–47) :



- Les inhibiteurs de la pompe à protons susceptibles de modifier la phase d'absorption de la chimiothérapie orale (48).

- La warfarine avec une modification attendue de l'INR en cas d'interaction.

- Les chimiothérapies orales pourvoyeuses d'allongement de l'intervalle QT avec un risque d'interaction avec d'autres médicaments torsadogènes (certains antiémétiques, antidépresseurs, antibiotiques, ...).

Par ailleurs, dans le **Tableau 7**, nous remarquons que 24 chimiothérapies orales sont substrats des cytochromes et pour 23 d'entre elles, l'impact clinique en termes d'efficacité ou de toxicité semble probable (modification de l'AUC d'un facteur  $\geq$  à 2) dont 9 avec une modification de ce rapport  $> 5$ .

Les interactions avec la chimiothérapie orale comme inducteur ou inhibiteur des cytochromes semblent moins à risque en termes de fréquence avec seulement 2 d'entre elles, crizotinib en tant qu'inhibiteur et dabrafenib en tant qu'inducteur qui induiraient une modification de l'AUC d'un facteur  $\geq 2$ .

Néanmoins, il est important de noter une limite à cette recherche : nous avons utilisé des substrats de références dont la voie de métabolisation était connue comme majeure, et des inhibiteurs et inducteurs puissants (**Tableau 3**). En vie réelle, nous sommes confrontés à des interactions moins franches et plus difficilement interprétables (30). Dans une étude rétrospective chez 898 patients hospitalisés recevant une chimiothérapie orale, 46% présentaient un risque d'IM, principalement d'ordre pharmacodynamique. Le risque était majeur dans 15% des cas et modéré dans 83%, et l'anticancéreux était directement impliqué dans l'interaction dans 16% des cas (49). Concernant les inhibiteurs de tyrosine kinase, l'interaction médicamenteuse serait plutôt d'ordre pharmacocinétique compte tenu de leur métabolisme (32,50).

Nous avons également renseigné à titre indicatif les interactions potentielles avec les transporteurs P-gp, BCRP, OATP et OCT qui apparaissent dans le RCP des médicaments. Nous remarquons dans la **Figure 16** que si la voie des cytochromes reste celle majoritairement impliquée dans le métabolisme des chimiothérapies orales, nous ne pouvons négliger l'étape de transport de ces dernières par la P Glycoprotéine (P-gp) et la Breast cancer resistance protein (BCRP) également sujettes à un risque d'interactions médicamenteuses. On le retrouve effectivement dans certaines études : prenons l'exemple du sunitinib dont la

pharmacocinétique est impactée par la présence d'inducteur ou d'inhibiteur de la P-gp (51) ou le dabrafenib et ses métabolites circulants par la P-gp, la BCRP et l'OATP (52).

L'évaluation des interactions médicamenteuses se développent notamment via l'étude des transporteurs (53), mais de façon générale, ces données sont à interpréter avec prudence puisque si le risque est identifié, nous constatons l'existence d'un second frein qui est la difficulté de l'interprétation clinique de l'interaction que nous développerons dans la partie 4.3.2.3 de ce travail.

#### **4.2.2 La nécessité d'adapter la posologie à la fonction rénale**

La prévalence de l'insuffisance rénale est élevée chez les patients atteints de cancer. Nous n'avons pas pu relever cette donnée chez nos patients, les bilans biologiques étant réalisés en ville et non renseignés dans le DPI mais en France, les études IRMA (Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancéreux) 1 et 2 (54,55) ont estimé le débit de filtration glomérulaire (DFG) de plus de 10 000 patients atteints de cancer. Plus de la moitié de ces patients avaient un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Par ailleurs, l'incidence des cancers est élevée chez les patients insuffisants rénaux. En effet, dans une étude portant sur une cohorte de 3654 participants (56), il a été montré que les hommes ayant une insuffisance rénale de stade 3 avait un risque significativement plus élevé de cancer, et ce, dès 55 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ce risque augmentait de 29% à chaque diminution de 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de DFG.

Le taux de survie est également plus faible chez les patients insuffisants rénaux atteints de cancer. Dans l'étude IRMA 2, les patients insuffisants rénaux avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lors de l'inclusion avaient un taux de mortalité accru de 27% et 43%, selon que l'on se plaçait dans la population générale ou celle porteuse de tumeurs non métastatiques. Une étude coréenne a montré que ce taux augmentait avec la diminution du débit de filtration glomérulaire (57).

Une absence ou un défaut d'adaptation posologique des chimiothérapies dans ce contexte peut entraîner un surdosage et une toxicité ou un sous dosage et une perte d'efficacité. Des recommandations ont été élaborées pour l'adaptation posologique dans anticancéreux chez l'insuffisant rénal (58), mais il n'existe que peu de données concernant les thérapies ciblées par voie orale. Nous retrouvons néanmoins des données concernant la toxicité rénale attendue de certaines thérapies ciblées (59) et donc une potentielle population à risque.

En nous basant sur les données du site GRP®, nous avons renseigné dans le **Tableau 11** pour chaque chimiothérapie orale s'il était nécessaire d'adapter la posologie à la fonction rénale. Pour rappel, nous avons utilisé comme seuil un DFG inférieur à 30mL/min ce qui correspond à une insuffisance rénale sévère. Nous constatons que pour 20 chimiothérapies orales, une adaptation est proposée, pour 10 d'entre elles, elle n'est pas nécessaire mais que pour 24, l'information n'est pas retrouvée. En effet, il existe peu de données chez les patients dont le DFG est inférieur à 30mL/min, les grands essais randomisés excluant généralement les patients insuffisants rénaux sévères. Le RCP des médicaments est globalement pauvre en information puisque l'on retrouve des termes tels que « pas de données », « une diminution de la posologie devra être envisagée » ou « réduire les doses » qui s'avèrent inutilisables en pratique et poussent le praticien à rechercher des données dans la littérature.

Il semble donc important d'être vigilant à la fonction rénale du patient, au moment de l'instauration d'une chimiothérapie orale, afin de proposer une adaptation posologique et/ou de surveiller le patient si nécessaire voir même de proposer une alternative si la chimiothérapie orale est contre indiquée. Le pharmacien hospitalier possède les connaissances cliniques et médicamenteuses pour sensibiliser les prescripteurs à ce risque et pour le détecter avant le retour à domicile du patient dans la mesure où un bilan biologique est réalisé.

#### **4.2.3 La survenue d'effets indésirables**

En hématologie, les EI les plus observés étaient des troubles hématologiques (38%), digestifs (17%) et généraux (12%). En oncologie, les EI les plus observés étaient les troubles cutanés (37%), digestifs (26%) et hématologiques (10%). Ce sont des EI attendus des chimiothérapies orales, on les retrouve dans les RCP des médicaments et ils sont largement décrits dans la littérature (5,32,60). Une enquête menée par l'INCa auprès des patients atteints de LMC et de myélome multiple traités par voie orale a montré que près de 80% d'entre eux ont été confrontés à des EI particulièrement gênants dans leur vie. Cette même étude révèle que 25% des patients n'ont pas reçu d'information sur les éventuels EI des anticancéreux à l'instauration du traitement (61).

Nous avons représenté sur la **Figure 13** et la **Figure 14**, la proportion de survenue d'EI par médicaments prescrits. Du fait de la petite taille des échantillons, nous n'avons pas effectué de test statistique, mais nous observons une tendance pour certains médicaments : il semblerait que peu d'EI soient survenus avec l'hydroxycarbamide alors que pour le lenalimide, la capecitabine, l'evorolimus et le sunitinib, la tendance s'inverse.

Concernant le délai d'apparition des EI, dans les études citées précédemment, il variait, lorsqu'il était mentionné, de quelques semaines à quelques mois après l'instauration du traitement. Compte tenu de la mise sur le marché récente de nombreuses thérapies orales, nous avons à disposition les données issues des études cliniques mais nous avons peu de recul en vie réelle et nous n'avons pas retrouvé d'étude de pharmacovigilance traitant de ce sujet. Dans notre étude tous les EI observés sont apparus dans les 15 premiers mois ayant suivis l'instauration, dont la moitié sont apparus précocement dans les 3 premiers mois (**Figure 15**).

La prise de ces traitements implique donc une surveillance clinique et biologique régulière, renforcée au début du traitement. Si l'ensemble du suivi était assuré par les spécialistes, cela demanderait un temps accru de consultation ce qui est actuellement impossible au sein du service d'onco-hématologie. Ainsi, le patient n'est vu que de manière ponctuelle à l'hôpital. Cette situation implique une auto surveillance du patient, qui doit être capable de connaître les EI potentiels du traitement, savoir quand alerter le corps médical et se tourner vers les professionnels de premiers recours ou hospitaliers (62). En effet, on constate dans notre étude que 38% des patients d'hématologie et 17% des patients d'oncologie ont été hospitalisés à la suite de la survenue d'un EI. On peut supposer que le reste des patients s'est tourné vers un professionnel de premier recours. Dans l'enquête menée par l'INCa (61), 29% des patients atteints de LMC et 55% des patients atteints de myélome ont été hospitalisés dans le cadre de la survenue d'un EI qualifié de "particulièrement gênant" contre respectivement 78% et 51% qui se sont tournés vers leur médecin traitant.

La survenue d'un EI nécessite donc une réactivité de l'équipe soignante. En cas de suivi non optimal du patient sous thérapie orale, la mauvaise gestion des EI peut être à l'origine d'un certain nombre de complications pouvant générer des hospitalisations voir des décès.

Un meilleur suivi des patients hors les murs permet une réduction significative des séjours hospitaliers et de la consommation de soins en ville (63). Par ailleurs la prise en charge de ces EI ne nécessitait pas toujours un arrêt du traitement (**Figure 7** et **Figure 11**) comme le redoutent les patients (24).

Face à l'augmentation du nombre de patients sous chimiothérapie orale, l'absence de surveillance de ces derniers tout au long du cycle et devant l'impossibilité du spécialiste de voir l'ensemble de ses patients mensuellement, il nous a semblé important de revoir l'organisation du parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale au sein du CH de Mont-de-Marsan.

Ainsi, depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2018, le patient vient en consultation dans le service d'onco-hématologie, rencontre le médecin spécialiste puis l'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale qui lui remet le livret d'information sur les anticancéreux oraux, son PPS et la fiche médicament. Elle lui explique son nouveau traitement et le sensibilise aux potentiels EI pouvant survenir. Elle commence également à identifier le profil psycho-social du patient et, en fonction de cela, elle peut solliciter les acteurs adaptés en termes de soins de support et d'accompagnement en ville. De plus, elle travaille de façon complémentaire avec le pharmacien hospitalier puisqu'elle interroge le patient sur son traitement habituel, la prise de thérapeutiques alternatives puis le pharmacien hospitalier réalise une analyse d'interaction médicamenteuse. L'infirmière appellera le patient à J15 afin d'évaluer la tolérance au traitement, il sera ensuite revu en consultation à 1 mois puis à la suite d'une décision médicale, la poursuite du suivi sera réalisée par l'infirmière d'accompagnement ou relayée par la PTA.

### **4.3 Evaluation : un constat mitigé**

#### **4.3.1 Les points positifs**

##### **4.3.1.1 Un parcours de soins plus confortable pour le patient**

Pour les patients, la chimiothérapie est perçue comme une source majeure de stress et d'inconfort du fait notamment des EI, de la nécessité d'abord veineux répétés, de venues régulières à l'hôpital. Le développement des chimiothérapies orales représente une nouvelle option qui améliorera la qualité de vie des patients et leur autonomie grâce à ses avantages par rapport à la voie IV (64) :

- Diminution du nombre de trajets domicile-hôpital et du temps passé dans le service.
- Absence de geste invasif.
- Maintien d'une vie familiale, sociale et professionnelle.

Pour l'équipe médicale, la chimiothérapie par voie orale présente les avantages suivants (65,66) :

- Libération du temps infirmier.
- Libération de place en hospitalisation et en ambulatoire.
- Economique par la réduction des coûts globaux de soins, en particulier les coûts d'hospitalisation.

Nous constatons la satisfaction des patients dans notre seconde étude qui évalue la mise en place du nouveau parcours de soins, puisque les 16 patients ayant répondu à notre questionnaire donnent une note  $\geq$  à 9 sur 10 avec une moyenne de 9,5. Tous les patients se disent satisfaits ou très satisfaits de chaque étapes de la prise en charge à savoir, consultation avec l'infirmière, consultation avec le pharmacien hospitalier et appel téléphonique de l'infirmière. Et pour finir, les patients qualifient ce parcours comme rassurant et sécurisant. Il s'agit d'un petit échantillon de patients mais leurs réponses étant franchement positives, nous n'émettons que peu de doute quant à la satisfaction globale de tous les patients ayant/allant intégrer ce parcours de soins.

Un protocole de délégation de tâches, encadré par l'ARS, est expérimenté depuis 2012 à Saint-Antoine et permet aux oncologues de gagner du temps médical en déléguant le suivi du patient à une IDE formée. Là encore, on retrouve près de 100% de satisfaction avec une note à 9,2 lors d'une évaluation. Des consultations avec des infirmières de suivi et des séances d'éducation thérapeutique du patient sont mises en place dans différents établissements notamment celui du CHU de Poitiers (67).

#### **4.3.1.2 La sollicitation des réseaux de santé**

L'amélioration de la communication entre tous les intervenants, professionnels de santé mais également patients, semble être la clé pour améliorer les pratiques et sécuriser le parcours de soins comme le montre cette étude (5) : 80% des risques identifiés étaient liés à un défaut de formation et/ou d'information des patients et/ou des professionnels de santé, concernant les chimiothérapies orales et leur gestion.

A 3 mois de la mise en place de la nouvelle organisation, nous observons que 35 patients ont intégré le parcours de soins. Les caractéristiques de la population sont sensiblement les mêmes que lors de l'état des lieux avec un âge moyen de 71 ans, donc légèrement inférieur ce que l'on explique par le fait que les patients sont inclus au moment de l'instauration de la chimiothérapie orale et non au cours du suivi. Le sexe le plus représenté est également la femme avec le cancer du sein en pathologie la plus fréquente.

Il s'agit principalement de patient d'oncologie (94%). Ceci s'explique par une pratique différente des médecins du service : les oncologues ont inclus tous leurs patients dans ce nouveau parcours de soins, voyant en l'infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale une interlocutrice sûre, sensibilisée aux chimiothérapies et en lien direct avec eux puisque présente dans le service. Les hématologues ont en quant à eux fait le choix d'utiliser en priorité la PTA Santé Landes, ce que nous développerons dans la partie perspectives de la discussion.

On constate que 57% des patients ayant intégrés le nouveau parcours de soins sont suivis par l'IDE du service, 6% par la PTA et 37% par l'IDE du service + la PTA. Le double suivi concerne généralement les patients nécessitant un suivi social réalisé par la PTA alors que le suivi médical est réalisé par l'IDE du service. On note que la majorité des patients voient leur suivi maintenu dans le service d'onco-hématologie ce que l'on explique par le fait que notre évaluation a eu lieu dans un délai court après l'instauration de la chimiothérapie orale (choix du suivi à 1 mois de l'instauration) mais également après la mise en place du nouveau parcours : dans le but de tester de façon progressive le suivi par la PTA, les spécialistes n'y ont orientés que quelques patients peu complexes. On peut supposer que certains patients y seront basculés par la suite. Comme le préconise l'IGAS (7), il est important de « prévoir une montée en charge progressive qui permette de respecter le volontariat des médecins ou d'offrir d'abord au professionnels en exercice collectif la possibilité d'utiliser cette prestation » .

Dans la même optique, le dispositif Athos, mis en place par l'hôpital Cochin en 2007 a pour but de repérer précocement les toxicités éventuelles du traitement par un appel régulier. Une équipe de liaison comprenant médecin généraliste et infirmière appelée à J-1 pour évaluer la toxicité avant le « ok chimio » puis à J2 et J8. Le pharmacien hospitalier envoie un courrier au pharmacien d'officine avec le protocole de chimiothérapie et les toxicités. Ainsi, le projet a permis de diminuer le nombre d'hospitalisations lié aux effets secondaires des traitements : 2.5% d'hospitalisations versus 5%. Cette diminution était liée à la prise en charge précoce des symptômes avant l'apparition des critères de gravité relevant d'une hospitalisation (68).

Il est tout particulièrement remarqué la plus-value du rôle d'une infirmière d'accompagnement et de suivi des patients sous chimiothérapie orale permettant ainsi la sécurisation de la prise en charge du patient, le lien étroit avec les spécialistes, la facilitation de la prescription de la chimiothérapie orale et du suivi du patient.

Au niveau national, la sollicitation des réseaux de santé est hétérogène mais un effort sur les projets numériques est remarqué. Prenons l'exemple du projet TSN TerriS@nté qui a pour objectif d'interfacer les différents systèmes existants des hôpitaux, des structures médico-sociales et des réseaux afin de mettre en place un compte patient comprenant le PPS, des informations contextualisées, la dématérialisation de démarches administratives et un dossier patient de coordination, centralisé et partagé entre les différents intervenants, patients et professionnels de santé.

#### **4.3.1.3 Le rôle central du pharmacien hospitalier dans la détection des interactions médicamenteuses**

Dans notre étude, 54% des patients ont rencontré le pharmacien hospitalier qui a réalisé une analyse des IM dont 26% ont généré une intervention pharmaceutique (IP) et l'écriture d'un courrier à l'intention du spécialiste et du médecin généraliste les informant pour 5 cas d'une interaction médicamenteuse (**Tableau 13**) : 3 mettant en jeu une inhibition du cytochrome P450 par la chimiothérapie orale et 2 une modification de l'absorption de la chimiothérapie orale en présence d'un IPP. Ces courriers sont diffusés dans CrossWay® mais également dans PAACO/Globule et sont donc accessibles à tous les professionnels encadrant le patient. Nous n'avons pas relevé cette information dans notre étude mais il serait intéressant de voir quelle a été l'impact de nos IP sur la prescription du patient.

Une valorisation de la consultation de conciliation médicamenteuse réalisée par les pharmaciens permettant un gain de temps pour le médecin prescripteur et favorisant l'observance du traitement par le patient est montrée par le programme METEOR, mis en place à Rennes en 2011 (69).

Le dispositif Oncoral, développé à Lyon depuis 2014 comprend plusieurs consultations à l'hôpital, avec un pharmacien et une infirmière d'éducation thérapeutique en lien avec le cancérologue, et un suivi partagé avec le premier recours. Oncoral est à l'heure actuelle en cours d'évaluation mais il aurait permis d'éviter une interaction médicamenteuse significative chez 1 patient sur 4.

Par ailleurs, le pharmacien hospitalier crée un lien avec le pharmacien d'officine dès l'instauration du traitement pour optimiser la gestion des IM à chaque renouvellement/nouvelle prescription. Par un appel téléphonique, il l'informe du traitement et des points d'attention en termes d'IM et met à disposition via la messagerie PAACO/Globule la fiche médicamenteuse destinée aux professionnels de santé. En retour, le pharmacien



d'officine l'informe d'éventuels changements dans son traitement habituel ou de nouvelles prises de médicaments ou thérapeutiques alternatives. A noter qu'il peut également l'alerter d'un défaut d'observance si le patient ne vient pas régulièrement chercher son traitement.

Le pharmacien hospitalier a donc une place centrale, d'une part, dans la détection des IM via sa collaboration avec le pharmacien d'officine et d'autre part, dans l'adaptation de la prise en charge via sa collaboration avec le spécialiste prescripteur.

Pour en revenir au département des Landes, il semble que cet appui à la coordination porte ses fruits d'une part pour les patients, puisque le Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan constate une stagnation des passages aux urgences, une nette baisse du nombre de séjours en médecine, et une forte augmentation des admissions directes des entrées dans les services. D'autre part, les médecins se sentent plus en sécurité pour prescrire des chimiothérapies par voie orale, redoutant jusque là le manque de suivi à domicile. L'objectif actuel serait une mutualisation des outils et des formations partagées des professionnels avec le CH de Dax, afin d'élargir cette offre à tous les patients du territoire des Landes. Nous avons néanmoins relevé certaines limites inhérentes au parcours de soins proposé au sein de notre établissement.

#### **4.3.2 Les points négatifs**

##### **4.3.2.1 Une activité chronophage pour le pharmacien hospitalier**

Si un poste d'infirmière dédié au suivi des patients sous chimiothérapie orale a été créé au CH de Mont-de-Marsan, rien n'a été fait pour le pharmacien hospitalier qui a un rôle essentiel à jouer à l'initiation du traitement. Seule une dotation finançant les missions d'intérêts générales (MIG) est proposée pour « couvrir les surcoûts associés aux consultations médicales de primo-prescription de chimiothérapie orale, potentiellement pluridisciplinaires et chronophages pour l'équipe hospitalière » mais basée sur une consultation d'une durée 30 min (70), or selon une enquête de la DGOS dans 60% des cas elle durerait entre 30 et 60 min (71). La traçabilité des actes semble alors indispensable pour obtenir un financement et pérenniser l'activité.

- La consultation pharmaceutique

Le pharmacien hospitalier devrait réaliser la consultation pharmaceutique visant d'une part à identifier les interactions médicamenteuses potentielles sur la base des ordonnances apportées par le patient ou des données contenues dans le dossier de ce dernier et d'autre part à détecter les facteurs de risque de non adhésion au traitement. Il est amené à réaliser une conciliation médicamenteuse et à expliquer son nouveau traitement au patient. Comme nous l'avons remarqué dans notre état des lieux, il s'attardera sur :

- Le risque d'interactions médicamenteuses.
- La nécessité d'adapter la posologie chez l'insuffisant rénal.
- Les modalités d'administration particulières.

- La survenue d'effets indésirables.

Il peut contacter le spécialiste et se mettre en relation avec le médecin traitant pour ajuster en cas de besoins le traitement personnel du patient si cela s'avère nécessaire.

Des études publiées récemment développent des outils de suivi du patient et évaluent l'impact de la consultation pharmaceutique sur sa prise en charge (69,72,73).

Par ailleurs, nous n'avons pas identifié via les critères âge, sexe et polymédication, une population de patients plus à risque qu'une autre. Dans l'idéal, le pharmacien hospitalier devrait donc rencontrer tous les patients chez qui une chimiothérapie orale est instaurée, ne serait-ce que pour lui expliquer les modalités d'administration du traitement, le sensibiliser à la survenue d'EI potentiels et l'interroger sur la prise d'autres substances, médicamenteuses ou non. L'entretien avec le patient peut prendre du temps ce que nous retrouvons avec une durée estimée par l'OMEDIT Occitanie (74) entre 20 et 30 min de consultation ou avec la Société Française d'Hématologie qui propose un modèle économique pour 200 patients et évalue un besoin à 1,25 équivalent temps plein infirmier et à 1 équivalent temps plein pharmacien avec une temps de consultation à l'initiation de 70 min (75).

- Le lien avec la pharmacie d'officine

Le pharmacien hospitalier se charge par ailleurs de prendre contact avec le pharmacien de ville et de mettre à sa disposition les informations liées au traitement, aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses. Dans ce même temps, il anticipe la sortie du patient et organise avec le pharmacien d'officine, la mise à disposition du médicament. Rappelons qu'il s'agit de thérapies récentes, peu répandues dans la population générale et donc nécessitant un approvisionnement avant la sortie du patient. Nous sommes alors confrontés aux particularités de gestion, sans parler des ruptures, de chaque médicament. Prenons l'exemple de deux médicaments :

- Le venetoclax disponible en ville, qui nécessite une escalade de dose pour éviter le syndrome de lyse tumorale sur les 4 premières semaines de traitement : nous avons à disposition des conditionnements pour 7 jours de traitement (par palier de dose) sachant que le patient débute généralement le palier à l'hôpital et que la commande se fait au laboratoire (non disponible chez le grossiste) avec un délai d'approvisionnement de 72h ce qui nécessite d'anticiper et d'organiser la sortie du patient.

- Le lenalinomide disponible en rétrocession, administré dans certaines indications 21 jours sur 28, et qui nécessite une validation médicale mensuelle en fonction des paramètres biologiques avant de débiter un nouveau cycle : selon les disponibilités du patient et son éloignement de l'hôpital, nous sommes amenés à délivrer le traitement avant la validation de la cure suivante par le médecin ce qui nécessite une sensibilisation importante du patient afin d'éviter une erreur médicamenteuse. Nous verrons par la suite qu'un dispositif mis en place par les hématologues et utilisant la messagerie PAACO/Globule a permis de réduire ce risque.

Compte tenu de la difficulté à anticiper ces instaurations, le pharmacien hospitalier peut être sollicité à tout moment de la journée. Au CH de Mont-de-Marsan, nous comptons donc actuellement sur l'infirmière d'accompagnement et de suivi pour réaliser le bilan médicamenteux et nous solliciter en cas de besoin d'une analyse des interactions. En cas d'indisponibilité, celle-ci est réalisée à postériori et tracée dans le DPI.

Un temps de pharmacien hospitalier dédié serait nécessaire à la sécurisation du parcours de soins au regard du nombre d'interactions médicamenteuses susceptible de survenir (69) mais également pour assurer la continuité des soins à domicile via son implication dans l'approvisionnement du médicament.

#### **4.3.2.2 La difficulté à identifier la consommation de substances médicamenteuses ou alternatives**

On ne constate qu'une faible proportion (14%) de consommation de thérapeutiques alternatives dans notre seconde étude au regard des chiffres retrouvés dans la littérature. Prenons l'exemple d'une étude réalisée dans un centre français (76) qui nous indique que sur 195 patients interrogés, 34% avaient recours à la médecine complémentaire ; l'homéopathie (42 %), les plantes (27 %) et les vitamines (18 %) étaient les substances les plus utilisées.

Cette information corrobore les descriptions de la littérature qui indiquent que les patients informent peu les médecins de leur consommation de ces thérapeutiques. En effet, dans cette même étude (76) plus de 57% des patients ne révélaient pas cet usage à leur médecin, la question n'étant pas abordée en consultation. Il est alors raisonnable de supposer que parmi les patients qui n'ont pas bénéficié de la consultation pharmaceutique, cette consommation a pu être sous-évaluée. Celle-ci n'est pourtant pas dénuée de risque chez les patients atteints de cancer (28). A noter que la prise d'homéopathie n'a pas été relevée dans notre étude puisqu'elle n'est pas pourvoyeuse d'interaction médicamenteuse.

Par ailleurs, certains patients nous informent qu'ils commandent des « produits » sur internet. En effet, nous pouvons trouver sur internet toutes sortes de substances (médicamenteuses, à base de plantes, compléments alimentaires...) parfois à des prix dérisoires et dont la composition n'est pas précisée. Pour les compléments alimentaires dont le nom suggère une relative innocuité, les patients pensent qu'ils peuvent à priori les consommer sans risque. Cependant, une partie de la littérature médicale a étudié leurs effets physiologiques et a mis en évidence leur impact potentiellement nocif poussant l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) à alerter sur le risque de survenue d'EI et également sur le risque d'interaction entre les compléments alimentaires et les médicaments (77). Ils n'existent cependant que peu de données à ce sujet.

Enfin, concernant la phytothérapie, il est également possible de se procurer des substances à base de plantes sur internet, dont la composition ne sera pas toujours précisée. Le risque d'interaction est déjà largement décrit dans la littérature et l'ANSM informe sur la toxicité des plantes dont le mécanisme d'action est parfois peu connu et sur le risque d'interaction avec les médicaments (78).

Ceci expose donc les instances, les professionnels de santé, notamment le pharmacien hospitalier qui est en première ligne a une difficulté supplémentaire : celle d'identifier la substance consommée par le patient et à obtenir des informations concernant sa composition.

En pratique, à partir du moment où la substance est identifiée, nous pouvons utiliser Hedrine® et MSKCC "About Herbs", bases de données qui apportent des informations sur les risques associés à la consommation de thérapeutiques alternatives.

#### **4.3.2.3 La complexité de l'interprétation des interactions**

Nous avons à l'heure actuelle une masse d'informations sur la pharmacocinétique des médicaments à développement récent livrée dans le RCP, laissant à penser que nous avons tous les outils à disposition pour déceler d'éventuelles interactions. Or, la gestion en routine clinique des IM et la prévention des EI qui s'y rapportent, s'avèrent plus compliquées qu'une simple transmission au clinicien d'une information résultant de la sollicitation d'une base de données. Toute la difficulté réside dans l'absence de source exhaustive et de base de données de référence ainsi que dans la variabilité dans la méthodologie des études de prévalence d'IM. L'analyse des IM doit donc être discutée au regard de la méthodologie utilisée pour identifier les médicaments à risque. Par ailleurs, l'accès à certaines bases de données est soumis à licence.

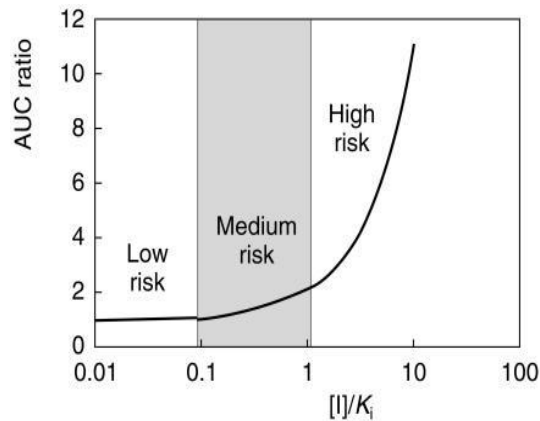
Nous sommes donc confrontés en pratique quotidienne à différentes difficultés ne serait-ce que le choix des sources utilisées et les divergences entre celles-ci. Cette problématique est largement décrite dans la littérature (79–81). Des travaux ont mis en évidence des divergences entre niveau de risque ainsi que des données manquantes dans diverses bases de données. Par exemple, l'outil DDI Predictor® couramment utilisé en pratique pour détecter les interactions, nous expose à une limite non négligeable puisqu'il n'intègre pas dans sa base de données les plantes et aliments, or nous avons vu qu'il existe un risque d'interaction important avec certaines de ses substances non médicamenteuses. Ainsi l'identification d'un risque d'interactions médicamenteuses demande un travail considérable et chronophage.

Une fois le risque identifié, nous nous confrontons à une nouvelle difficulté : les études pendant le développement du médicament n'indiquent parfois qu'un potentiel risque d'interactions médicamenteuses.

La notion de substrat majeur ou mineur, d'inhibiteur/inducteur fort ou modéré des cytochromes en fonction de la modification de l'AUC est en effet apparue depuis plusieurs années (82). Mais la notion d'impact clinique, fondamentale afin d'adapter la conduite à tenir, n'apparaît pas clairement. L'outil DDI Predictor® nous permet de quantifier la modification de l'AUC mais nous ne pouvons que supposer l'impact pharmacodynamique via une diminution de l'efficacité ou une augmentation de la toxicité.

On retrouve dans la littérature des données pharmacocinétiques qui suggèrent une augmentation significative de la survenue d'EI avec des AUC doublées (83,84). On suppose donc qu'un rapport d'AUC  $\geq 2$  serait prédictif d'un impact en clinique.

Ceci a notamment été démontré dans l'étude de Tucker (85) qui nous dit que des règles de décision basées sur le rapport des AUC du substrat en fonction de  $[I] / K_i$  sont discutées, mais il a été estimé qu'il était très difficile de définir des valeurs limites universelles avec la persistance d'une zone floue, partie grisée de la **Figure 19**. En revanche on retrouve bien la notion de risque augmenté avec un rapport d'AUC supérieur à 2.



([I] = concentration en inhibiteur ;  $K_i$  = constante d'inhibition)

Figure 19 : Impact d'un inhibiteur sur le ratio AUC du substrat

Il a été convenu dans cette étude qu'il était nécessaire de disposer de beaucoup plus de données pharmacocinétiques *in vivo* pour valider les méthodes *in vitro* d'étude du métabolisme et du transport des médicaments. Les prévisions de l'ampleur des interactions reposent sur les données moyennes et le risque individuel n'est donc pas évalué.

En pratique, le « bon sens » doit être appliqué et la prise de décision doit également tenir compte des aspects pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'interaction médicamenteuse.

On note tout de même que certains RCP comme celui du sunitinib proposent des ajustements de doses en présence d'une interaction médicamenteuse inévitable.

Cette problématique s'illustre parfaitement dans le cas des thérapies ciblées anticancéreuses. Leur mise à disposition est récente, et souvent accélérée après des essais cliniques d'envergure modeste. Ceci n'offre pas le recul d'utilisation nécessaire à une notification des interactions rencontrées en pratique courante relayée par la pharmacovigilance. Or les enjeux qui incombent à la réussite du traitement incitent à tenir compte de ce risque.

### **4.3.3 Perspectives**

Cela nous amène à repenser la coordination avec la médecine de ville pour le suivi du malade à domicile. Les prescriptions des traitements par voie orale demandent des consultations plus longues afin d'améliorer l'observance et d'expliquer les éventuels EI. Pour répondre à cet enjeu, la mise en place du nouveau parcours de soins au sein du service d'onco-hématologie du CH de Mont-de-Marsan a nécessité une implication importante du pharmacien hospitalier et a soulevé différentes problématiques auxquelles nous pouvons apporter des axes d'améliorations.

#### **4.3.3.1 L'adhésion thérapeutique : le rôle majeur du pharmacien**

L'adhésion se décline en deux dimensions complémentaires (86) :

- L'observance correspond à la propension du patient à respecter la prescription médicale : les doses prescrites, la fréquence et les heures de prises du médicament.
- La persistance qui définit la durée pendant laquelle le patient continue à prendre son traitement.

L'adhésion thérapeutique est une notion éprouvée dans d'autres spécialités mais nouvelle en oncologie, liée à l'émergence croissante de nouveaux traitements à formulation orale. Les quelques études à disposition révèlent que la capacité du patient à suivre la prescription diminue avec le temps, ce qui a probablement un impact sur son pronostic.

Selon l'OMS, cinq types de facteurs déterminent l'adhésion thérapeutique : ceux liés au patient, au traitement, à la pathologie, au système de soins et les paramètres démographiques et socio-économiques. Une étude portant sur l'adhésion thérapeutique avec les chimiothérapies orales (18) met en évidence les difficultés qui incombent à la prise du médicament par voie orale (complexité des modalités de prise, durée du traitement, perception anodine de la prise en charge) et à la toxicité de ce dernier. S'ajoute à cela un faible niveau d'interaction avec l'équipe soignante.

L'observance est un paramètre d'une importance capitale notamment dans le cadre des traitements anticancéreux administrés par voie orale. Dans le cas de la LMC par exemple, une étude a montré qu'une observance inférieure à 80% à l'imatinib ne permettait pas l'obtention d'une réponse moléculaire complète (87).



Néanmoins, il est difficile d'objectiver l'adhésion thérapeutique d'un patient et selon nous, le pharmacien hospitalier ou officinal serait un interlocuteur de choix pour éduquer et sensibiliser le patient au moment de l'instauration du médicament mais il pourrait également repérer les difficultés d'observance lors de la délivrance de celui-ci. Une étude a en effet suggéré que le suivi pharmaceutique des patients atteints de LMC sous inhibiteurs de tyrosine kinase par voie orale semble avoir un impact positif et rapide sur la réponse tumorale, les symptômes associés et l'adhésion du patient au traitement. Cette étude monocentrique a été réalisée sur un petit échantillon de patients, l'adhésion était objectivée par un questionnaire et le suivi pharmaceutique sous forme d'éducation thérapeutique était réalisé pendant 4 mois et montre des résultats significatifs (88).

Bien que l'éducation thérapeutique ait fait ses preuves dans d'autres spécialités, une revue de la littérature réalisée sur le sujet en oncologie (89) montre que peu d'études ont été publiées et suggère l'élaboration d'une méthodologie spécifique standardisée et une approche d'évaluation de l'éducation thérapeutique du patient afin de réduire la symptomatologie, prévenir les effets secondaires et avoir une incidence positive sur la qualité de vie et la survie des patients adultes atteints de cancer. Nous avons retrouvé une étude portant sur l'élaboration d'un guide d'informations permettant d'améliorer l'adhésion médicamenteuse lors de la consultation pharmaceutique chez les patients atteints de myélome (90).

#### **4.3.3.2 Le suivi thérapeutique pharmacologique**

Il a été démontré que les cytotoxiques tout comme les thérapies ciblées sont éligibles au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) d'une part car ces médicaments présentent une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante et d'autre part car l'équilibre entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie impacte l'efficacité du traitement (91,92). En effet, il existe une relation AUC-effet pour les cytotoxiques et une relation concentration résiduelle-effet pour les TC. Pour ces dernières, dont le développement est en pleine expansion et l'utilisation est de plus en plus répandue, si la concentration seuil est corrélée à l'effet, ceci implique qu'une imprégnation continue au traitement est nécessaire pour obtenir une efficacité. De la même façon qu'il existe un seuil d'efficacité, différentes publications témoignent d'un risque d'augmentation des toxicités avec l'augmentation des concentrations (93,94).

Dans ce contexte, le STP s'est développé dans de nombreuses structures de soins, notamment à l'Hôpital Saint Louis dans le cadre du dispositif Athos, et s'est accompagné de la mise en

place de recommandations générales (95). Cette pratique repose donc sur la mesure de la concentration sanguine du médicament administré, dans le but d'adapter individuellement la posologie. Ainsi, on pourrait :

- Expliquer la survenue d'EI sévères (pleurésie corrélée à la concentration de dasatinib, le syndrome main-pied et la toxicité cutanée corrélés à la concentration de sorafenib, etc) et guider la diminution de dose en fonction des concentrations médicamenteuses sanguines observées.
- Anticiper le risque de variations de la pharmacocinétique induites par les IM décrites précédemment qui peuvent donc mettre en jeu de façon certaine l'équilibre PK/PD.
- Motiver un échange avec le patient, détecter un défaut d'observance et mettre en place l'éducation thérapeutique en cas de concentrations basses.
- Permettre une augmentation de posologie lorsque l'observance a pu être vérifiée.

Le STP est à ce jour développé pour de nombreux inhibiteurs de tyrosine kinase mais nécessite un dosage pratiqué en laboratoire de pharmacocinétique, non disponible dans des petits établissements non universitaires tel que le CH de Mont de Marsan. Il semble donc impossible de réaliser ce suivi de façon systématique mais il pourrait être intéressant de le mettre en place chez des patients à risque :

- Mise en évidence d'un risque d'IM lors de l'entretien pharmaceutique.
- Concession de dose réalisée à priori (insuffisance rénale, fragilité...).
- Survenue d'un effet indésirable sévère.

La généralisation du STP pourrait permettre la réalisation d'études prospectives afin de mieux définir les seuils d'efficacité et de toxicité de ces thérapeutiques et de quantifier les variabilités intra-individuelles non négligeables.

#### **4.3.3.3 Le repositionnement des praticiens libéraux au centre de la prise en charge**

Selon les données de l'INCa, près de 7,1 millions d'hospitalisations (séances et séjours) en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer ont été réalisées en 2016 et l'activité de cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale (34).

Devant l'augmentation croissante du nombre de patients sous chimiothérapies, on assiste à une pénurie de place en hospitalisation de jour impliquant de grandes difficultés

organisationnelles, le manque de lit impactant la qualité des soins apportés au malade mais également les conditions de travail des soignants.

La prise des chimiothérapies par voie orale et donc la possibilité de réaliser le traitement à domicile répond à cette problématique mais nécessite une réorganisation des soins autour d'un patient éloigné du milieu hospitalier et donc le repositionnement des praticiens de premier recours au centre de la prise en charge. Ceci semble possible via la PTA et l'implication des professionnels hospitaliers du CH de Mont de Marsan, notamment les hématologues qui n'hésitent pas à intégrer leurs patients au suivi Santé Landes.

Dans ce contexte, une étude portant sur le myélome, dont l'objectif était de rétablir la place centrale des médecins généralistes dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale, tout en permettant une surveillance du spécialiste a été réalisée au sein du service d'hématologie en collaboration avec Santé Landes (96).

Elle a permis de montrer la volonté des médecins généralistes à intégrer ce nouveau parcours de soins puisque 6 d'entre eux ont validé 41% des 17 cycles validés via la messagerie PAACO/Globule. Ceci a été possible grâce à la mise à disposition des résultats biologiques des patients par les laboratoires sur la messagerie PAACO/Globule, le lien fait entre les infirmières de la PTA et l'hématologue qui a pu suivre ses patients tout en revalorisant le rôle du médecin traitant.

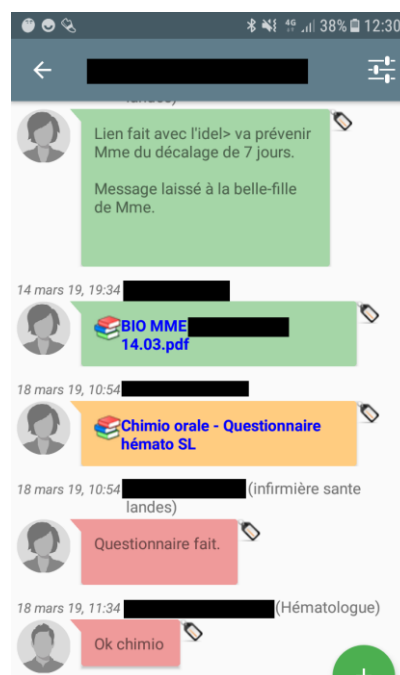


Figure 20 : Exemple de la validation d'une cure via l'application smartphone PAACO/Globule

Aussi, nous avons rencontré les pharmaciens d'officines de plus en plus amenés à délivrer des chimiothérapies orales puisque finalement très peu sont rétrocédables (**Tableau 11**). Ceux-ci se sentent prêts à relever le défi en devenant des interlocuteurs de 1ère ligne pour les patients sous chimiothérapies orales, si des outils sont mis à disposition pour améliorer leur connaissance sur ces nouvelles thérapeutiques. Une étude a formalisé leur besoin et la coordination ville-hôpital semble répondre à leurs attentes (97).

Ce que nous constatons en effet avec le nouveau parcours de soins et la messagerie PAACO/Globule, puisqu'à l'instauration de la chimiothérapie orale, le pharmacien hospitalier prévient par téléphone le pharmacien d'officine afin qu'il puisse anticiper la commande du médicament et lui explique les particularités liées à la chimiothérapie puis la fiche médicament (**Annexe 1**) est mise à disposition sur la messagerie. Elle est ainsi accessible à tous. Le déploiement de PAACO/Globule dans tout le département des Landes permet donc l'accès à ces informations.

Mais à l'heure actuelle la limite principale est l'utilisation de la messagerie puisqu'encore de nombreux professionnels n'en font pas usage. Elle semble pourtant indispensable au décloisonnement entre la ville et l'hôpital et répond aux enjeux de santé actuels : améliorer l'accès à des soins de qualité pour tous et sur tout le territoire, favoriser les collaborations entre professionnels de santé et faciliter le parcours de soins. Une étude française publiée en 2019 (98) décrit les différents outils de e-santé et leurs impacts cliniques potentiels en oncologie ainsi que les limites du "cancer en dehors des murs de l'hôpital" du point de vue des patients, des professionnels de la santé, des établissements de santé et des autorités publiques.

Si nous élargissons notre point de vue, une seconde limite s'impose à nous : celle de la logique territoriale et particulièrement l'absence d'échange d'informations d'un département à un autre et donc d'une région à une autre et d'un état à un autre. Cette limite s'illustre parfaitement avec des patients résidants à quelques kilomètres de Mont-de-Marsan mais venant du Gers, département limitrophe des Landes qui n'ont pas accès aux outils précédemment cités. On note par ailleurs une grande hétérogénéité dans l'utilisation des outils à l'échelle du territoire et des établissements de santé. Un axe d'harmonisation résiderait dans un déploiement national des outils publics. Initiés il y a de nombreuses années, ces outils, notamment le Dossier Pharmaceutique (DP) et le Dossier Médical Partagé (DMP), tardent à être généralisés. L'existence du dossier médical unique devrait permettre aux réseaux de s'adapter à la mobilité des patients.

## 5 Conclusion

Face aux enjeux majeurs dans le domaine de la santé publique mais également économiques que représentent la réussite du traitement par chimiothérapie orale, la réorganisation du parcours de soins en considérant le patient comme acteur principal de sa santé semble inéluctable.

La compliance du patient au traitement par voie injectable, maîtrisée par les soignants en milieu hospitalier, évolue vers l'adhésion du patient à un traitement dont il a désormais l'entière responsabilité d'administration. Les professionnels de santé de premier recours apparaissent alors au plus près du patient et deviennent avec lui, garants de l'efficacité et de la sécurité de la chimiothérapie orale.

Le développement important et rapide de ces nouvelles thérapeutiques met les professionnels de santé face à un progrès considérable en termes d'efficacité mais à un manque de recul en termes d'utilisation et donc à un défaut d'expertise. La formation continue, la mise à disposition d'outils, l'amélioration de la communication entre les professionnels hospitaliers et de premier recours semblent donc indispensables à la sécurisation du parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale. Cette vigilance accrue doit permettre de détecter des toxicités, des interactions, pas toujours identifiées lors du développement du médicament, et leur impact clinique.

Le parcours de soins mis en place au sein du Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan répond en grande partie à cette problématique. D'une part, l'infirmière d'accompagnement et de suivi, joignable par téléphone, garantit une disponibilité et un lien direct avec le spécialiste et le pharmacien hospitalier, ce qui permet une sécurisation du circuit. D'autre part, la PTA Santé Landes via ses fonctions de coordination et la mise à disposition de ses outils numériques de communication tels que la messagerie PAACO/Globule permet le partage des informations et la création d'un lien entre tous les professionnels entourant le patient. La limite principale étant l'utilisation de l'outil numérique, mais à l'ère de l'e-santé, nous pouvons imaginer un déploiement rapide et une adhésion grandissante de la nouvelle génération à ce type d'outils. Ceci répondrait à un enjeu démographique cette fois, en permettant l'accès à des soins de qualité sur tout le territoire.

Ce travail a mis en évidence la nécessité d'une approche intra-individuelle qui implique un suivi clinique spécifique en fonction du profil du patient, relayé par la PTA dès que possible mais également un suivi pharmacocinétique via le STP.

Ainsi, concernant le versant médicamenteux, la prise en charge idéale, au plus près des paramètres de variabilité d'efficacité et de toxicité de ces thérapeutiques comprendrait :

- La consultation systématique du pharmacien hospitalier qui dresse le bilan exhaustif des médicaments et autres substances pris par le patient puis analyse le risque d'IM.

- Le suivi des concentrations plasmatiques complété de l'analyse des paramètres pharmacogénétiques par le pharmacologue chez les patients à risque.

- Le relai de ces informations auprès de tous les professionnels de santé entourant le patient via un outil numérique permettant une adaptation posologique rapide si nécessaire.

L'évolution des thérapeutiques vers la voie orale et la chronicisation du cancer ont confirmé le besoin de mettre en place un accompagnement global du patient avec une prise en charge interdisciplinaire, adaptée et de qualité, et un parcours personnalisé. La création d'un tel dispositif devrait s'inscrire dans les évolutions prévues du financement des soins afin d'harmoniser les pratiques et de garantir une prise en charge égale et optimale des patients sous chimiothérapies orales.

## Bibliographie

---

1. Institut National du Cancer. (page consultée le 13/01/2019). Plan cancer 2003-2007, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
2. Institut National du Cancer. (page consultée le 13/01/2019). Plan cancer 2009-2013, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
3. Institut National du Cancer. (page consultée le 13/01/2019). Plan cancer 2014-2019. [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
4. Institut National du Cancer. (page consultée le 13/01/2019). La chimiothérapie orale du cancer en 2014, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-chimiotherapie-orale-du-cancer-en-2014>
5. Renet S, Maritaz C, Lotz J-P, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. Bulletin du Cancer. avr 2016;103(4):345-52.
6. Code de la santé publique. Article L6327 (version à jour au 28 janvier 2016)
7. Inspection générale des affaires sociales. (page consultée le 24/01/2019). Evaluation de la coordination d'appui aux soins, [en ligne]. <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article437>
8. Code de la santé publique. Article D6327 (version initiale du 4 juillet 2016)
9. Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine. (page consultée le 24/01/2019). Plateformes territoriales d'appui (PTA) - Document régional d'orientation et d'appui, [en ligne]. <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/PTA-document%20d%27orientation%20et%20d%27appui-Nouvelle%20Aquitaine-DEF.pdf>
10. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 24/01/2019). Plateformes territoriales d'appui : un soutien pour les professionnels dans l'organisation des parcours de santé complexes, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/plateformes-territoriales-d-appui/pta>
11. Borgès Da Silva G, Borgès Da Silva R. La gestion intégrée des soins : l'expérience de Kaiser permanente et de Veterans health administration, aux USA. Revue médicale de l'assurance maladie 2005; 36(4):323-335
12. Chen C, Garrido T, Chock D, Okawa G, Liang L. The Kaiser Permanente Electronic Health Record: Transforming And Streamlining Modalities Of Care. Health Affairs. mars 2009;28(2):323-33.
13. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 28/01/2019). Densité de médecins,[en ligne]. <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=3795>
14. Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 28/01/2019). Instruction n° DGOS/PF5/2017/135 du 24 avril 2017 relative à l'accompagnement du déploiement des

- services numériques d'appui à la coordination (SNACs) dans les régions, [en ligne]. [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-05/ste\\_20170005\\_0000\\_0031.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-05/ste_20170005_0000_0031.pdf)
15. Santé Landes. (page consultée le 02/02/2019). Santé Landes, [en ligne]. <https://www.sante-landes.fr/qui-sommes-nous/nouvelle-organisation-dans-landes>
  16. Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine. (page consultée le 02/02/2019). Expérimentation Territoire de Soins Numérique dans les Landes : une nouvelle avancée pour améliorer les liens ville hôpital et sécuriser le parcours des patients, [en ligne]. <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/experimentation-territoire-de-soins-numerique-dans-les-landes-une-nouvelle-avancee-pour-ameliorer>
  17. Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques Centre. (page consultée le 09/02/2019). Projet EFIP\_ AKO : Évaluation des fiches d'information sur les anticancéreux oraux à destination des patients, par les patients, [en ligne]. <http://www.omedit-centre.fr/portail/accueil,568,1577.html>
  18. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1 janv 2009;59(1):56-66.
  19. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 28 mai 2009;113(22):5401-11.
  20. Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 09/02/2019). Adherence to long term therapies, [en ligne]. [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
  21. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 1 mai 2002;94(9):652-61.
  22. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist*. mars 2016;21(3):354-76.
  23. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin J-P, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *European Journal of Cancer Care*. juill 2011;20(4):520-7.
  24. Regnier-Denois V, Poirson J, Soum Pouyalet F, Chauvin F. La chimiothérapie par voie orale: représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncologie*. sept 2009;3(3):168-75.
  25. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 16/02/2019). Note méthodologique et de synthèse documentaire - Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires, [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polypathologie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf)
  26. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *The Lancet Oncology*. déc 2011;12(13):1249-57.



27. Engdal S, Klepp O, Nilsen OG. Identification and Exploration of Herb-Drug Combinations Used By Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*. mars 2009;8(1):29-36.
28. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *British Journal of Cancer*. janv 2004;90(2):408-13.
29. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2016;55(554):6-15.
30. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy: Pharmacokinetic interactions of TKIs. *Hematological Oncology*. sept 2017;35(3):259-80.
31. Segal EM, Flood MR, Mancini RS, Whiteman RT, Friedt GA, Kramer AR, et al. Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Oncology Practice*. juill 2014;10(4):e255-68.
32. Hartmann J, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. *Current Drug Metabolism*. 1 juin 2009;10(5):470-81.
33. Hôpitaux Universitaires de Genève. (page consultée le 23/03/2019). Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp), [en ligne] [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
34. Institut National du Cancer. (page consultée le 27/03/2019). Les cancers en France - Edition 2017, [en ligne]. [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/)
35. Hanigan MH, dela Cruz BL, Thompson DM, Farmer KC, Medina PJ. Use of prescription and nonprescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy: questionnaire validation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. sept 2008;14(3):123-30.
36. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet*. juill 2007;370(9582):173-84.
37. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *Journal of Geriatric Oncology*. sept 2016;7(5):346-53.
38. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. mai 2015;33(13):1453-9.
39. Institut National du Cancer. (page consultée le 02/03/2019). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>

40. Unicancer. (page consultée le 02/03/2019). Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? [en ligne]. <http://www.unicancer.fr/patients/quelle-prise-charge-cancers-2020>
41. Institut de recherche et documentation en économie de la santé. (page consultée le 02/03/2019). Polymédication : définitions , mesures et enjeux, [en ligne]. <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>
42. Institut National du Cancer. (page consultée le 02/03/2019). Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>
43. Food and Drug Administration. (page consultée le 04/03/2019). Drug Interactions: Relevant Regulatory Guidance and Policy Documents, [en ligne]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm093606.htm>
44. European Medicines Agency. (page consultée le 04/03/2019). Investigation of drug interactions, [en ligne]. <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-drug-interactions>
45. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 04/03/2019). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communiqué>
46. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 04/03/2019). Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé, [en ligne]. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
47. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2016;55(554):23-7.
48. Yu G, Zheng Q-S, Wang D-X, Zhou H-H, Li G-F. Drug interactions between tyrosine-kinase inhibitors and acid suppressive agents: more than meets the eye. *The Lancet Oncology*. oct 2014;15(11):e469-70.
49. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer*. mars 2013;108(5):1071-8.
50. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *The Lancet Oncology*. juill 2014;15(8):e315-26.
51. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clinical Pharmacokinetics*. mars 2017;56(3):235-50.
52. Ellens H, Johnson M, Lawrence SK, Watson C, Chen L, Richards-Peterson LE. Prediction of the Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Potential of Dabrafenib and Its Major Circulating Metabolites. *Drug Metabolism and Disposition*. juin 2017;45(6):646-56.

53. Huang S-M, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nallani S, Temple R, et al. New Era in Drug Interaction Evaluation: US Food and Drug Administration Update on CYP Enzymes, Transporters, and the Guidance Process. *The Journal of Clinical Pharmacology*. juin 2008;48(6):662-70.
54. Launay-Vacher V. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Cancer Patients: Lessons From the IRMA Study Group. *Seminars in Nephrology*. nov 2010;30(6):548-56.
55. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 15 sept 2007;110(6):1376-84.
56. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, et al. Association of CKD and Cancer Risk in Older People. *Journal of the American Society of Nephrology*. juin 2009;20(6):1341-50.
57. Na SY, Sung JY, Chang JH, Kim S, Lee HH, Park YH, et al. Chronic Kidney Disease in Cancer Patients: An Independent Predictor of Cancer-Specific Mortality. *American Journal of Nephrology*. 2011;33(2):121-30.
58. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *European Journal of Cancer*. janv 2007;43(1):14-34.
59. Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G, Cohen E, Deray G, Dooley M, et al. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Annals of Oncology*. août 2015;26(8):1677-84.
60. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology*. nov 2018;19(S1):31-9.
61. Institut National du Cancer. (page consultée le 12/03/2019). Hématologie : Effets indésirables des anticancéreux par voie orale, Résultats de l'enquête conduite auprès des associations de patients, [en ligne]. [https://www.af3m.org/uploads/PDF/Actualites/anticancereux\\_oraux-\\_effets\\_indesirables\\_-\\_enquete\\_patients\\_-\\_ete\\_2014.pdf](https://www.af3m.org/uploads/PDF/Actualites/anticancereux_oraux-_effets_indesirables_-_enquete_patients_-_ete_2014.pdf)
62. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (page consultée le 12/03/2019). Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile - Recommandations, [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes\\_recommandations\\_chimioth\\_351rapie-2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf)
63. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. (page consultée le 12/03/2019). Projections d'activité hospitalière à l'horizon 2030, [en ligne]. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dd18.pdf>
64. Krohe M, Eek D, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Preference and Adherence*. août 2016;Volume 10:1609-21.

65. Benjamin L, Cotté F-E, Philippe C, Mercier F, Bachelot T, Vidal-Trécan G. Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs: A Discrete Choice Experiment. *European Journal of Cancer*. avr 2012;48(6):912-20.
66. Banna GL, Collovà E, Gebbia V, Lipari H, Giuffrida P, Cavallaro S, et al. Anticancer oral therapy: Emerging related issues. *Cancer Treatment Reviews*. déc 2010;36(8):595-605.
67. Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers. (page consultée le 18/03/2019). Thérapies orales : un suivi renforcé du patient pour une meilleure efficacité du traitement, [en ligne]. <http://www.chu-poitiers.fr/therapies-orales-un-suivi-renforce-du-patient-pour-une-meilleure-efficacite-du-traitement/>
68. Coriat R, Boudou-Rouquette P, Durand J-P, Forgeot d'Arc P, Martin I, Mir O, et al. Cost Effectiveness of Integrated Medicine in Patients With Cancer Receiving Anticancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*. juill 2012;8(4):205-10.
69. Laugueux A, Legendre P, Fetique L, Bellay R, Menard P, Harry M, et al. Pharmaceutical consultations with patients treated with oral chemotherapy. *Journal de Pharmacie Clinique*. sept 2016;
70. Ministère des affaires sociales et de la santé. (page consultée le 20/03/2019). Guide de recueil FICH SUP - Consultation de Primo-prescriptions d'un traitement du cancer par voie de chimiothérapie orale, [en ligne]. [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2917/guide\\_de\\_recueil\\_fichsup\\_consultations\\_primo-prescriptions\\_de\\_chimiotherapie\\_orale.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2917/guide_de_recueil_fichsup_consultations_primo-prescriptions_de_chimiotherapie_orale.pdf)
71. Direction Générale de l'Offre de Soins. (page consultée le 20/03/2019). MIG Consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale, [en ligne]. <http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2017/05/r%C3%A9uPPCO-v3def.pdf>
72. Battis B, Clifford L, Huq M, Pejoro E, Mambourg S. The impacts of a pharmacist-managed outpatient clinic and chemotherapy-directed electronic order sets for monitoring oral chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. déc 2017;23(8):582-90.
73. Holle LM, Puri S, Clement JM. Physician–pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. juin 2016;22(3):511-6.
74. Observatoires des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques Occitanie. (page consultée le 24/03/2019). Consultations pharmaceutiques Primo-prescription de thérapies orales en oncologie - Lien ville-hôpital, [en ligne]. <https://omedit-mip.jimdo.com/app/.../Consultation-Pharmaceutique-ICM-C.Perrier.pdf>
75. Société Française d'Hématologie. (page consultée le 24/03/19) L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie, [en ligne]. [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Livre\\_Blanc\\_Hemopathies\\_malignes%20\\_Version\\_Numerique\\_Nov\\_16.pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Livre_Blanc_Hemopathies_malignes%20_Version_Numerique_Nov_16.pdf)
76. Träger-Maury S, Tournigand C, Louvet C. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bulletin du Cancer*. nov 2007;

77. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement, et du travail. (page consultée le 25/03/2019) Les compléments alimentaires, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-0>
78. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (page consultée le 25/03/2019). Médicaments à base de plantes - Quels sont les risques ? , [en ligne]. [https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/\(offset\)/2#paragraph\\_117031](https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/(offset)/2#paragraph_117031)
79. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Juste M, et al. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. *La Presse Médicale*. avr 2008;37(4):654-64.
80. Hennessy S, Leonard C, Gagne J, Flory J, Han X, Brensinger C, et al. Pharmacoepidemiologic Methods for Studying the Health Effects of Drug-Drug Interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. janv 2016;99(1):92-100.
81. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis: hospital admissions/visits associated with DDIs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. mai 2014;23(5):489-97.
82. Bjornsson TD. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a pharmaceutical research and manufacturers of america (PhRMA) perspective. *Drug Metabolism and Disposition*. 1 juill 2003;31(7):815-32.
83. Thomas F, Rochaix P, White-Koning M, Hennebelle I, Sarini J, Benlyazid A, et al. Population pharmacokinetics of erlotinib and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in head and neck squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. sept 2009;45(13):2316-23.
84. Wind S, Schmid M, Erhardt J, Goeldner R-G, Stopfer P. Pharmacokinetics of Afatinib, a Selective Irreversible ErbB Family Blocker, in Patients with Advanced Solid Tumours. *Clinical Pharmacokinetics*. déc 2013;52(12):1101-9.
85. Geoffrey T. Tucker, J. Brian Houston, Shiew-Mei Huang. Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential—towards a consensus. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 20 déc 2001;
86. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. mai 2012;73(5):691-705.
87. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 10 mai 2010;28(14):2381-8.
88. Moulin SMM, Eutrópio FJ, Souza J de O, Busato F de O, Olivieri DN, Tadokoro CE. The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukemia development and symptoms. *Supportive Care in Cancer*. mars 2017;25(3):951-5.

89. Arthurs G, Simpson J, Brown A, Kyaw O, Shyrier S, Concert CM. The effectiveness of therapeutic patient education on adherence to oral anti-cancer medicines in adult cancer patients in ambulatory care settings: a systematic review. *The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 12 juin 2015;13(5):244.
90. Favier-Archinard C, Leguelinel-Blache G, Cousin C, Gillet C, Bourquard P, Dubois F, et al. Élaboration d'un guide standardisé d'informations d'optimisation de l'adhésion médicamenteuse à dispenser lors d'une consultation pharmaceutique au patient atteint de myélome multiple : validation finale. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105(12):1157-72.
91. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *European Journal of Cancer*. août 2014;50(12):2010-9.
92. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *European Journal of Cancer*. août 2014;50(12):2020-36.
93. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. juill 2010;66(2):357-71.
94. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. nov 2014;111(10):1909-16.
95. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Anticancer Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on the Pharmacokinetic Targets. *Clinical Pharmacokinetics*. avr 2014;53(4):305-25.
96. Rougier M. Repositionnement du médecin généraliste au centre de la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale grâce aux plateformes territoriales d'appui. Thèse de doctorat en médecine : Bordeaux : 2018 ; 225.
97. Renard P-Y. Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. févr 2013;52(523):44-7.
98. Bertucci F, Le Corroller-Soriano A-G, Monneur-Miramón A, Moulin J-F, Fluzin S, Maraninchi D, et al. Outpatient Cancer Care Delivery in the Context of E-Oncology: A French Perspective on "Cancer outside the Hospital Walls". *Cancers*. 14 févr 2019;11(2):219.

# Annexes

## Annexe 1 : Fiche du médicament à destination du patient



### IMBRUVICA® Ibrutinib

#### LE MEDICAMENT

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **hématologue**.

Il est délivré par votre **pharmacie habituelle**.



Deux présentations dosées à 140 mg sont disponibles sous la forme de boîtes de 90 (Fl. 90gél : 5 873€) ou 120 gélules (Fl. 120gél : 7 788€).


Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**.  
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

#### MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de : **560 mg/j** (4 gélules à 140 mg) ou **420 mg/j** (3 gélules à 140 mg) en fonction de l'indication.

Le **bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement**.

Les gélules d'IMBRUVICA® sont à avaler avec un grand verre d'eau en **une prise par jour au même moment chaque jour**.

Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni cassées ou mâchées. 

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

Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'IMBRUVICA®, celles-ci doivent être prises dès que possible le même jour, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Ne jamais doubler la dose le lendemain en cas d'oubli. Merci de le noter dans votre carnet de liaison.

**Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.**

EFFET INDESIRABLE	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Douleurs extrémités</b> <b>Symptômes cardiaques</b>	Surveillance régulière de votre cœur et de votre tension. Si vous ressentez une palpitation, ou des battements irréguliers du cœur, elle peut être liée à votre traitement.	Prévenez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie dès l'apparition de ces signes.
<b>Diarrhée</b>	Évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie dès les premiers signes persistants.
<b>Constipation</b>	Buvez régulièrement de l'eau. Pratiquez quelques exercices légers.	Buvez si possible 2 litres d'eau par jour. Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. En cas de constipation prolongée par rapport à vos habitudes, contactez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie.
<b>Nausées et vomissements</b>	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Évitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin traitant et avertissez le service si les signes persistent (à partir de deux vomissements par jour).
<b>Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires</b>	Ils peuvent être en rapport avec une baisse des globules blancs. Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38,5°C, prévenez votre médecin traitant qui pourra vous prescrire des antibiotiques. Avertissez le service d'hématologie.



## IMBRUVICA® Ibrutinib

EFFET INDESIRABLE	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Saignements inhabituels, Contusions, taches sur la peau, hématome</b>	Pratiquez les bilans sanguins. En cas de saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).	Prévenez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines
<b>Fatigue</b>	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie
<b>Céphalées, vertiges</b>		Informez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie.
<b>Œdème des membres</b>	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Les vêtements serrés sont déconseillés. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin traitant et avertissez le service d'hématologie.
<b>Crampes musculaires, douleurs musculaires</b>	Une hydratation régulière est recommandée. Privilégiez les exercices légers.	Contactez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie en cas de persistance.
<b>Eruptions cutanées</b>	Préférez un savon doux sans alcool et une crème hydratante. Evitez les expositions au soleil.	Informez votre médecin traitant et avertissez le service d'hématologie, des traitements médicaux peuvent vous soulager.

Dans tous les cas, **contactez rapidement l'hématologue** en cas de :

- signes infectieux (fièvre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , toux, frissons ...).
- Apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.
- Prise de poids rapide et inattendue.
- Battements du cœur irréguliers

Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre hématologue, médecin généraliste ou pharmacien

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments : nous nous assurons qu'il n'y ait pas d'interaction avec votre traitement habituel. Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans l'avis du médecin traitant, de l'hématologue ou du pharmacien.

Il peut également interagir avec les plantes ou tisanes. Par exemple, il faut éviter la prise du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...).



**N'hésitez pas à préciser à votre hématologue, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.**



Le pamplemousse, le pomelo et l'orange amère (jus, pulpe) doivent être évités pendant votre traitement par IMBRUVICA®.

### QUELQUES CONSEILS

Lorsque vous allez en consultation médicale (médecin traitant, spécialiste ou hématologue), pensez à prendre vos ordonnances. Pour un meilleur suivi, faites activer votre dossier pharmaceutique auprès de votre pharmacien.

**Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle.** Merci de les rapporter à votre pharmacie.

**Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement.** Veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

Il est déconseillé de prendre IMBRUVICA® pendant la grossesse et l'allaitement. Si vous êtes une femme vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace.

### NUMEROS UTILES

Secrétariat Hématologie : 05 58 05 11 62

IDE de coordination : 05-58-05-29-03

Pharmacien hospitalier : 05-58-05-17-99 ou 05-58-05-29-33



## Annexe 2 : Questionnaire de satisfaction patient



### ENQUÊTE DE SATISFACTION



Ce questionnaire a été élaboré par une interne en pharmacie pour être intégré dans un travail de thèse.  
Merci de votre participation.

Date : \_\_\_\_\_ Vous êtes :  Un homme  Une femme  
Nom (facultatif) : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_  
Prénom (facultatif) : \_\_\_\_\_  
Nom de votre chimiothérapie orale : \_\_\_\_\_

#### Entretien avec l'infirmière

Explication du Plan Personnalisé de Soins :  Oui  Non  
Remise des documents relatifs au traitement :  Oui  Non  
Globalement :  Très satisfait  Satisfait  Peu satisfait  Insatisfait  
Pourquoi ? \_\_\_\_\_

#### Entretien avec le pharmacien hospitalier

Le jour de la sortie  Téléphonique après votre sortie  Non concerné  
Information sur votre chimiothérapie orale :  Oui  Non  
Globalement :  Très satisfait  Satisfait  Peu satisfait  Insatisfait  
Pourquoi ? \_\_\_\_\_

#### Entretien téléphonique avec l'infirmière

Avez-vous eu un évènement à lui déclarer :  Oui  Non  
Si oui, lequel ? \_\_\_\_\_  
Globalement :  Très satisfait  Satisfait  Peu satisfait  Insatisfait  
Pourquoi ? \_\_\_\_\_

#### Appréciation globale de la prise en charge

Insatisfait Très satisfait

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Merci d'entourer le qualificatif le plus adapté à ce suivi d'après vous :

SECURISANT

PERTE DE TEMPS

INUTILE

ADAPTE

CLAIR

RASSURANT

### Annexe 3 : Courrier type de la consultation pharmaceutique

Cher confrère,

Madame [REDACTED], né(e) le [REDACTED], a été pris en charge au CH de Mort de Marsan.

Le Dr [REDACTED] a initié le 05/09/2018 un traitement par chimiothérapie orale pour un syndrome myéloдисplasique.

Traitement prescrit :

Ruxolitinib JAKAVI 15mg matin et soir

Informations à propos de votre patient :

Traitement habituel :

Furosémide 40mg 1.1.0  
Acide Acetylsalicylique 160 0.1.0  
Rosuvastatine 5mg 0.0.1  
Amlodipine 5mg 1.0.0  
Calcium 1.54 1 à 10h  
Levothyroxine 25ug 1.0.0  
LANTUS 0.0.22ui

La conciliation médicamenteuse a été réalisée à partir des sources suivantes :  
Ordonnance, interrogatoire patient et pharmacie

Analyse des interactions médicamenteuses :

La rosuvastatine CRESTOR est un substrat de la BCRP. L'association avec le ruxolitinib JAKAVI qui est un inhibiteur de cette protéine peut conduire à une augmentation de l'exposition et donc de la toxicité de la rosuvastatine. Nous recommandons de switcher pour une autre statine comme la pravastatine (non transportée par la BCRP et non significativement métabolisée par les cytochromes) ou d'effectuer une surveillance clinique étroite.

Informations complémentaires :

Le ruxolitinib est substrat des cytochromes 3A4 et 2C9, les inhibiteurs ou inducteurs de ces cytochromes modifient la concentration du ruxolitinib et peuvent respectivement augmenter sa toxicité ou diminuer son efficacité -> ils sont déconseillés avec ce traitement. **Le pamplemousse et le millepertuis sont à proscrire.**  
Le ruxolitinib peut inhiber la P-glycoprotéine et la BCRP dans l'intestin -> les médicaments substrats de ces protéines sont déconseillés avec ce traitement.  
Attention aux plantes et tisanes.

Nous avons rencontré votre patiente en consultation pharmaceutique afin d'aborder les principes du traitement. Nous lui avons remis la fiche OMEDIT. Elle accepte l'échange informatisé des données.

Nous restons à votre disposition pour toutes questions concernant la prise en charge de votre patiente dans le cadre de notre collaboration ville-hôpital.

Vous en souhaitant bonne réception,  
Bien cordialement,

## **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.