



HAL
open science

Optimisation de la prise en charge lors de la primo-prescription d'un traitement par chimiothérapie orale : rôle du pharmacien dans la consultation tripartite a l'Institut Paoli Calmettes

Marie Vergier

► To cite this version:

Marie Vergier. Optimisation de la prise en charge lors de la primo-prescription d'un traitement par chimiothérapie orale : rôle du pharmacien dans la consultation tripartite a l'Institut Paoli Calmettes. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02939425

HAL Id: dumas-02939425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02939425>

Submitted on 15 Sep 2020

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.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE, OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE,
PRATIQUE ET RECHERCHE.

Soutenu le 19 juin 2020

Par Mme Marie VERGIER épouse de BENTZMANN

Née le 15 septembre 1992 à BORDEAUX

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988

tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE LORS DE LA PRIMO-PRESCRIPTION
D'UN TRAITEMENT PAR CHIMIOThERAPIE ORALE : ROLE DU PHARMACIEN
DANS LA CONSULTATION TRIPARTITE A L'INSTITUT PAOLI CALMETTES.

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Madame le Docteur Floriane DARBON

Madame le Docteur Emmanuelle FOUGEREAU

Monsieur le Docteur Fabien XUEREB

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme
Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme
Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier M. Nicolas
COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré, Président du Jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour l'attention que vous avez portée à ce travail ainsi que pour tous vos enseignements. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Floriane Darbon, Directrice de thèse,

Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je te remercie pour ton aide précieuse, ton soutien et ton implication dans ce travail. Je te remercie également pour avoir partagé tes connaissances et ton expérience avec moi lors de ce semestre à l'IPC ainsi que pour m'avoir impliqué dans ce projet de l'unité HLM. Ce travail représente toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Emmanuelle Fougereau, membre du jury,

Pour m'avoir proposé ce passionnant sujet et avoir accepté de faire partie de ce jury. Ce semestre dans votre service à l'IPC a été d'une grande richesse et très formateur. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Fabien Xuereb, membre du jury,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour m'avoir conseillé lors mon projet d'inter-CHU à Bordeaux. J'espère que ce travail vous aura intéressé.

A tous les pharmaciens et les équipes avec lesquels j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat, et en particulier :

A toute l'équipe de l'IPC,

Aux Docteurs Frédéric Benizri, Ségolène Duran, Alix Helvig, Céline Paysant et Sophie Thevenet, aux préparateurs, ainsi qu'à toute l'équipe de la pharmacie et de l'unité HLM, pour m'avoir si bien accueillie dans votre équipe. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous et d'apprendre à vos côtés, merci de m'avoir donné le goût de l'oncologie.

A toute l'équipe de la Timone,

Aux Docteurs Pierre Bertault-Peres, Nicolas Coste, Mélanie Fuchs, Philippe Garrigue, Fabienne Giraud, Benjamin Guillet, Omar Hanafia, Valérie Minetti, Marjorie Roudot et tous les autres, aux préparateurs et à toute l'équipe de la Timone, pour ces 3 semestres passés avec vous. Merci de m'avoir fait découvrir les différents domaines de la pharmacie hospitalière et de m'avoir tant appris.

A toute l'équipe de l'Hôpital Européen,

Aux Docteurs Emilie Coquet, Laetitia Diaz, Pierre Grimaldi, Vanessa Metz, Amélie Rognon, Guillaume Sicard, Audrey Taton, aux préparateurs et à toute l'équipe de la pharmacie, pour ce semestre passé dans votre équipe. Merci pour tout ce que vous m'avez fait découvrir. Merci particulièrement à Guillaume pour ta bonne humeur et ta motivation permanente.

A toute l'équipe de l'URC de Pellegrin,

Aux Docteurs Jeanne Hérouy et Vincent Servant et à tous les préparateurs, pour cette dernière année d'internat passée ensemble. Merci pour tout ce que j'ai appris durant ces deux semestres, et merci particulièrement pour votre bonne humeur constante. Anthony, Carole, Elodie, Florian, Jeanne, Laura, Marie-Sophie, Martial, Mélanie, Mélissa, Ophélie, Monsieur Servant, Sophie, Vanessa, je suis bien contente de pouvoir profiter encore quelques mois de nos repas de famille !

A mes amis,

A mes amis de fac,

Alexia, Charlotte, Eléonore, Estelle, Faustine, Imane, Jean, Julia, Laëtitia, Ludivine, Zakiya et les autres, pour toutes ces années de fac. Merci pour les merveilleux moments que nous avons passés ensemble et tous ceux à venir !

A tous mes co-internes de Marseille et de Bordeaux,

Elise, Bénédicte, Thibaut, Vincent, Mathilde, Aminata, Mélanie, Laura, Amélie, Lucie, Floriane, Charlotte, Alexandre, Sofia, Margaux, Elodie, Marie-Sophie, Sophie, Laura, Geoffroy et tous les autres, pour ces inoubliables années passées à vos côtés. Merci pour tous ces bons moments passés à l'hôpital et ailleurs ainsi que pour ces belles amitiés construites au fil des semestres qui persistent malgré la distance ! Merci à mes co-internes de l'IPC pour votre aide précieuse au recueil de données de cette thèse !

Et enfin, les plus importants, à ma famille,

A mes parents,

Pour votre soutien inconditionnel, vos encouragements, votre aide et vos conseils pendant toutes ces années. Merci d'avoir toujours été là pour moi, mais aussi pour Alix et Charles. Merci pour tous les moments passés ensemble, et pour tous ceux à venir !

A mes grands-parents,

A mes grands-pères, que je n'oublie pas et pour qui j'ai une pensée particulière. A mes grands-mères, pour votre soutien tout au long de mon cursus et pour tous les moments partagés. Merci à Mamette, pilier de la famille, pour nos appels réguliers et pour tes conseils !

A mes frères, belles-sœurs et neveu : Antoine, Constance et Colin, Martin et Emilie-Charlotte, Valentin,

Pour votre bonne humeur et nos moments passés tous ensemble. C'est toujours une immense joie de vous retrouver !

A ma belle-famille,

Pour m'avoir si bien accueillie dans votre famille, et pour tous les bons moments partagés !

A Alix,

Pour tes sourires, tes éclats de rire, et tout ce que tu m'apportes. Il y a quelques mois, tu as agrandi notre famille et depuis tu fais toute notre joie !

A Charles,

Pour ton soutien sans faille, ton écoute et ta patience tout au long de ces années. Merci pour tout ce que nous construisons ensemble. Ta présence à mes côtés rend la vie merveilleuse !

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES FIGURES	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE 1 : CONTEXTE.....	21
I. Le patient cancéreux sous thérapie orale : un patient à haut risque.....	21
1) Le cancer, une pathologie fréquente	21
2) Les thérapies orales, des médicaments identifiés à haut risque.....	24
II. Problèmes liés aux chimiothérapies Per Os.....	27
1) Coût des chimiothérapies per os	27
2) Mésusage et iatrogénie médicamenteuse	27
3) Effets indésirables/toxicité	28
4) Observance.....	30
III. Un parcours de soins complexe : le lien ville hôpital devient indispensable	33
1) Coordination ville-hôpital	33
2) Particularités des patients âgés.....	36
IV. Médecines alternatives et complémentaires (MAC)	40
V. Apport des consultations pharmaceutiques pour les primo prescriptions de chimiothérapie per os et état des lieux des pratiques (3ème plan cancer).....	43
1) Impact du pharmacien dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie per os.....	43
2) Intérêt d'une liste exhaustive des médicaments	46
3) Conciliation.....	47
4) L'analyse des interactions : un pare-feu à la iatrogénie médicamenteuse.....	49
5) Education thérapeutique.....	51
PARTIE 2 : Intégration d'un pharmacien au Service Hors les murs à l'Institut Paoli Calmettes.....	53
I. Circuit Hors Les Murs : approche centrée sur le patient et pluri-professionnalité	53
II. Patients et méthodes	55
1) Période d'étude et critères d'éligibilité	55
2) Objectifs et critères d'évaluation	55
3) Organisation pratique	56
III. Résultats.....	59
1) Données épidémiologiques	59
2) Données oncologiques	60
3) Caractéristiques des patients	63
4) Données relatives à l'analyse pharmaceutique.....	70
5) Données relatives au télésuivi.....	81

IV.	Discussion.....	84
1)	Méthodologie.....	84
2)	Résultats.....	86
3)	Intérêts et difficultés rencontrées.....	92
4)	Coûts, financement (article 51).....	94
5)	Perspectives : réinventer un nouveau circuit, optimiser la démarche.....	95
V.	Conclusion.....	99
VI.	Annexes.....	100
	BIBLIOGRAPHIE.....	119

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP Binding Cassette

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BC : Bilan biologique Complet

BH : Bilan Hépatique

BU : Bandelette Urinaire

CH : Centésimale Hahnemannienne

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CTCAE : Common Terminology Criteria For Adverse Events

CTSQ : Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

DRP : Drug Related Problems = Problèmes liés au médicament

EGFR : anti-Epidermal Growth Factor Receptor

ECG : Electrocardiogramme

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FOG : Filtre Onco-Gériatrique

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital De Jour

HLM : Hors Les Murs

HTA : Hypertension Artérielle

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IH : Insuffisance Hépatique

IM : Interactions Médicamenteuses

IMC : Indice de Masse Corporel

INCA : Institut National du Cancer

IP : Interventions Pharmaceutiques

IPC : Institut Paoli-Calmettes

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IR : Insuffisance Rénale

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

K : Kaliémie

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires

MAI : Maladie Auto-Immune

NFS : Numération Formule Sanguine

OMEDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SNC : Système Nerveux Central

TSH : Thyroestimuline

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Questionnaire G8 : test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer
- Tableau 2** Filtre Onco-Gériatrique (FOG)
- Tableau 3** Liste non exhaustive des plantes inductrices et inhibitrices du CYP3A4
- Tableau 4** Interlocuteur et fréquence des appels lors du télésuivi de l'unité HLM
- Tableau 5** Répartition des cancers traités dans la cohorte
- Tableau 6** Répartition des hémopathies traitées dans la cohorte
- Tableau 7** Molécules de chimiothérapie orale initiées dans la cohorte au cours de l'étude suivant l'indication
- Tableau 8** Nombre de comorbidités dans la cohorte des 148 patients
- Tableau 9** Répartition des comorbidités par catégorie
- Tableau 10** Nombre de patients prenant des MAC selon la tranche d'âge et le sexe
- Tableau 11** Classification ATC
- Tableau 12** Répartition des comorbidités, nombre de médicaments habituels, IPP et anticoagulants oraux dans la cohorte selon la présence d'interactions médicamenteuses détectées
- Tableau 13** Répartition du taux d'équipement en messageries sécurisées (Bal MSSanté) dans les départements de Provence-Alpes-Côte d'Azur

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Répartition de l'incidence des cancers les plus fréquents en France en 2017
- Figure 2** Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus
- Figure 3** Pyramide des âges au 1^{er} janvier 2020 en France y compris Mayotte
- Figure 4** Évolution du taux de survie à cinq ans entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010
- Figure 5** Répartition des spécialités d'anticancéreux oraux selon leur classe thérapeutique en 2017
- Figure 6** Anticancéreux oraux ayant obtenu une AMM entre 1995 et 2015
- Figure 7** Schéma d'administration de la Capécitabine (Oncolien, SFPO)
- Figure 8** Spirale de la iatrogénie chez le sujet âgé d'après S. Ferchichi et V. Antoine
- Figure 9** Oncoral : le suivi ambulatoire ville-hôpital des Hospices Civils de Lyon
- Figure 10** Objectifs du dossier pharmaceutique selon l'Ordre National des Pharmaciens
- Figure 11** Conciliation médicamenteuse proactive/rétroactive selon la SFPC
- Figure 12** Répartition par mois du nombre de patients vus en consultation pharmaceutique de primo-prescription
- Figure 13** Répartition de la cohorte en fonction de l'âge et du sexe
- Figure 14** Répartition des molécules initiées dans la cohorte
- Figure 15** Répartition des patients suivant leur numéro de ligne de traitement
- Figure 16** Répartition des patients avec et sans effets indésirables lors des précédentes lignes de traitement
- Figure 17** Effets indésirables rencontrés par les patients de la cohorte lors des précédentes lignes de traitement
- Figure 18** Répartition des patients de plus de 75 ans de la cohorte selon leur Score G8
- Figure 19** Répartition de l'autonomie dans la prise médicamenteuse des patients suivant l'âge
- Figure 20** Répartition du pourcentage de patient avec un dossier pharmaceutique ouvert en fonction de l'âge
- Figure 21** Répartition de la contribution du dossier pharmaceutique à la conciliation médicamenteuse lorsqu'il est présent à la consultation pharmaceutique de primo-prescription
- Figure 22** Répartition des patients suivant le nombre de leurs comorbidités
- Figure 23** Nombre moyen de médicaments habituels par tranches d'âge et par sexe
- Figure 24** Nombre de MAC pris par patient
- Figure 25** Répartition des classes de MAC les plus utilisées dans la cohorte

- Figure 26** Nombre d'interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie orale initiée et le traitement habituel du patient
- Figure 27** Comparaison du nombre moyen de comorbidités et du nombre d'interactions médicamenteuses détectées
- Figure 28** Comparaison du nombre moyen de médicaments habituels et du nombre d'interactions médicamenteuses détectées
- Figure 29** Classe ATC des molécules impliquées dans des interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie orale ou les soins de support
- Figure 30** Nombre d'interactions détectées entre la phytothérapie prise par le patient et la chimiothérapie orale initiée
- Figure 31** Comparaison du nombre moyen de phytothérapies prises et du nombre d'interactions détectées
- Figure 32** Pourcentage de patients avec des interactions médicamenteuses ou des interactions avec la phytothérapie suivant la chimiothérapie orale initiée
- Figure 33** Répartition des propositions thérapeutiques effectuées par le pharmacien
- Figure 34** Répartition des recommandations de surveillance renforcée
- Figure 35** Répartition des recommandations d'arrêt/substitution de traitement
- Figure 36** Durée de l'analyse pharmaceutique en fonction du nombre de MAC prises par le patient
- Figure 37** Temps moyen, minimal, et maximal, passé par patient par le pharmacien à l'initiation d'une chimiothérapie orale
- Figure 38** Nombre d'appels en fonction de la durée du télésuivi des patients de l'unité HLM entre le 1^{er} juillet et le 31 décembre 2018
- Figure 39** Répartition de l'interlocuteur des appels de télésuivi HLM
- Figure 40** Répartition de l'autonomie des patients dans leur prise médicamenteuse
- Figure 41** Répartition de la conformité de prise au schéma thérapeutique
- Figure 42** Proposition d'un score de risque iatrogène à l'initiation d'une chimiothérapie orale

INTRODUCTION

L'incidence des cancers a doublé ces trente dernières années et ils représentent aujourd'hui la 1^{ère} cause de mortalité chez l'homme et la 2^{ème} chez la femme. Cependant, une diminution de la mortalité liée au cancer est observée depuis les années 1980, et cette pathologie tend à devenir une maladie chronique(1). La prise en charge des patients atteints de cancer a évolué au profit de l'ambulatoire via le développement des hôpitaux de jour et des chimiothérapies par voie orale. Ces dernières ont connu un essor considérable au cours de la dernière décennie et, selon une estimation, pourraient représenter 50% des chimiothérapies entre 2020 et 2025(2).

Les chimiothérapies orales présentent de nombreux avantages, notamment le fait d'épargner les veines, de diminuer la fréquence des hospitalisations et le temps du personnel soignant nécessaire, d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant une prise en charge à domicile et d'offrir une méthode d'administration plus facile. Cependant, ce sont des médicaments à haut risque en raison de leur index thérapeutique étroit, de leur toxicité élevée ainsi que du transfert de responsabilité vers le patient qu'elles impliquent.

Dans ce contexte, l'unité Hors Les Murs (HLM) a été créée en 2018 à l'Institut Paoli Calmettes (IPC) à Marseille, afin de faire bénéficier les patients d'une consultation pluridisciplinaire à l'initiation d'un traitement par chimiothérapie orale, cette consultation associant un médecin oncologue ou hématologue, un infirmier diplômé d'état (IDE) expert ainsi que, plus récemment et afin de suivre les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)(3), un pharmacien clinicien.

Cette unité propose également un suivi à domicile, via des appels téléphoniques et/ou un suivi numérique, ayant pour objectifs d'améliorer l'observance des patients, d'optimiser la prévention et la gestion des effets indésirables, de diminuer les durées des hospitalisations et de renforcer le lien ville-hôpital. En effet, la communication et le lien entre les pharmaciens hospitaliers et officinaux sont primordiaux dans la prise en charge de ces patients, car les pharmaciens de ville sont les professionnels de santé de premiers recours des patients traités au domicile.

Les trois objectifs principaux de cette étude sont de faire un état des lieux environ un an après l'ouverture de l'unité HLM à l'IPC, d'évaluer l'impact de la consultation tripartite à l'initiation d'un traitement par chimiothérapie orale, et d'optimiser cette primo-prescription, notamment en ciblant les patients à risque afin de pouvoir étendre ces consultations.

Pour cela, les données épidémiologiques, oncologiques, de l'analyse pharmaceutique, et du suivi à distance de 148 patients ont été étudiées.

L'implication du pharmacien lors des primo-prescriptions de chimiothérapies orales, en coopération avec les oncologues/hématologues et les IDE, a permis l'ajustement de nombreuses prescriptions. Les résultats de cette étude ont également mis en évidence une corrélation entre le nombre d'interactions médicamenteuses relevées et certains critères tels que le nombre de médicaments associés, la présence de comorbidités, la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou d'un anticoagulant, pouvant permettre par la suite une priorisation des patients à risque d'interactions.

Conformément à la littérature, le pharmacien doit donc faire partie intégrante de l'équipe de soins afin de sécuriser au maximum le circuit du médicament en permettant l'optimisation de la gestion des traitements des patients, la réduction du risque iatrogène et en facilitant la coordination entre la ville et l'hôpital.

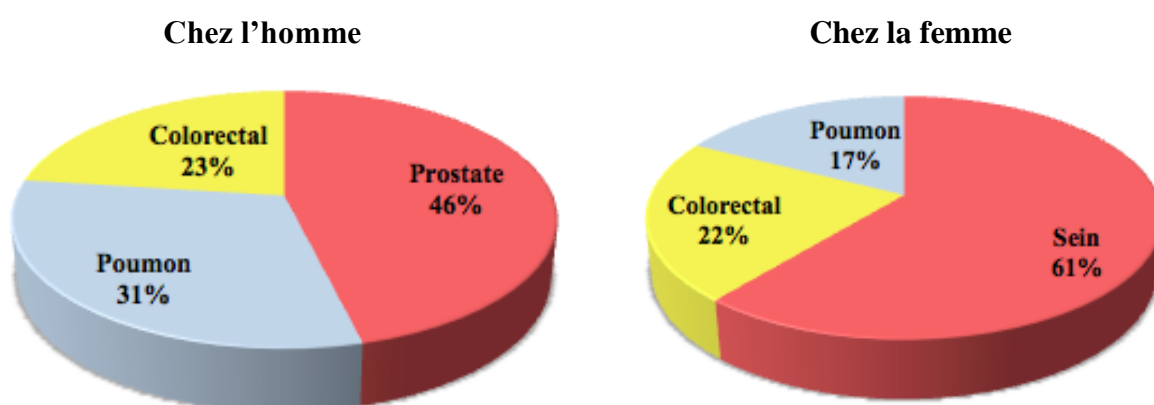
PARTIE 1 : CONTEXTE

I. Le patient cancéreux sous thérapie orale : un patient à haut risque

1) Le cancer, une pathologie fréquente

Chaque année, dans le monde, quatorze millions de personnes sont diagnostiquées et plus de 8 millions de décès sont estimés(4), correspondant à 13% de tous les décès selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)(5). Les plus fréquents sont les cancers de la prostate, du sein, du poumon, et du colon-rectum(6), tels que cela est représenté sur la figure 1.

Figure 1 : Répartition de l'incidence des cancers les plus fréquents en France en 2017(7)

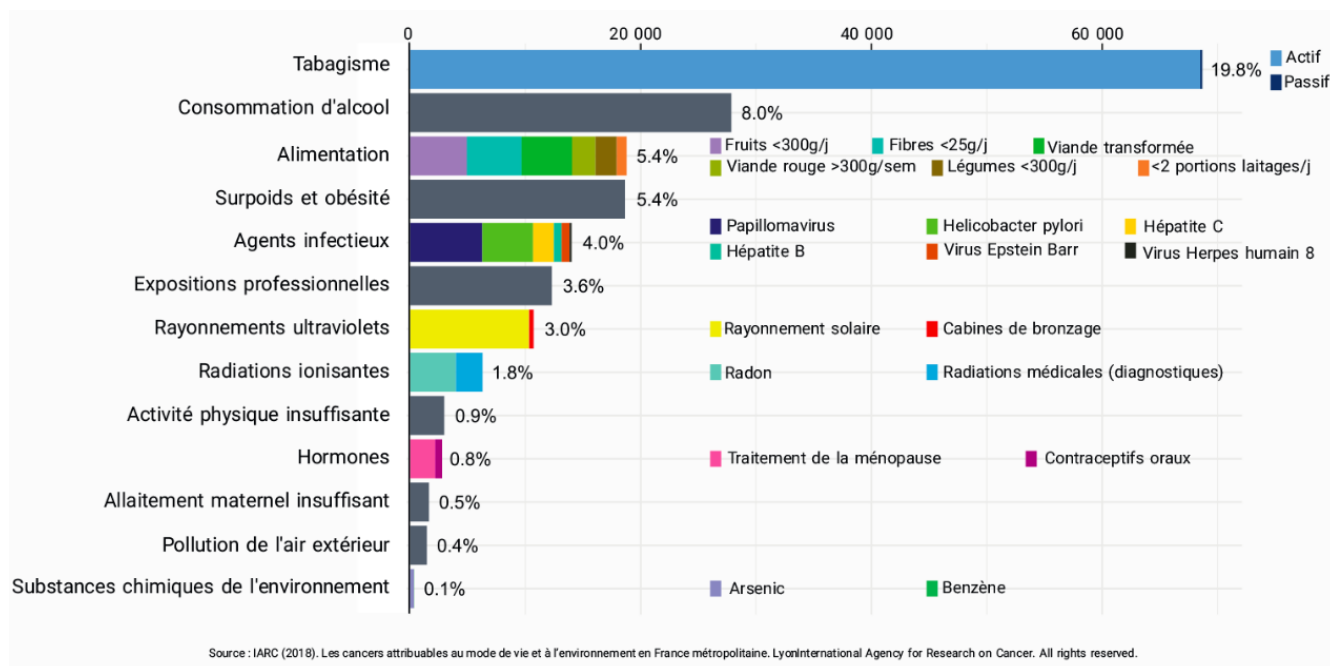


En France métropolitaine, 382 000 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués en 2018, comprenant 204 600 hommes et 177 400 femmes, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme(6). Le cancer est responsable de plus de 150 000 décès chaque année(1), ce qui en fait la 1^{ère} cause de mortalité chez l'homme et la 2^{ème} chez la femme(8). Selon l'Institut National du Cancer (INCA), en 2015, la prévalence totale des personnes de plus de 15 ans atteintes de cancer en France est estimée à 3 millions de personnes(9).

Un virgule deux millions de personnes ont été hospitalisées en France en 2017 en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, ce qui représente une augmentation de 10% par rapport à 2012(10). Les chimiothérapies correspondent à 40,8% de l'activité hospitalière totale en cancérologie, avec 2 709 710 séances et 256 980 séjours en 2017(10), assurés à plus de 50% par les centres hospitaliers, 27% par les établissements privés à but lucratif et 14% par les centres de lutte contre le cancer (CLCC)(11).

La croissance démographique, le vieillissement de la population, l'alimentation, les modes de vie ainsi que la diminution de la mortalité par maladies infectieuses entraînent une augmentation de l'incidence et de la morbidité des cancers(12). En 2015, l'INCA a publié le nombre de nouveaux cas de cancer attribuables au mode de vie et à l'environnement (Figure 2)(13).

Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus



L'incidence des cancers a augmenté de 11% entre 2005 et 2012 et a doublé ces trente dernières années(11), notamment car les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 19,6% de la population française au 1^{er} janvier 2018(14), selon un bilan démographique de l'INSEE. Cette observation se retrouve également sur la pyramide des âges au 1^{er} janvier 2020 établie par l'INSEE (figure 3).

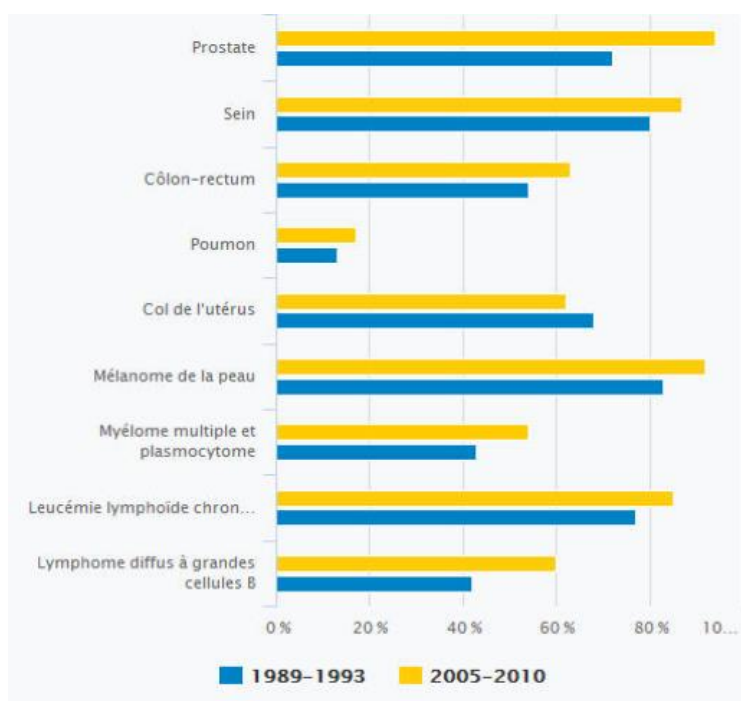
Figure 3 : Pyramide des âges au 1^{er} janvier 2020 en France y compris Mayotte(15)



Une projection estime à 27 millions le nombre de nouveaux cas de cancers et à 17,5 millions le nombre de décès d'ici 2050(16).

Cependant, depuis les années 1980, une diminution de la mortalité est observée. En effet, dans les années 1950, une guérison était possible pour 35% des cancers, tandis qu'en 2014 ce chiffre atteignait 65% et ne cesse d'augmenter(17) (Figure 4). Cette évolution est due à un diagnostic plus précoce et à une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Figure 4 : Evolution du taux de survie à cinq ans entre les périodes 1989-1993 et 2005-2010(18)



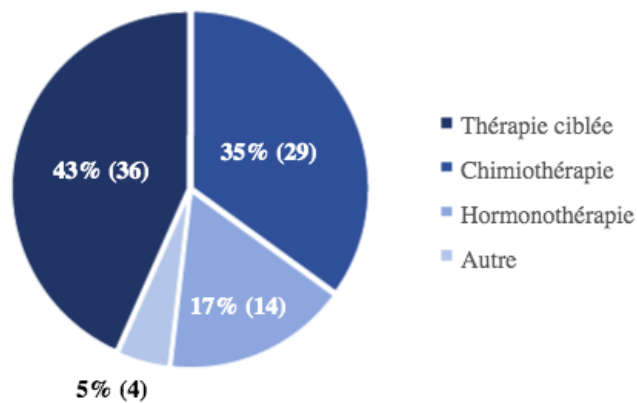
La pathologie cancéreuse tend à devenir une maladie chronique, faisant de la lutte contre le cancer une priorité nationale(9). Il s'agit donc d'un enjeu de santé publique important(19). Les deux premiers plans cancer, les plans 2003-2007 et 2009-2013, insistaient sur la nécessité d'avancer en termes de recherche, d'organisation, de dépistage ou encore de prévention. Le plan cancer 2014-2019 présente une politique de réorganisation de l'offre de soins, un renforcement du lien ville-hôpital et une formation des professionnels médicaux et paramédicaux(20). Selon l'INCA, les 4 priorités du plan cancer 2014-2019 sont les suivantes : guérir plus de personnes malades ; investir dans la prévention et la recherche ; préserver la continuité et la qualité de vie ; et optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers(21).

En outre, la prise en charge des cancers tend à évoluer au profit du mode ambulatoire(19), avec le développement des hôpitaux de jour (HDJ)(9) et des chimiothérapies par voie orale (hormonothérapie, cytotoxiques oraux, thérapies ciblées orales).

2) Les thérapies orales, des médicaments identifiés à haut risque

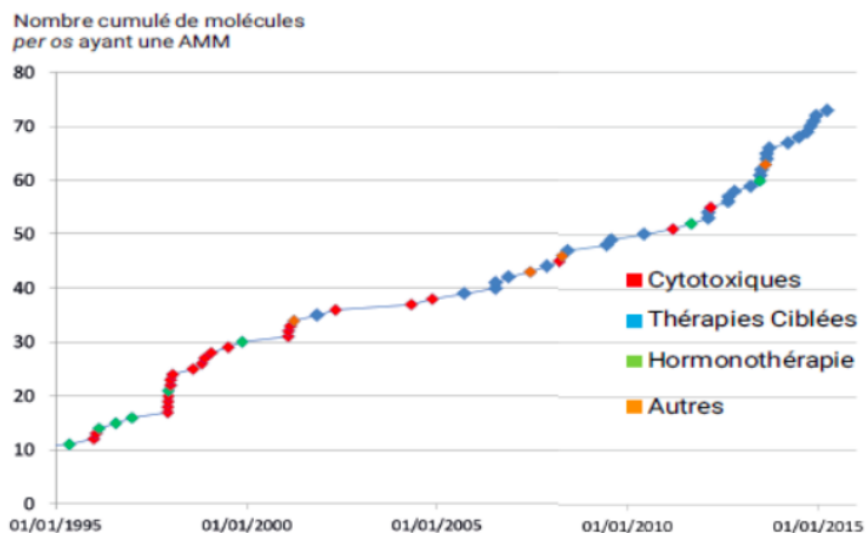
Au cours de la dernière décennie, les chimiothérapies par voie orale ont connu un essor considérable, avec une augmentation de 13,1% entre 2008 et 2011, notamment grâce aux thérapies dites ciblées (+38,6%)(20), qui représentaient en 2017 43% des spécialités d'anticancéreux oraux (figure 5).

Figure 5 : Répartition des spécialités d'anticancéreux oraux selon leur classe thérapeutique en 2017(22)



Selon un hôpital universitaire en Espagne, en 2014, les anticancéreux oraux représentent 43% de tous les traitements par chimiothérapie dont 77% des thérapies ciblées en 2015(1), et ces traitements ont connus une augmentation de leur consommation de 55% en 5 ans(5). Plus de la moitié des médicaments actuellement en développement sont oraux(23) et selon le plan cancer 2014-2019, la proportion des traitements anticancéreux oraux pourrait attendre 50% entre 2020 et 2025(2,24). La figure 6 illustre l'augmentation du nombre d'anticancéreux oraux ayant obtenu une AMM en 20 ans.

Figure 6 : Anticancéreux oraux ayant obtenu une AMM entre 1995 et 2015(22)



Les principaux avantages des chimiothérapies orales sont d'épargner les veines(25) en étant non invasifs (26) et donc de ne pas avoir de risque d'infections veineuses liées à l'accès et à l'administration intraveineuse(27), de diminuer la fréquence des hospitalisations(28) et le temps du personnel soignant nécessaire (29), d'améliorer la qualité de vie en permettant une prise en charge à domicile (20,26,30,31) et d'offrir une méthode d'administration plus facile (22,31–33). Les patients deviennent ainsi plus autonomes et acteurs de leur traitement (2,20).

Quarante (32) à 57% (31) des patients considèrent que les chimiothérapies orales sont moins toxiques. De plus, les patients préfèrent majoritairement (de 53% selon l'Institut Européen du Cancer en 2005 à 89%(33)) la voie orale à l'administration intraveineuse.

Les chimiothérapies orales sont incluses dans la liste des médicaments à haut risque par « the Institute for Safe Medication Practices »(5) car elles ont un index thérapeutique étroit et une toxicité élevée, nécessitant un ajustement des doses, un double contrôle de la prescription par un pharmacien(34) et une analyse des interactions médicamenteuses potentielles(20,26,35,36). La difficulté de garantir leur bonne utilisation au domicile des patients fait de ces thérapies un véritable enjeu pour le pharmacien hospitalier.

En effet, les interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient ainsi qu'avec les médicaments délivrés sans ordonnances, les compléments alimentaires, la phytothérapie et l'alimentation peuvent être fréquentes du fait de l'absorption souvent pH dépendante et de la métabolisation complexe des traitements oraux(37). Ces interactions sont soumises à une forte variabilité interindividuelle, ajoutant un niveau de complexité supplémentaire.

Avec l'amélioration de la prise en charge, les patients traités en oncologie sont de plus en plus âgés, souvent polymédiqués et avec des comorbidités multiples. Ils sont donc plus à risque d'interactions médicamenteuses(38) ce qui rend nécessaire la polyvalence de compétences, notamment grâce à l'implication du pharmacien.

Lors de la primo-prescription et de la dispensation (pour les molécules rétrocédables) de ces médicaments, le pharmacien hospitalier doit participer à sécuriser le parcours de soins du patient en vérifiant l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient et les médecines alternatives et complémentaires (MAC) éventuellement utilisées.

L'administration d'une chimiothérapie orale nécessite une éducation et un accompagnement psychologique des patients car certains craignent qu'une chimiothérapie administrée par voie orale soit moins efficace que par voie intraveineuse, d'autres ont le sentiment d'être abandonnés par le personnel médical(30) du fait de la diminution des contacts avec les professionnels de santé par rapport aux visites régulières pour l'administration des chimiothérapies injectables.

La voie orale est parfois considérée comme étant le dernier palier avant les soins palliatifs(39).

L'administration à domicile des chimiothérapies et le transfert de responsabilité vers les patients dans la gestion de leur traitement sont un défi pour le maintien de la sécurité des patients, la surveillance des toxicités et la garantie de l'observance(12,40,41). Une adaptation de l'organisation des soins est nécessaire, notamment car la majorité des traitements sont dispensés en officine. Le renforcement du lien ville-hôpital est donc nécessaire afin de faciliter la dispensation, d'avoir les réponses aux éventuelles questions des patients et d'éviter la rupture de stock du médicament anticancéreux en officine(20).

Il n'y a pas de protocoles standards et de procédures pour la prescription des chimiothérapies orales, pour expliquer aux patients comment prendre leurs traitements de manière appropriée, pour surveiller leurs symptômes et leurs effets indésirables ou encore pour contrôler l'observance(40). Les posologies et schémas d'administration complexes de certains anticancéreux doivent être donc particulièrement détaillés aux patients. Par exemples, certaines chimiothérapies orales ont un schéma d'administration séquentiel, et doivent être prises 21 jours sur 28, tel que le Palbociclib, ou 14 jours sur 21, tel que la Capécitabine (figure 7). L'horaire de prise du médicament par rapport au repas a également son importance pour certaines molécules et doit être bien expliqué aux patients.

Figure 7 : Schéma d'administration de la Capécitabine (Oncolien, SFPO)(42)



Certains protocoles combinant des chimiothérapies prises par voie orale et des chimiothérapies injectables doivent faire l'objet d'une attention particulière par le pharmacien hospitalier afin d'éviter le risque de mauvaise observance pouvant entraîner une perte d'efficacité ou au contraire une toxicité majorée de l'anticancéreux.

Enfin, les contenants des chimiothérapies ne sont pas toujours identifiés clairement comme étant à risque de contamination, et les patients reçoivent rarement des instructions sur la manipulation et l'élimination appropriée de ces traitements et de leurs contenants. Or des manipulations inappropriées peuvent induire une contamination croisée de l'environnement domestique, une exposition potentielle des membres de la famille, des visiteurs ainsi qu'une contamination de l'eau et de l'environnement, à risque potentiel pour la santé publique(43).

II. Problèmes liés aux chimiothérapies Per Os

1) Coût des chimiothérapies per os

En 2015, le coût de la prise en charge des cancers (hors radiothérapie dans le secteur privé libéral et hors dépenses des anticancéreux hors groupe homogène de séjours (GHS)) était de 5,7 milliards d'euros, les chimiothérapies IV et PO représentant selon l'INCA, 22% de ce montant(1).

Pour l'assurance maladie, le coût annuel d'une thérapie anticancéreuse orale est de 27 à 100 000 euros par patient, et de 160 000 euros pour une bithérapie(44). Les anticancéreux oraux délivrés par les pharmacies d'officine et les rétrocessions hospitalières représentaient en 2015 un coût de 1,433 milliards d'euros pour l'assurance maladie(45).

Le pharmacien, par des actions telles que l'éducation thérapeutique du patient (ETP), la conciliation médicamenteuse ou des consultations pharmaceutiques, participe à réduire les coûts engendrés par ces thérapies, en améliorant la prise en charge des complications et l'adhésion thérapeutique, et en limitant les hospitalisations, rechutes, échecs thérapeutiques et allers/retours à l'hôpital. Par exemple, dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), ces actions permettraient d'économiser jusqu'à 650 000€/an en France, soit 855€/patient(46).

2) Mésusage et iatrogénie médicamenteuse

Selon le Ministère des Solidarités et de la Santé, le mésusage est défini comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques(47).

La iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreur de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique), du recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé(48).

Ces effets indésirables peuvent être évitables, lorsqu'ils résultent par exemple d'une erreur dans la prise du médicament ou d'une interaction médicamenteuse, ou non évitables lorsque les effets indésirables sont liés au médicament lui-même ou en cas d'allergie(49).

Les problèmes relatifs aux médicaments (DRP) sont la cause la plus fréquente d'hospitalisation(35). Les antinéoplasiques sont la seconde cause la plus fréquente d'erreurs médicamenteuses fatales, et la 4^{ème} cause responsable du plus grand nombre d'hospitalisation(35).

La fréquence de DRP détectés est influencée par différents facteurs. Les patients à risque élevé de développer des DRP sont les personnes âgées, les patients avec de nombreuses comorbidités, polymédiqués, utilisant des médicaments à haut risque tels que la Warfarine, ou encore les patients transférés entre les soins communautaires et hospitaliers(5,50).

De même, les facteurs de risque de rencontrer une interaction médicamenteuse sont la polymédication, l'utilisation de médicaments en vente libre, la présence d'une tumeur cérébrale, de comorbidités(55), l'utilisation d'anticoagulants, les patients de plus de 50 ans, ou encore une longue durée d'hospitalisation (plus de 6 jours)(50). Cependant, aucune association cliniquement significative n'a été mise en évidence avec l'indice de masse corporel (IMC), le type de tumeur ou la gravité du cancer(56).

3) Effets indésirables/toxicité

La toxicité des chimiothérapies orales est plus importante en vie réelle que celle observée au cours des essais cliniques et une détection trop tardive des effets indésirables peut conduire à une hospitalisation en urgence voir être à l'origine d'un arrêt de traitement(57).

La terminologie descriptive CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events) est utilisée pour la déclaration des effets indésirables, en fournissant notamment une échelle de gravité pour chacun d'eux(58). Cette terminologie permet une identification standardisée des effets indésirables et de leur gravité. Le CTCAE est divisé en 5 grades suivant cette description(59) :

- Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : Décès lié à l'EI

Selon une étude publiée en 2014, 53% des patients sous chimiothérapie orale ont rencontré au moins un effet indésirable dû à la chimiothérapie de grade 3 à 5 (grade 3 : 39%, 4 : 26%, 5 : 2%). Vingt-six pourcent des toxicités hématologiques rencontrées et 43% des toxicités non hématologiques étaient de grade 3 ou plus(60). Une étude réalisée en 2010 observe que 30% des patients atteints de cancer souffrent d'anxiété et de dépression pendant la période des chimiothérapies(61). Plus de 40% des patients ressentent de l'angoisse et des fluctuations psychologiques en raison de la méconnaissance de leur chimiothérapie(62).

Les toxicités varient suivant les molécules utilisées mais les effets indésirables principaux sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), les perturbations du bilan biologique (neutropénie, thrombopénie, anémie) les syndromes mains-pieds (ou erythrodysesthésie palmoplantaire), l'alopecie, les atteintes unguéales, les éruptions cutanées/desquamations, l'hypertension artérielle (HTA), la fatigue, les bouffées de chaleur(1) ou encore les mucites.

Par exemple, certaines chimiothérapies notamment prises par voie orale peuvent entraîner une toxicité cardiaque. Les molécules per os les plus pourvoyeuses de cette toxicité sont entre autres les anthracyclines (dont l'Idarubicine administrée par voie orale) ou les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (Imatinib, Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib...)(63).

Une autre toxicité fréquente sous chimiothérapie est la toxicité hématologique qui peut toucher toutes les lignées cellulaires, entraînant des anémies, des neutropénies, des lymphopénies ou des thrombopénies. Par exemple, le Méthotrexate par voie orale est fortement hématotoxique en cas de surdosage. Ainsi, une erreur de posologie telle qu'une prise par jour et non une prise par semaine, entraîne des effets indésirables graves, parfois fatals. Le rôle du pharmacien est donc indispensable pour éviter ce type d'erreur.

Un autre exemple de toxicité concerne les mucites, qui sont une inflammation de la muqueuse digestive survenant fréquemment après 5 ou 8 jours de chimiothérapie ou 15 jours après une radiothérapie. Elles sont particulièrement retrouvées lors d'un traitement par anti-epidermal growth factor receptor (EGFR : erlotinib, gefitinib...), anti-vascular endothelial growth factor (VEGF : sunitinib, sorafénib...), inhibiteurs Bcr-Abl (imatinib...) et mTOR (évérolimus). Ces mucites peuvent avoir comme impact une perte d'appétit et de poids, une diminution de la qualité de vie et de la force, un risque d'infections voir de septicémie, et à terme, une incidence sur le pronostic vital (31).

Enfin, certaines chimiothérapies orales comme la Capécitabine peuvent également entraîner des toxicités cutanées telles que le syndrome main-pied caractérisé par des rougeurs, un gonflement ou une sécheresse de la peau(64).

Cette toxicité cutanée peut être atténuée par l'application de crème hydratante, d'une toilette avec un savon surgras, ou encore en évitant l'exposition des mains et pieds à la chaleur ou les activités entraînant un frottement de la peau(64).

Vingt-sept pour cent des patients sous anticancéreux sont exposés à des interactions entre leur chimiothérapie et d'autres médicaments(50) et ces interactions médicamenteuses sont la cause de 20 à 30% des effets indésirables, dont 70% nécessitent une surveillance clinique, et 1 à 2% menacent le pronostic vital(65). Le pharmacien a donc un rôle à jouer dans la prévention de ces interactions médicamenteuses.

4) Observance

Le grand dictionnaire terminologique définit l'observance comme étant le fait « (...) de bien suivre le traitement prescrit par un médecin, notamment en ce qui a trait au respect des directives concernant les médicaments (...) ». Des synonymes peuvent être les suivants : adhésion, fidélité, assiduité ou respect envers le traitement prescrit(66).

L'OMS, quant à elle, définit l'observance comme « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspond aux recommandations convenues avec un professionnel de santé »(1).

En moyenne, seuls 50% des patients atteints de pathologies chroniques sont observants. Ce taux varie suivant les pathologies étudiées : 51% pour l'hypertension artérielle, 40 à 70% pour la dépression, 30 à 58% pour l'asthme, 37 à 83% pour le VIH. Un rejet de greffe sur deux serait dû à une non observance de l'immunosuppresseur(44).

En cancérologie, selon différentes études, les taux d'observance varient de moins de 20% à 100% lors de la prise d'une chimiothérapie orale(67,68). De plus, une diminution de l'observance au cours du temps est observée, passant par exemple de 79% pour le Tamoxifène à 1 an à 65% à 5 ans et de 80% pour les inhibiteurs de l'aromatase à un an à 72% à 5 ans.

Selon un rapport réalisé par l'OMS en 2003, la mauvaise observance de longue durée dans les maladies chroniques (cardio-vasculaire, diabète, analgésique, dépression, asthme, VIH) serait la première perte d'efficacité des soins à l'échelle mondiale(69).

Une mauvaise observance est à l'origine de la diminution du rapport bénéfices/risques d'un traitement et de l'apparition de pharmacorésistances influençant le risque de récurrence et le taux de mortalité(70), ainsi que du gaspillage des ressources(71).

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'observance parmi lesquels on retrouve des facteurs démographiques et socio-économiques (âge – observance diminuée si <40 ans ou >70ans-(71), valeurs, mode de vie, croyances, accès au système de santé, entourage, milieu socio-éducatif(44)...), et des facteurs dépendants des traitements (polymédication ; effets indésirables ; répartition des prises dans la journée : fréquence, fonction des repas, interférence avec la vie quotidienne, durée de traitement...)(30). La prescription simultanée d'au moins 5 médicaments entraîne un risque 2,5 fois plus élevé de non observance(44).

Même si elle semble nécessaire afin de connaître la fréquence et les facteurs explicatifs de la non observance pour proposer des pistes d'amélioration, l'évaluation de l'observance ne bénéficie pas de mesure fiable, reproductible et non biaisée. Les résultats sont difficiles à interpréter et il est nécessaire de combiner au moins deux méthodes pour avoir un résultat correct. En effet, une variation de l'observance de 16% à 100% est observée suivant les méthodes utilisées(72). Parmi les méthodes directes de mesure de l'observance, on peut utiliser le dosage du médicament ou de ses métabolites dans l'organisme(71), la mesure de marqueurs, ou encore l'observation directe de la prise du traitement par un tiers personne. Les méthodes indirectes regroupent le décompte des unités thérapeutiques restantes, l'utilisation d'un système électronique, un registre des nouvelles ordonnances en pharmacie, ou enfin un auto-questionnaire d'évaluation de l'adhésion tel que celui de Morisky(44) ou l'échelle CTSQ (Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire). Cependant, les auto-questionnaires d'évaluation de l'observance ne sont pas toujours fiables, car il est décrit que la non observance est largement sous-estimée par les patients. En effet, selon une étude menée en 2009, 100% des patients se déclarent observants tandis que l'observance mesurée n'excède pas 50%, avec un seuil de non observance fixée à 80%(73).

Une amélioration de l'observance est observée en cas d'accompagnement pluri professionnel, par des professionnels de santé qualifiés, notamment en éducation thérapeutique et en entretien motivationnel, et lorsqu'un suivi par monitoring est organisé(31). L'observance du traitement est maximale lors d'une approche collaborative entre le patient et le clinicien en ce qui concerne le choix du médicament, le dosage, ou encore la fréquence d'administration(74).

De plus, lors de l'amélioration de 0,79 point de la détresse liée au traitement, une augmentation de 1% d'observance a été décrite, de même lors de l'amélioration des symptômes dépressifs, de l'amélioration de la satisfaction de la communication avec le clinicien et de la diminution de la charge perçue(70). En outre, les interventions pharmaceutiques (IP) ont un impact positif sur l'observance des patients.

L'observance à 1 mois est de 95,7% avec IP versus 94,7% sans IP, à 6 mois elle est de 95% avec IP versus 87,7% sans IP ($p=0,025$), et le taux de patients observants augmente de 20% avec une IP, passant de 60,5% à 80,8% ($p=0,001$)(5). Les mesures préventives, telles que l'éducation thérapeutique et les interventions téléphoniques sont également bénéfiques dans le maintien de l'observance(71).

Un soutien électronique peut également être proposé aux patients grâce à différents dispositifs. Les montres-alarmes par exemple, ont pour avantages d'être un support discret, accessible, portable et adapté spécifiquement au médicament dans certains modèles. Cependant, les entrées de données sont difficiles à effectuer, notamment pour des patients avec une dextérité réduite. Des avertisseurs de poche, type téléavertisseurs, peuvent également être utilisés. Ils disposent d'une minuterie avec alarme et vibration lors de la prise d'un médicament. Les patients peuvent également enregistrer un message personnalisé et déclencher au moment voulu une alarme vocale pour leur rappeler de prendre leur traitement. Des boîtiers électroniques sont plus spécifiquement adaptés aux personnes peu agiles ou atteintes de surdité car la programmation est simple. Il s'agit d'un ou plusieurs compartiments permettant de transporter des comprimés, munis d'une alarme.

Enfin les piluliers électroniques, permettant d'organiser une semaine entière, peuvent être proposés. Il s'agit de piluliers ordinaires munis d'une alarme pour rappeler les heures des prises médicamenteuses(66). De plus, le pilulier électronique MEMSCaps® indique le stock de médicament et enregistre électroniquement la date et l'heure d'ouverture des flacons, pouvant permettre également un suivi de l'observance(70).

III. Un parcours de soins complexe : le lien ville hôpital devient indispensable

1) Coordination ville-hôpital

Plusieurs circuits cohabitent concernant la dispensation des anticancéreux oraux. En effet, certains sont disponibles en officine, tels que la Capecitabine (Xeloda®) ou le Methotrexate tandis que d'autres sont disponibles uniquement en rétrocession dans les hôpitaux, tels que le Lenalidomide (Revlimid®). Une évolution de ce parcours est également possible au cours de la prise en charge d'un patient. Bien que plus de 80% de la dispensation des anticancéreux oraux soient réalisée en officine, ce double circuit nécessite une très bonne coordination ville-hôpital(75).

Cette coordination est au cœur de l'optimisation et de la sécurisation de la prise en charge des patients sous chimiothérapies orales(76). La coordination des soins, une bonne communication ville-hôpital ainsi que la formation des professionnels médicaux et paramédicaux sont des priorités du plan cancer 2014-2019(21,57). L'intervention des professionnels de santé de premiers recours (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier libéral) est indispensable pour dépister, prévenir et gérer les effets indésirables des chimiothérapies, ainsi que pour détecter les interactions médicamenteuses et sensibiliser les patients à l'observance(77). Il est donc nécessaire de former et d'informer tous les acteurs du parcours de soins, tant en ville qu'à l'hôpital. En effet, seulement 5,4% des pharmaciens d'officine bénéficient d'une formation initiale en oncologie et 19% d'une formation continue datant de moins de 2 ans(78). Une enquête de satisfaction, menée en 2017 auprès des pharmaciens d'officine, rapporte une moyenne de 9/10 à la relation ville-hôpital, 8,7/10 pour la qualité et la pertinence des informations fournies, et 8,6/10 pour les supports utilisés pour soumettre l'information(26). De plus, une enquête sur les besoins et attentes des pharmaciens d'officine en Gironde, publiée en 2012, rapporte que ces derniers voudraient obtenir l'information de l'arrivée d'un patient porteur d'une ordonnance de chimiothérapie orale avant sa venue, afin d'anticiper l'approvisionnement mais aussi les conseils à dispenser et les réponses aux interrogations potentielles(79). En effet, 83% des pharmaciens d'officine déclarent avoir utilisé les informations que les pharmaciens hospitaliers leur ont transmises pour adapter l'entretien avec les patients au moment de la dispensation(26).

Au niveau national, des réseaux de santé territoriaux plurithématiques (oncologie, soins palliatifs, gérontologie...) sont déployés, autorisés et financés par les Agences Régionales de Santé (ARS), et proposent un accompagnement personnalisé aux patients qui le souhaitent(57).

Dans chaque région française, des réseaux régionaux de cancérologie visent à optimiser le développement d'actions participant à l'organisation et à la coordination des parcours de soins des patients. Il n'existe pas à l'heure actuelle de trame unique et standardisée de parcours de soin et le suivi des patients varie d'un territoire à l'autre mais certains réseaux proposent des programmes régionaux d'accompagnement des patients, des organisations spécifiques et des filières de soins(11).

Par exemple, le réseau ONCORIF en Ile de France a pour mission de coordonner les acteurs impliqués en cancérologie, et de participer à l'amélioration continue des pratiques par le développement d'outils d'informations aux patients sur les chimiothérapies orales (effets indésirables et prise en charge), un suivi à domicile pendant 2 mois par un infirmier libéral pour inciter à l'observance, dépister précocement les effets indésirables et orienter les patients en cas de besoin, et par un e-learning développé pour la formation des professionnels de santé de ville(57).

Onco Nouvelle Aquitaine, réseau régional de cancérologie, a développé une prise en charge spécifique pour les patients de 75 ans et plus nouvellement diagnostiqués d'un cancer. Pour cela, un dépistage des patients à risque est réalisé à l'aide de 2 outils (le FOG et le score G8), afin de cibler les patients pour lesquels une consultation d'évaluation gériatrique serait bénéfique(80).

Le réseau régional Onco PACA Corse, quant à lui, travaille à l'amélioration de la prise en charge, entre autres, des cancers rares, des cancers professionnels, de l'oncogériatrie, de l'oncocardiology ou encore de l'oncopédiatrie. Dans cette dernière discipline, des centres spécialisés en cancérologie pédiatrique, coordonnés par l'hôpital de la Timone (AP-HM), ont été identifiés dans chaque région afin de garantir l'égalité d'accès aux soins sur tout le territoire(81).

Plus localement, des actions de coordination ville-hôpital sont développées dans 44,4% des CLCC, initiées par le pharmacien hospitalier dans 100% des cas, et accompagné d'une infirmière dans 75% des cas, d'un médecin dans 12,5% des cas ou d'un préparateur en pharmacie dans 12,5% des cas(19). Certains hôpitaux développent également des actions en ce sens, notamment l'hôpital Foch (Suresnes), qui a développé le programme STAR pour les patients atteints de cancer et suivis en HDJ, qui a pour objectifs l'amélioration de la prise en charge des patients (meilleur suivi, anticipation de la prescription de soins de support, réduction du temps d'attente) et de renforcer la coordination entre les différents acteurs et favoriser le lien domicile-hôpital(9).

Les actions déployées visent à améliorer l'implication des professionnels de santé de premiers recours dans le parcours de soins du patient, en transmettant au pharmacien d'officine (100%), au médecin traitant (87,5%) et à l'IDE libéral (75%) les outils nécessaires à une prise en charge personnalisée (ordonnance : 75%, compte-rendu pharmaceutique : 50%, outils d'aide à la dispensation : 37,5%, résultats de conciliation : 12,5%)(19).

L'envoi aux pharmaciens d'officine du compte-rendu de consultation pharmaceutique permet une transmission des informations connues sur un patient et son protocole. De plus, l'OMEDIT (Observatoire des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques) a réalisé des fiches médicaments dédiées aux professionnels de santé, qui permettent aux pharmaciens d'officine de tenir un discours validé par des spécialistes en oncologie, et de pouvoir répondre aux principales questions posées par les patients(36). De même, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), a mis sur son site, à disposition de tous les professionnels de santé, notamment des officinaux, plusieurs outils tels que des fiches d'aide à la dispensation (ONCOLIEN®, annexe 1), des vidéos (ONCOTUTO®), ou encore des jeux de questions-réponses aidant à la dispensation (ONCODISP®)(3).

Le lien ville-hôpital nécessite le développement d'outils de communication sécurisés. L'objectif, à terme, serait de transmettre les comptes rendus de consultation directement par messagerie sécurisée. Actuellement, les messageries sécurisées sont utilisées dans 50% des cas pour transmettre les informations, les messageries non sécurisées dans 25% des cas, les courriers dans 50% des cas, le téléphone dans 50% des cas et le fax dans 12,5% des cas(19). Le dossier communicant de cancérologie, prôné par le Plan Cancer 2014-2019, a pour objectif le partage et les échanges sécurisés de données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux (fiches de réunions de concertation pluridisciplinaires –RCP-, recommandations de pratique clinique...)(11).

Le Dossier Médical Partagé (DMP), quant à lui, est un carnet de santé numérique, dématérialisé et hautement sécurisé qui permet le partage de données sécurisées entre les professionnels de santé autorisés, améliorant ainsi la coopération entre les différents professionnels de santé (médecins traitants, pharmaciens d'officine et hospitaliers, IDE...). Il a été développé le 8 novembre 2018 en France(82). Il est accessible sur le site internet <http://www.dmp.fr> ou sur l'application DMP(82).

Une grille d'habilitation des différents professionnels de santé précise le type de documents auquel chaque professionnel de santé peut avoir accès suivant sa profession. Par exemple, sauf refus de la part du patient, les pharmaciens d'officines et hospitaliers ont la possibilité de consulter la plupart des documents (comptes rendus, prescriptions...), exceptés les directives anticipées des patients (83).

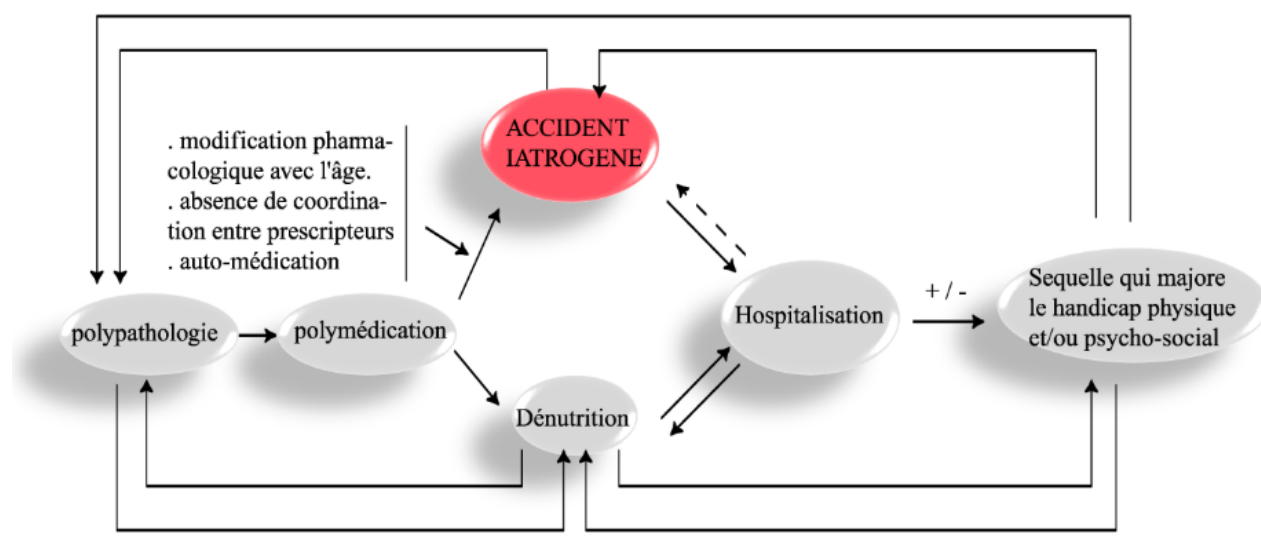
Le DMP est donc un outil intéressant pour faciliter la communication, notamment entre les pharmaciens hospitaliers et officinaux.

2) Particularités des patients âgés

Plus de 2/3 des patients ayant un cancer sont âgés de plus de 65 ans(84), et les sujets de plus de 65 ans ont 11 fois plus de risque d'être atteints d'un cancer. De plus, le risque de décès par cancer est 16 fois supérieur à la population plus jeune selon une étude américaine(85). Certaines particularités gériatriques en font des patients particulièrement fragiles et avec un risque iatrogène majoré tel que cela est représenté par la spirale de la iatrogénie (figure 8)(86). En effet, il s'agit d'une population hétérogène, dans laquelle des troubles cognitifs, une dépression, des troubles de la marche et des chutes, des troubles visuels et auditifs, une incontinence urinaire, une dénutrition et de l'ostéoporose peuvent compromettre leur autonomie fonctionnelle et avoir un impact sur la morbi-mortalité(87). Des comorbidités (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neurodégénératives, troubles ostéo-articulaires et musculaires, diabète, insuffisance rénale, affections respiratoires et oculaires...) ainsi qu'une polymédication sont plus fréquentes dans cette population. Selon la HAS, la consommation journalière moyenne de médicaments chez les personnes âgées de 65 ans et plus est de 3,6(88). D'après l'étude PAQUID, 51,8% des patients de plus de 65 ans consommeraient 4 à 10 médicaments par jour, et 4,2% plus de 10 médicaments(87). La prescription de 5 médicaments ou plus entraîne un risque de 35% d'avoir un effet indésirable(89). La prévalence de la polymédication passe de 37% en ambulatoire à 92% chez les patients âgés hospitalisés(60). Les prescriptions sont rédigées par différents médecins (oncologue, généraliste, spécialiste), chez 50% des patients(89), pouvant augmenter le risque d'interactions médicamenteuses(90).

Les patients âgés sont peu représentés dans les essais cliniques(91,92) et certaines perturbations liées à l'âge peuvent modifier la pharmacologie des médicaments, notamment une modification de la proportion masse grasse/masse maigre (entraînant une accumulation et une libération prolongée des médicaments), une diminution des volumes hydriques (modifiant le volume de distribution des médicaments), une altération de la fonction rénale (diminution du débit de filtration glomérulaire de 1ml/mn/an à partir de 40 ans(87) entraînant une diminution de l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites actifs), de la fonction hépatique (pouvant induire une modification du métabolisme des médicaments), et une diminution du taux d'albumine sérique (augmentant possiblement la toxicité des traitements).

Figure 8 : Spirale de la iatrogénie chez le sujet âgé d'après S. Ferchichi et V. Antoine(86)



Différents scores et critères ont été créés et validés pour identifier les prescriptions potentiellement inappropriées chez les sujets âgés, tels que les critères de Beers, les critères de Zhan, le MAI (Medication Appropriateness Index)(93) et la liste DAE (Drug to Avoid in the Elderly)(60). En suivant les critères de Beers, 29% des patients ont au moins un médicament inapproprié, et 25% en ont 2 ou plus(60). La polymédication augmente le risque d'avoir un médicament potentiellement inapproprié. Cependant, la deprescription de ces médicaments doit tenir compte de l'espérance de vie restante des patients, des objectifs de soins et du temps du traitement (curatif ou palliatif) dans l'indication prévue(94).


En cancérologie, une prise en charge adaptée aux patients âgés et à leur état de santé est indispensable, il s'agit de l'oncogériatrie, qui réunit des oncologues et des gériatres. Avant une RCP d'un patient de plus de 75 ans, un test de dépistage gériatrique est réalisé. Le dépistage gériatrique peut passer par le questionnaire G8 (tableau 1) ou le Filtre Onco Gériatrique (FOG) (tableau 2). Le score G8 est un outil validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'INCA, qui permet aux oncologues d'identifier les patients avec un score ≤ 14 et donc devant bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie(95). Le FOG, quant à lui, est un algorithme décisionnel permettant l'évaluation de 5 facteurs de fragilité : l'autonomie, la dénutrition, la dépression, la cognition et les comorbidités. Les patients avec 1 à 3 facteurs de fragilité se voient proposer systématiquement une consultation d'expertise gériatrique(80).

De plus, au cours du traitement, l'oncologue est régulièrement amené chez le sujet âgé à modifier les posologies, les durées de perfusion et les délais d'inter-cure en fonction de l'évolution de la balance efficacité/toxicité(31)..

Tableau 1 : Questionnaire G8 : test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer(95)

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

Tableau 2 : Filtre Onco-Gériatrique (FOG)(96)

	<h2 style="margin: 0;">FILTRE ONCO GERIATRIQUE (FOG)</h2>		Médecin	
			Service	
			Téléphone	
IMPORTANT	<p style="margin: 0;">Le FOG est une étape de dépistage indispensable avant d'orienter un patient vers une consultation d'oncogériatrie.</p> <p style="margin: 0;">Toute demande d'évaluation oncogériatrique doit s'accompagner d'une question sur les orientations thérapeutiques proposées au patient.</p> <p style="margin: 0;">La consultation d'oncogériatrie n'est pas une consultation d'annonce. Le patient doit être informé de son diagnostic.</p>			
Nom du patient		Date de naissance		
Prénom		Date de réalisation du FOG		
RISQUES	10 QUESTIONS			RESULTAT *
AUTONOMIE	Le patient a-t-il présenté une chute dans les 3 derniers mois ?	OUI	+	-
		NON		
	Le patient nécessite-t-il une aide dans les activités de la vie quotidienne : toilette, habillage, déplacement, communication, courses, préparation des médicaments, gestion de l'argent ?	OUI	+	-
		NON		
DENUTRITION	Sur les 6 derniers mois, la perte de poids est-elle \geq à 10 %	OUI	+	-
		NON		
	L'albuminémie est $<$ à 35 g/l	OUI	+	-
		NON		
DEPRESSION	Le patient se sent-il triste ou déprimé ?	OUI	+	-
		NON		
	Le patient évoque-t-il une perte d'intérêt dans l'une de ses activités habituelles ?	OUI	+	-
		NON		
COGNITION	Le patient est-il dans l'incapacité de donner la date du jour ?	OUI	+	-
		NON		
	Le patient présente-t-il une plainte mnésique : oublis répétés plusieurs fois par jour ?	OUI	+	-
		NON		
CO-MORBIDITES	Le patient présente-t-il une ou plusieurs co-morbidités non équilibrées ou non traitées ?	OUI	+	-
		NON		
	Le patient prend-il plus de 4 médicaments ?	OUI	+	-
		NON		
NOMBRE TOTAL DE RISQUES POSITIFS / 5				
<p style="margin: 0;">* UN RISQUE est défini POSITIF dès lors qu'une réponse affirmative est retenue pour l'une des deux questions / thème : dans ce cas, entourer la croix rouge dans la case "résultat"</p>				
ALGORITHME DECISIONNEL	<p style="margin: 0;">0 RISQUE POSITIF => pas d'évaluation gériatrique (EGS)</p> <p style="margin: 0;">1, 2 ou 3 RISQUES POSITIFS => EGS SYSTEMATIQUE</p> <p style="margin: 0;">4 ou 5 RISQUES POSITIFS => évaluation si un traitement spécifique est envisageable</p>			

IV. Médecines alternatives et complémentaires (MAC)

Selon la Fondation contre le cancer, « les médecines alternatives et complémentaires (MAC) forment un groupe de méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement du cancer qui n'appartiennent pas à la médecine conventionnelle »(17). Les objectifs attendus par les patients lors de l'utilisation de MAC sont l'amélioration de leur état général, le renforcement de leurs défenses immunitaires, la diminution des effets secondaires des chimiothérapies, voire la prévention de la récurrence du cancer ou sa guérison(36,97). La plupart des patients se sont tournés vers les MAC sur les conseils d'amis (56 à 65,4%), des membres de leur famille (29 à 30,8%), ou suite à des informations diffusées dans les médias (23,1 à 28%). Seuls 18 à 26,9% des patients ont obtenus ces informations par leur praticien(98,99).

Les MAC regroupent plus de 400 pratiques de soins(11), parmi lesquelles l'homéopathie, les vitamines et minéraux, l'ayurveda, la musicothérapie, la phytothérapie, l'ostéopathie, le reiki, le yoga, la thérapie électromagnétique, la prière, la naturopathie, les massages, l'acupuncture, la relaxation, la médecine traditionnelle chinoise etc...(97,100)

Après l'annonce du diagnostic d'un cancer, le pourcentage de personnes ayant recours aux MAC passe de 16 à 60%(31). De plus, une augmentation de l'utilisation des MAC dans la population américaine a été observée au cours des 20 dernières années, passant de 66,7% des femmes atteintes de cancer du sein en 1998 à 81,9% en 2005(101). De grandes variations de ces taux sont observées d'une étude à l'autre, suivant l'échantillon utilisé et la définition de MAC employée(99). L'utilisation de MAC chez les patients atteints de cancer varie considérablement d'un pays à l'autre, passant de 15% en Grèce à 75% en Italie(102).

Les plus utilisées, selon une étude menée dans des centres de cancérologie française sur 207 patients dont 34% utilisateurs de MAC, sont : l'homéopathie (42%), les plantes (27%) et les vitamines (18%). D'autres techniques sont de plus en plus utilisées, telles que l'acupuncture (22%) et les massages (15%)(103). Selon une 2^{ème} étude, près de 28% des patients utilisent au moins une forme de MAC, parmi lesquelles on retrouve l'homéopathie (60 %), des régimes diététiques et compléments alimentaires (44 %), la phytothérapie (37,5 %), les injections d'extraits de Gui (40 %) et, moins fréquemment, l'acupuncture ou l'hypnose(104). En cas d'utilisation de phytothérapie, le nombre moyen de plantes consommées est de 4 par patient(105), dont les plus utilisées sont les orties (52%), le thym (28,2%), le gingembre (24,1%), le cumin noir (22,3%), le curcuma (13,9%), le séné (13%) et la menthe poivrée (13%)(97).

De la même façon que connaître la liste exhaustive des médicaments pris par un patient est indispensable, la phytothérapie et les MAC utilisées par les patients doivent être aussi connues afin d'analyser les potentielles interactions avec le traitement anti-cancéreux.

En effet, tandis que la majorité des patients ne sont pas au courant et estiment que ces produits ne présentent pas de risque(103), au moins 27% des sujets traités avec des cytostatiques et des médecines alternatives sont exposés à un risque d'interactions cliniquement significatives(106). Par exemple, le Curcuma est un inhibiteur enzymatique pouvant interagir à la fois avec certaines thérapies ciblées dont le Palbociclib, mais aussi avec d'autres médicaments comme la méthylprednisolone(36).

De même, le Millepertuis, utilisé pour ses propriétés antidépressives, est à fort risque d'interaction car il s'agit d'un inducteur des cytochromes P450 3A4, 2E1, 2C9 et de la glycoprotéine P, tandis que le pamplemousse est inhibiteur des cytochromes 3A4 intestinaux et, à dose élevée, hépatiques(100).

Tableau 3 : Liste non exhaustive des plantes inductrices et inhibitrices du CYP3A4

Plantes inductrices du CYP3A4	Plantes inhibitrices du CYP3A4
Ail, Aubépine, Menthe verte, Millepertuis, Saugue	Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Gingembre, Ginkgo biloba, Ginseng, Gui, Harpagophytum, Menthe poivrée, Myrtille, Orange amère (orange de Séville), Pamplemousse, Passiflore

Soixante(31) à 83%(56) des patients n'informent pas leur oncologue de l'utilisation de ces traitements. Les raisons sous-jacentes évoquées sont la crainte de le dire de peur d'obtenir une réaction négative(97), ou parce que le sujet n'est pas abordé lors de la consultation médicale et que le patient ne pense pas à le signaler, n'ayant pas connaissance du risque d'interactions(36). Outre le risque élevé d'interactions médicamenteuses pouvant induire une baisse d'efficacité ou une hausse de la toxicité, les oncologues alertent également sur le fait que les patients ayant recours aux MAC ont plus de chance de renoncer aux thérapeutiques conventionnelles (refus de chirurgie 7% vs 0,1%, radiothérapie 53% vs 2,3%, chimiothérapie 34,1% vs 3,2%, hormonothérapie 33,7% vs 2,8%)(107).

Quatre-vingt-un pourcent des pharmaciens soulignent la difficulté que représente la prise en compte des MAC dans l'analyse d'interactions(19).

Différentes bases de données sont disponibles afin de les guider : Hedrine® (Herb drug interaction database, qui recense 1000 références, 590 molécules et 161 plantes), About Herbs (sur le site Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(26)) ou encore Herbs at a Glance (sur le site du National Center for Complementary and Integrative Health)(11).

Après analyse par le pharmacien, le retrait d'au moins un médicament ou une phytothérapie est conseillé, et les recommandations émises concernent 60% de tous les traitements alternatifs(56). Si aucune information suffisante n'a été retrouvée dans les bases de données disponibles, les pharmaciens recommandent généralement le retrait du traitement par mesure de précaution. Ces recommandations sont acceptées par les patients dans 94% des cas(56). Ainsi, la sensibilisation des patients sur ce sujet, lors d'entretiens médicaux ou pharmaceutiques, est essentielle afin de limiter le risque d'interactions.

V. Apport des consultations pharmaceutiques pour les primo prescriptions de chimiothérapie per os et état des lieux des pratiques (3ème plan cancer)

Toutes les spécificités des chimiothérapies orales détaillées ci-dessus, allant des risques liés aux traitements à l'organisation du circuit du médicament, rendent indispensable le développement d'une prise en charge pluridisciplinaire centrée sur le patient. Les initiatives de cette prise en charge sont d'ailleurs soutenues par les actions 3.1 à 3.4 du Plan Cancer 2014-2019(21).

1) Impact du pharmacien dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie per os

Le pharmacien clinicien, par ses compétences dans la pratique générale de la pharmacie et ses connaissances approfondies du traitement, peut aider les patients avec leurs traitements sur une grande variété de domaines : innocuité, efficacité, composantes pharmacologiques et financières...(108). Les pharmaciens doivent donc être proactifs et faire partie intégrante de l'équipe de soins, en participant directement à la gestion des traitements des patients, en apportant des conseils aux autres professionnels de santé et aux patients et en s'impliquant dans l'élaboration de lignes directrices cliniques(109). Selon plusieurs études publiées en 2016, les pharmaciens ont pour rôles de donner des informations et conseils aux patients (81,8%), d'ajuster les médicaments de support basés sur des protocoles précédemment établis avec l'équipe soignante (18,2%), de suggérer des modifications de traitements aux médecins (9,1%) et de donner des informations sur les thérapies à l'équipe médicale (9,1%)(5,110,111).

La présence d'un pharmacien clinicien avec une formation spécifique en oncologie au sein des programmes d'ETP ou au travers des consultations pharmaceutiques, permet de réduire le risque iatrogène et d'optimiser la gestion des traitements des patients(112). De plus, les pharmaciens sont également les garants de la composition stérile de la préparation des chimiothérapies.

Une réduction du risque de la morbidité liée aux médicaments est observée lorsqu'un pharmacien est impliqué dans le parcours de soins du patient (6,5% versus 26,4%, $p=0,01$)(113).

L'analyse d'ordonnances réalisée par le pharmacien consiste à identifier les médicaments inappropriés, les indications non traitées, les modalités d'administration inappropriées, les erreurs de posologie, les interactions médicamenteuses, les surveillances nécessaires et les risques d'effets indésirables(114). Lors de cette analyse, des interventions pharmaceutiques (IP) sont en moyenne réalisées sur 35% des ordonnances et le nombre total d'IP au cours du suivi par le pharmacien diminue entre 1 mois et 6 mois de traitement(5).

Les facteurs de risque de nécessiter une IP sont principalement l'âge ($p=0,004$) et le nombre de médicaments utilisés ($p=0,001$)(5). Les IP les plus fréquentes recommandent une modification de doses (4,5 à 51,1% suivant les études), une interruption d'un médicament due à une interaction (41%) ou encore des recommandations sur les surveillances nécessaires (54,5%)(34,35). Une étude réalisée sur 3 mois et regroupant 106 IP a révélé l'interception de 3 interactions jugées potentiellement mortelles et/ou nécessitant une intervention médicale pour minimiser le risque d'effets indésirables graves, et 3 de sévérité modérée. Les sels de platine sont la famille d'anticancéreux la plus fréquemment retrouvée dans les IP(35). Ces IP ont un impact direct sur les résultats des patients, la gestion des soins de support(115), la surveillance des données biologiques(110) et une diminution de 45% des erreurs médicamenteuses est observée(116). De plus, les IP induisent une réduction du risque absolu de 25,9% de souffrir d'un effet indésirable induit par une interaction pharmacocinétique(117). Les IP sont en moyenne acceptées par 92,9% des patients et 71,3% des médecins(5).

De plus, lors de la primoprescription d'une chimiothérapie orale, certains hôpitaux et CLCC tels que le centre Georges-François Leclerc à Dijon(24) ont mis en place une consultation multidisciplinaire pour soutenir et informer les patients afin de limiter les risques(26). Le patient voit alors séparément en consultation un oncologue, un pharmacien spécialisé en oncologie et un IDE. Dans certains centres, les patients ont également la possibilité de rencontrer d'autres professionnels, tels que des diététiciens, psychologues, esthéticiennes, afin de répondre à leurs besoins spécifiques.

Le rôle du pharmacien peut être résumé en 3 étapes. Tout d'abord, avant la consultation avec le patient, le pharmacien évalue les traitements, recherche les antécédents médicaux du patient, ses allergies éventuelles et ses contre-indications. Puis, pendant la consultation qui dure en moyenne 30 minutes, le pharmacien évalue la capacité du patient à gérer son traitement, transmet au patient les données nécessaires sur la chimiothérapie orale (nom, indication, forme posologique, schéma thérapeutique, mise en garde sur l'automédication et la phytothérapie...), réalise une conciliation médicamenteuse avec l'ordonnance de ville si disponible, l'interrogatoire du malade et récupère les coordonnées de l'officine, puis il répond aux questions éventuelles. Enfin, après la consultation, il effectue une analyse des interactions médicamenteuses pendant 15 à 60 minutes, émet des propositions, et rédige un rapport multidisciplinaire avec un bref historique médical du patient, les informations sur sa nouvelle chimiothérapie, ainsi que les conclusions qu'il a émises après sa consultation pharmaceutique. Ce rapport est ensuite envoyé au pharmacien d'officine, à l'oncologue du patient et à son médecin traitant(2,26).

Selon les recommandations de la SFPO, la consultation pharmaceutique en oncologie a 5 objectifs principaux : évaluer les connaissances du patient et/ou de l'aidant, ainsi que son adhésion, au traitement initié, s'assurer que les modalités de prises ont bien été comprises, donner aux patients les moyens d'identifier, prévenir, limiter et gérer les effets indésirables, réaliser une analyse pharmaceutique pour éviter les erreurs et interactions médicamenteuses, et participer à l'évaluation et à l'amélioration de l'observance(3). En pratique, l'inclusion d'un pharmacien clinicien dans le parcours de soin du patient en oncologie permet, selon certaines études, une diminution des effets indésirables liés aux chimiothérapies (nausées, vomissement, douleurs)(118–120), une amélioration de la satisfaction des patients et de leur qualité de vie(118,121), une amélioration de l'observance(5,111) ainsi qu'une amélioration des connaissances sur les chimiothérapies(121), la gestion de la pression artérielle ou encore le suivi des paramètres biologiques(12).

D'autres initiatives existent, telles que les journées pluridisciplinaire METEOR (Multidisciplinary Evaluation for Treatment Oral) mises en places depuis 2014 au Centre Eugène Marquis (Groupe Unicancer et de l'Institut de cancérologie de Rennes). L'objectif de ces demi-journées ou journées d'hospitalisation est d'optimiser la prise en charge des patients sous chimiothérapies orales grâce à l'intervention d'au moins 3 professionnels de santé dont l'oncologue référent du patient. Le pharmacien ou l'interne en pharmacie peut intervenir lors de ces journées en réalisant des consultations sur le bon usage du médicament. De plus, grâce à des entretiens téléphoniques réalisés par des IDE, le suivi des patients et la gestion de leurs effets indésirables sont améliorés(2).

Les hospices civils de Lyon ont développé le parcours Oncoral (figure 9), qui permet d'améliorer le suivi des patients sous chimiothérapie orale par la réalisation de plan de prise pour améliorer l'observance, la gestion des effets indésirables, la détection des interactions médicamenteuses, ou encore par l'information du pharmacien de ville.

Ce parcours permet de favoriser le lien ville-hôpital via le partage des connaissances et le relais de l'information du patient. Ainsi, 203 patients ont bénéficié d'Oncoral la 1^{ère} année (dont 55% traités pour une hémopathie maligne et 45% pour une tumeur solide)(44).

Figure 9 : Oncoral : le suivi ambulatoire ville-hôpital des Hospices Civils de Lyon(44)



L'implication du pharmacien dans de telles initiatives a également un impact économique en permettant une meilleure répartition du travail entre les différents professionnels de santé, permettant d'augmenter le nombre de patients pris en charge et donc le revenu hospitalier annuel. De plus, les changements de prescriptions apportés par le pharmacien induisent en moyenne une diminution du coût des traitements de 16%(12). Une étude observationnelles, prospective, menée pendant 4 semaines, décrit une économie de 282 741\$ par pharmacien et par an dues aux IP(122).

2) Intérêt d'une liste exhaustive des médicaments

Le nombre moyen de médicaments consommés par patient traité par une chimiothérapie orale est de 4,6 (écart type : 3,2)(56). Cette polymédication ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles qu'elle induit, rend indispensable de connaître la liste exhaustive des traitements pris par un patient. En effet, des divergences non intentionnelles entre le traitement habituel d'un patient et le traitement décrit dans le rapport médical sont présentes chez 58% des patients traités pour des pathologies chroniques(56).

Une enquête menée en mars 2015 sur 274 patients sous chimiothérapie révèle que 84% d'entre eux ont des traitements concomitants dispensés en ville, 39% n'ont pas informé leur pharmacie de ville des traitements dispensés par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), et 55% prennent régulièrement des médicaments sans ordonnance(123).

Pour pallier à ce manque de transmission d'informations, le dossier pharmaceutique (DP) est la source d'information la plus exhaustive et permet de sécuriser au mieux la dispensation (123,124). Il a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé et sa mise en œuvre a été confiée au Conseil National de l'Ordre des pharmaciens(125).

Le DP a été développé comme étant un outil permettant de favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins, ainsi que la sécurité de la dispensation des médicaments(123) (Figure 10). En effet, il contient la liste de tous les médicaments délivrés au patient avec ou sans ordonnance dans les 4 derniers mois dans les pharmacies de ville et les pharmacies hospitalières, les vaccins depuis 21 ans et les médicaments biologiques depuis 3 ans. Au 30 juin 2018, il était disponible dans 99,9% des officines françaises(11) et le temps moyen nécessaire à la création et l'implémentation du DP est de 5mn, réduit à 2mn quand le DP existe déjà(123).

Figure 10 : Objectifs du dossier pharmaceutique selon l'Ordre National des Pharmaciens(125)



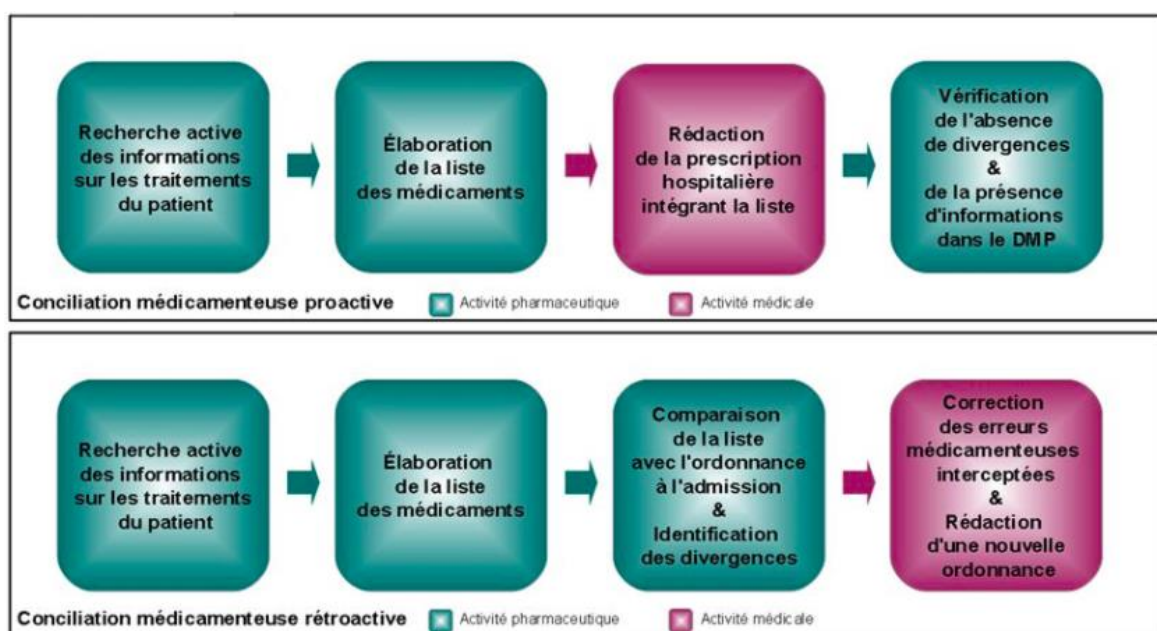
3) Conciliation

D'après la HAS, la conciliation des traitements médicamenteux est définie comme étant « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri professionnelle »(10). Selon la SFPO, un bilan de médication doit intégrer à minima la conciliation médicamenteuse et son analyse (indication appropriée, schéma posologique, forme posologique...) (3,43).

L'analyse du bilan de médication a pour objectif de réduire le nombre de divergences non intentionnelles ou d'erreurs médicamenteuses atteignant le patient, notamment aux points critiques, en favorisant la transmission des informations entre les différents professionnels de santé en charge d'un même patient (pharmacien d'officine, médecin traitant...). Les points critiques particulièrement à risque d'erreurs dans le suivi de la prescription des médicaments sont l'admission, les transferts et la sortie du patient(76). La conciliation permet donc de sécuriser le parcours de soin du patient en s'inscrivant dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Selon un rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation médicamenteuse dans 9 établissements de santé français, le nombre moyen d'erreurs médicamenteuses interceptées pendant la conciliation est de 0,8 par patients, allant de 2 à 19 pour un seul patient(126). Sans la conciliation, 52 à 88% des documents de transfert entre l'hôpital et les fournisseurs de soins primaires contiennent une erreur(121).

Quatre séquences sont à distinguer au cours d'une conciliation médicamenteuse : le recueil d'informations, la synthèse de ces informations, la validation du bilan médicamenteux comprenant la liste exhaustive des médicaments y compris ceux en vente libre, les compléments diététiques, ainsi que les MAC pris par un patient, et le partage et l'exploitation de ce bilan(10). Elle peut se faire de manière proactive, avec pour objectif la vérification des informations dans le dossier médical du patient et l'absence de divergence, ou rétroactive, afin de corriger les erreurs médicamenteuses et de rédiger une nouvelle ordonnance (figure 11).

Figure 11 : Conciliation médicamenteuse proactive/rétroactive selon la SFPC(127)



La conciliation médicamenteuse est l'initiative la plus répandue à l'hôpital et se développe en ville. Cette pratique est retrouvée dans 63,6% des CLCC(19). En oncologie, une conciliation à chaque cycle de chimiothérapie réduit significativement le taux d'erreurs médicamenteuses par comparaison à une conciliation au 3^{ème} cycle seulement (4% versus 30%)(10).

Cependant, un des principaux freins de cette activité est que celle-ci est très chronophage car plus d'une heure par patient est généralement nécessaire(11).

4) L'analyse des interactions : un pare-feu à la iatrogénie médicamenteuse

a. Différents types d'interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses (IM) sont très fréquentes en oncologie car les molécules utilisées ont souvent un index thérapeutique étroit ainsi qu'une toxicité élevée, et les patients sont particulièrement vulnérables avec des schémas thérapeutiques multiples et des comorbidités(128). Ces molécules sont également soumises à une importante variabilité intra et interindividuelle(129). Il est estimé que 27 à 63% des patients atteints de cancer ont été exposés à un risque d'interaction médicamenteuse de gravité variable(130). En moyenne, 1,7 interactions médicamenteuses cliniquement significatives sont retrouvées chez 35% des patients(56). La iatrogénie médicamenteuse liée aux anticancéreux oraux représenterait 12,4% des hospitalisations non programmées en cancérologie et 22,9% des admissions en soins intensifs, dont 18% seraient évitables(45).

Les médicaments les plus impliqués dans les interactions avec des chimiothérapies sont les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)(5) et les médicaments gastro-intestinaux, susceptibles de réduire l'absorption de l'anticancéreux, suivi des anti-vitamines K (AVK)(26).

Les autres médicaments régulièrement retrouvés sont l'allopurinol, l'amiodarone, la carbamazépine, la digoxine, la spironolactone, la phénytoïde, l'itraconazole, le répaglinide, le tamoxifène et le verapamil(117)

Trois types d'interactions médicamenteuses sont à distinguer : les interactions pharmacocinétiques, responsables dans environ 53% des cas, les interactions pharmacodynamiques dans environ 47% des cas, et plus rarement, les interactions pharmaceutiques(55,56,69).

Les interactions pharmacocinétiques modifient l'absorption (modification de la solubilité de la molécule par modification du pH gastrique ou par chélation ; modification du transit modifiant la vidange gastrique ou la motilité intestinale ; interactions au niveau des transporteurs au niveau des entérocytes(100)), la distribution (interaction au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques), la métabolisation (inhibition ou induction de l'activité des enzymes) et/ou l'excrétion (interaction au niveau des transporteurs ATP binding cassette –ABC-) des médicaments.

Elles sont dues au cytochrome P450 dans 50% des cas(56), notamment les isoformes 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4(117). En effet, par inhibition ou induction des iso-enzymes de ce cytochrome, les concentrations sanguines et tumorales, et donc les effets anti-tumoraux et la toxicité des traitements peuvent être modifiés. D'autres interactions pharmacocinétiques sont possibles, notamment par inhibition de la glycoprotéine P, transporteur transmembranaire de la famille des transporteurs ABC, qui entraîne une modification de la biodisponibilité des médicaments(55).

Les interactions pharmacodynamiques se produisent lorsque deux médicaments ont des mécanismes d'action similaire et rentrent, par exemple, en compétition pour le même récepteur biologique ou physiologique ou pour la même cible moléculaire *in vivo*(56). L'effet peut être alors synergique, c'est à dire que l'effet thérapeutique obtenu est supérieur aux effets additionnés de chacun des médicaments pris séparément, additif ou antagoniste.

Enfin, les interactions pharmaceutiques peuvent résulter d'incompatibilités physiques ou chimiques entre deux médicaments(131).

Quel que soit le type d'interactions, elles peuvent compromettre l'efficacité du traitement par un sous-dosage ou au contraire entraîner un surdosage et donc des toxicités supplémentaires. Une révision des thérapeutiques des patients avant de commencer une chimiothérapie orale est donc très utile car la capacité à prédire les interactions potentielles a des implications importantes pour le succès du traitement et l'amélioration de la qualité de vie des patients(89).

La moitié des oncologues interrogés dans une enquête prospective menée en Ile de France et dans le grand Ouest juge impératif de connaître le traitement habituel d'un patient avant de lui prescrire un traitement anti-cancéreux(36).

b. Bases de données disponibles

De nombreuses bases de données existent pour obtenir des informations sur des molécules (telles que les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP)) et analyser les interactions médicamenteuses potentielles. Certaines de ces bases de données sont validées par la Haute Autorité de Santé (HAS) : Thésorimed®, Base Claude Bernard®, Thériaque® et Vidal®. Certains outils ne sont pas agréés par l'HAS mais peuvent être également utilisés : Univadis, thésaurus de la revue Prescrire, Medscape, Mergred-PDDI, Compendium, Epocrates, Drugs interaction checker, Micromedex, Lexi-interact, Stockley's interactions checker...

Une étude menée en 2017 dans des CLCC décrit que le Thériaque® est utilisé dans 81,8% des centres, le Vidal® dans 54,5%, le thésaurus de l'ANSM dans 54,5%, le guide des interactions médicamenteuses Prescrire dans 45,5% et le site DDI-Predictor dans 35,4% des centres(19).

Une analyse de cinq bases de données d'interactions médicamenteuses pour détecter des interactions cliniquement significatives avec les antinéoplasiques a été réalisée en 2017. Les 20 IM testées étaient de différents types : pharmacocinétiques, prolongation de l'intervalle QT et pharmacodynamiques. Les bases de données Lexi-Interact® et Drugs.com® ont détecté 95% des interactions testées, Epocrates® 90%, et Facts&Comparisons® et MicroMedex 70% ($p=0,016$, Cochran *Q test*)(132).

La multitude de bases de données disponibles rend indispensable l'expertise du pharmacien lors de l'analyse et l'utilisation de plusieurs bases de données en parallèle est nécessaire car toutes les bases ne donnent pas les mêmes informations. En effet, le logiciel Drug Interaction Facts® est d'une grande sensibilité lors de l'identification des IM mais ne reconnaît pas toutes les interactions entraînant un allongement de l'intervalle QT, les interactions causant une toxicité gastroduodénale et les interactions avec le système nerveux central (SNC)(50). De même, pour analyser les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques dues aux cytochromes P450 et/ou à la glycoprotéine P, doivent être préféré le site DDI-Predictor®, le tableau réalisé par l'équipe de pharmacologie et toxicologie cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève intitulé « Interactions médicamenteuses, CYP450 et PgP », ou encore les tables américaines de Flockhart®(11).

5) Education thérapeutique

Selon la HAS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un processus éducatif continu, intégré au parcours de soins et centré sur le patient(133). L'ETP peut inclure l'élaboration d'un plan de suivi, des informations sur les posologies des chimiothérapies orales, les symptômes et la prévention des effets indésirables ou encore les procédures pour une manipulation et une élimination sûre des chimiothérapies(43). Son objectif est d'aider les patients à gérer au mieux leurs traitements et leur vie avec la maladie, pour les rendre acteurs de leur prise en charge et ainsi favoriser l'observance. Ces programmes sont encouragés par le plan cancer 2014-2019 (actions 3.1 à 3.4) pour le suivi des patients sous chimiothérapies orales(3) et la mise en œuvre de programmes d'ETP nécessite une autorisation préalable de l'ARS.

Des programmes d'ETP élaborés et validés par l'ARS sont retrouvés dans 61,1% des CLCC, en complément ou non de consultations pharmaceutiques. Au total, 1 à 3 programmes d'ETP sont recensés par CLCC, dont 72,7% axés sur la thérapeutique anticancéreuse et 54,5% sur l'accompagnement du patient sous chimiothérapie orale.

Dans une enquête publiée en 2017, 45,5% des CLCC interrogés souhaitent poursuivre le développement de programmes d'ETP, 45,5% ne l'envisagent pas, et 9% ne se prononcent pas(19). Les patients sont également demandeurs de ces programmes : 53% d'entre eux désirent le plus d'informations possible sur les effets indésirables de leur traitement, et 26% sur leurs traitements en général(111).

Le pharmacien spécialisé en oncologie doit jouer un rôle dans ces programmes. En effet, la SFPO recommande la mise en place de consultations pharmaceutiques et la participation à des programmes d'éducation thérapeutique des patients(3). De plus, la satisfaction des patients est accrue lors de la participation de pharmaciens oncologues à ces programmes d'ETP et de meilleurs résultats d'apprentissages sont observés(134). Les pharmaciens sont impliqués dans 55,6% de l'ensemble des programmes d'ETP mis en place dans les CLCC, et dans 75% des programmes concernant la thérapeutique(19).

Les freins relevés au développement des programmes d'ETP sont principalement la lourdeur du cadre administratif (44,4%), le caractère chronophage de cette activité (33,3%), ainsi que les difficultés logistiques et organisationnelles, notamment liées aux transports des patients (33,3%). De plus, le manque de ressources humaines et de financements limitent l'aboutissement de ces projets dans 33% des cas(19). La sélection des patients les plus vulnérables (faible niveau éducatif, altérations des fonctions cognitives, âge, surdité, difficultés de langage...) pour des programmes d'ETP pourrait permettre de pallier au manque de ressources(71).

PARTIE 2 : Intégration d'un pharmacien au Service Hors les murs à l'Institut Paoli Calmettes

I. Circuit Hors Les Murs : approche centrée sur le patient et pluri-professionnalité

L'institut Paoli Calmettes (IPC) est l'un des 18 centres de lutte contre le cancer de France. Il s'agit d'un établissement de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC) chargé d'une mission de service public hospitalier en cancérologie en ce qui concerne la prévention, la recherche, la prise en charge des patients et l'enseignement continu. D'une capacité de 252 lits d'hospitalisation complète et de 91 places d'hôpital de jour médical/chirurgical et d'HAD, l'IPC assure la prise en charge globale de l'ensemble des pathologies cancéreuses en oncologie et en hématologie pour la région PACA et la Corse. La file active de patients pris en charge à l'IPC au 31 décembre 2018 est de 43 400 patients, avec un âge moyen de 62 ans, et 36% des patients sont âgés de 70 ans ou plus(135).

Créée à l'IPC en 2018 et composée de médecins, d'un cadre de santé, d'IDE experts et d'une assistante sociale, l'unité Hors les Murs (HLM) a plusieurs objectifs. Cette unité développe une approche pluridisciplinaire centrée sur les patients, en leur permettant de bénéficier d'une consultation de primo-prescription associant plusieurs médecins de l'unité HLM dont le médecin oncologue ou hématologue référent du patient, le pharmacien clinicien et l'infirmier expert.

Plus précisément, suivant la procédure d'inclusion des patients dans l'unité HLM, le médecin oncologue ou hématologue référent propose au patient d'intégrer l'unité à l'initiation d'une chimiothérapie orale. Puis, un IDE expert, préalablement formé pour le suivi des patients sous chimiothérapie orale à l'unité HLM, réalise une consultation d'inclusion ayant trois objectifs : fournir au patient des explications concernant la molécule initiée, les effets secondaires ainsi que le fonctionnement de l'unité HLM, donner au patient tous les documents nécessaires (documents d'information, procédure du suivi téléphonique, organisation des téléconsultations), et enfin vérifier les ordonnances remises par le médecin au patient concernant les médicaments et la réalisation de bilans sanguins. Cette consultation d'inclusion est suivie par une consultation pharmaceutique de primo-prescription.

L'unité HLM est également en charge d'organiser un suivi téléphonique et/ou numérique des patients sous chimiothérapie orale dont la fréquence est définie en amont par l'oncologue selon la molécule (tableau 4). A l'issue de la consultation d'inclusion, les IDE experts établissent un planning prévisionnel de ce télésuivi à partir des demandes du médecin.

Tableau 4 : Interlocuteur et fréquence des appels lors du télésuivi de l'unité HLM

	Phase 1					Phases ≥ 2					Evaluation onco tous les...
	J1	J7	J10	J15	J21	J1	J7	J10	J15	J21	
Abémaciclib	BC			NFS		BC					3-4 mois
Abiratérone	BC			BH K		BC			BH K		4 mois
Axitinib	BC TSH					BC TSH					3 mois
Bosutinib	BC	BC		BC	BC	BC	BC		BC	BC	3 mois
Cabozantinib	BC TSH					BC TSH					3 mois
Capécitabine	BC					BC					3-4 mois
Cyclophosphamide	BC			BH		BC					3-4 mois
Dasatinib	C1 : BC C2-C3 : BC	BC		BC	BC	C4-C7 : BC C5-C6 : BC					3 mois
Enzalutamide	BC					BC					C1 et C2 puis 3 mois
Everolimus	BC			BC		BC					3 mois
Imatinib	C1 : BC C2-C3 : BC	BC		BC	BC	C4-C7 : BC C5-C6 : BC					1 mois/3mois puis 3 mois
Nilotinib	C1 : BC C2-C3 : BC	BC		BC	BC	C4-C7 : BC C5-C6 : BC					3-6 mois
Niraparib	BC	NFS		NFS	NFS	BC					3-4 mois
Olaparib	BC			NFS		BC					3-4 mois
Palbociclib	BC			NFS		BC					3-4 mois
Pazopanib	BC TSH			BH		BC TSH					3 mois
Ribociclib	BC ECG			BC ECG		BC					3-4 mois
Sunitinib	BC TSH BU					BC TSH BU					3 mois

Légende : BC = Bilan biologique Complet ; BH = Bilan Hépatique ; BU = Bandelette Urinaire ; ECG = Electrocardiogramme ; K = Kaliémie ; NFS = Numération Formule Sanguine ; TSH = Thyroïdostimuline. Phase 1 : cure 1, ou 1 et 2, ou 1, 2 et 3 (suivant les molécules) ; Phase 2 : cures suivantes.

Interlocuteur des appels téléphoniques : Médecin HDJ ; IDE suivi ; IDE renouvellement

Ce télésuivi a pour objectifs d'améliorer l'observance des patients, de mettre en œuvre des mesures préventives et éducatives pour minimiser les effets secondaires des traitements, et de les détecter le plus précocement possible. En effet, le médecin référent HLM peut réorienter aux urgences ou à l'IPC les patients signalant un problème grave lors des consultations de télésuivi. Les médecins prennent alors le relais des IDE experts dans le suivi de la prise en charge du patient.

Enfin, la structure HLM permet un renforcement du lien ville hôpital et une meilleure prise en charge globale des patients en améliorant la communication avec les professionnels de santé de ville (médecin traitant, pharmacien d'officine, IDE).

L'unité HLM concerne, en 2019, 20 molécules utilisées pour le traitement de tumeurs solides et de pathologies hématologiques. Les molécules étudiées traitent les cancers du sein ou les cancers gynécologiques (Capécitabine, Palbociclib, Ribociclib, Abémaciclib, Olaparib, Niraparib, Everolimus, Cyclophosphamide), les cancers urologiques (Abiratérone, Enzalutamide, Sunitinib, Cabozantinib, Axitinib, Pazopanib), les sarcomes (Imatinib), les cancers digestifs (Capécitabine), ou encore les pathologies hématologiques comme le myélome (Lenalidomide, Pomalidomide) ou la LMC (Imatinib, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib).

II. Patients et méthodes

1) Période d'étude et critères d'éligibilité

Cette étude prospective monocentrique a été menée sur une période de 10 mois, du 1^{er} juillet au 31 décembre 2018 puis du 2 mai au 2 septembre 2019. En effet, entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} mai 2019, les inclusions dans l'unité HLM ont été suspendues à cause d'une restructuration de l'unité.

Les critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude sont les suivants :

- Patients de l'unité HLM ayant eu une initiation de chimiothérapie orale au cours de cette période pour une hémopathie maligne ou un cancer solide
- Equipe de la pharmacie contactée par l'unité HLM sur demande du médecin ou de l'IDE afin de réaliser une consultation pharmaceutique de primo-prescription
- Les patients dont les molécules initiées sont rétrocédables (Niraparib, Lenalidomide...) ont été exclus de l'étude (mais ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique lors de la rétrocession).

2) Objectifs et critères d'évaluation

Cette étude a trois objectifs principaux : faire un état des lieux des données épidémiologiques, oncologiques, pharmaceutique et du suivi à distance environ un an après l'ouverture de l'unité HLM à l'IPC, évaluer l'impact de la consultation tripartite, notamment l'apport de l'expertise du pharmacien à l'initiation d'un traitement par chimiothérapie orale, et à terme, voir si une optimisation de cette primo-consultation est possible, en proposant une hiérarchisation des patients à risque en fonction des résultats de l'analyse.

Pour répondre à ces trois objectifs, différents critères ont été recueillis et analysés :

- Données épidémiologiques :
 - Age et sexe des patients
 - Score G8 pour les patients ≥ 75 ans
 - Réalisation ou non d'une consultation oncogériatrique pour les patients avec un score $G8 \leq 14$
 - Autonomie de la prise médicamenteuse
 - Utilisation et contribution du dossier pharmaceutique
 - Comorbidités (diabète, insuffisance rénale etc...)
 - Nombre de médicaments habituels
 - Utilisation de médicaments à risque (marge thérapeutique étroite, anticoagulant, IPP...)

- Utilisation de phytothérapie ou autres MAC
- Données oncologiques :
 - Pathologie cancéreuse
 - Nom de la chimiothérapie orale initiée
 - Numéro de ligne de traitement
 - Antécédents iatrogènes des lignes de traitement précédentes
- Données de l'analyse pharmaceutique :
 - Interactions médicamenteuses détectées, classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) des médicaments incriminés
 - Propositions thérapeutiques effectuées : modification de prise, arrêt/substitution de médicament, modification de dose, surveillance renforcée
 - IP réalisée pour l'oncologue et acceptation par ce dernier
 - Interactions avec la phytothérapie
 - IP concernant la phytothérapie réalisée et acceptation par les patients
 - Temps de la consultation, de l'analyse et de la coordination ville/hôpital
- Données du suivi à distance :
 - Durée du télésuivi et nombre d'appels
 - Réponse du patient lui-même
 - Autonomie de la prise médicamenteuse
 - Conformité du schéma thérapeutique
 - Prise de nouveaux traitements et information à l'oncologue

3) Organisation pratique

a. Déroulement de l'entretien

Après avoir consulté l'oncologue référent et l'IDE expert, le patient dont la chimiothérapie orale vient d'être initiée est reçu par un pharmacien sénior ou un interne en pharmacie pour une consultation pharmaceutique de primo-prescription. En effet, dans ce cadre, le pharmacien n'intervient qu'à l'initiation d'un traitement par chimiothérapie orale, excepté lors d'éventuelles remontés émanant des médecins ou IDE concernant par exemples la prescription d'une nouvelle molécule ou l'apparition d'une toxicité particulière.

Cette consultation suit le modèle préconisé par la SFPO et est résumée dans l'annexe 2. Après une rapide présentation des objectifs de la consultation, le pharmacien évalue dans un premier temps les connaissances du patient sur sa pathologie et ses traitements. Les caractéristiques du patient, telles que ses comorbidités, allergies éventuelles, ainsi que son autonomie dans la prise de ses traitements sont également recueillies.

Le patient est ensuite questionné sur la compréhension des modalités de prise du nouvel anticancéreux oral initié. Une nouvelle présentation est effectuée, comprenant le nom, la forme galénique, les modalités de conservation, la posologie et le schéma thérapeutique ainsi que les caractéristiques de la molécule. Les modalités d'administration (pendant le repas/à distance, comprimés sécables/broyables...), la conduite à tenir en cas de vomissements ou d'oubli sont également présentées. Une fiche récapitulative sur la molécule initiée ainsi que ses modalités d'administrations est fournie au patient par l'IDE expert ou le pharmacien lors de sa consultation (annexe 3). Cette partie de l'entretien du patient se termine par le rappel sur l'importance de la bonne observance du traitement.

La suite de la consultation pharmaceutique est une conciliation médicamenteuse. Il s'agit du recueil de la liste exhaustive des médicaments (nom, dosage, posologie, forme galénique, voie d'administration) et des MAC pris par le patient. Au minimum trois sources différentes sont nécessaires pour établir cette liste.

Ces sources peuvent être la liste personnelle du patient, la présentation de ses traitements et/ou de ses ordonnances, le dossier pharmaceutique s'il est disponible sur la carte vitale du patient, le dossier médical et enfin l'officine, contactée sur accord du patient après récupération des coordonnées. Le pharmacien interroge également le patient sur son automédication et sur sa consommation de MAC et lui explique la recherche d'interactions médicamenteuses qu'il va effectuer par la suite.

La fiche rassemblant toutes les informations recueillies lors de l'entretien pharmaceutique est présentée en annexe 4.

b. L'après entretien

Après la consultation pharmaceutique, le pharmacien appelle l'officine du patient et récupère les traitements inscrits dans le dossier médical pour compléter et obtenir la liste exhaustive des traitements du patient. L'analyse des interactions entre la chimiothérapie orale initiée, les soins de support, ainsi que le traitement personnel et les MAC pris par le patient est réalisée. Plusieurs bases de données sont utilisées afin de détecter le maximum d'interactions médicamenteuses : Vidal Optimal®, Thériaque®, Drugs®, ainsi que les fiches Oncolien® réalisées par la SFPO (Annexe 1 : exemple du Palbociclib) et le logiciel DDI Predictor® pour l'analyse des interactions pharmacocinétiques.

Pour l'analyse des interactions avec la phytothérapie, les sites internet Hedrine® et About Herbs® de MSKCC, ainsi qu'une base de données interne à l'IPC sont utilisés.

Cette base de données interne est un fichier Excel créé afin de centraliser à un seul endroit les recherches effectuées par tous les pharmaciens et internes de l'IPC, grâce aux différentes bases de données disponibles (Hedrine®, About Herbs®...).

Si une interaction médicamenteuse majeure est retrouvée lors de cette analyse, le pharmacien avertit immédiatement l'oncologue référent du patient et une surveillance clinique ou biologique, une modification de posologie ou de modalité d'administration, voir une substitution ou un arrêt du traitement incriminé peuvent être proposés. En cas d'interaction mineure ou modérée, l'oncologue du patient recevra un mail contenant les détails de l'analyse d'interaction, dans les 48h suivant la consultation pharmaceutique.

Si une interaction avec la phytothérapie ou l'automédication est dépistée, le pharmacien contacte directement le patient afin de lui proposer de modalités de prises appropriées ou un arrêt de la phytothérapie en cause. Dans ce cas, l'oncologue du patient aura également un retour par mail de toutes les informations.

Dans tous les cas, une synthèse de l'entretien pharmaceutique et des propositions de changement de traitement effectuées, réalisée sous forme de bilan médicamenteux optimisé (annexe 5), est envoyée à l'oncologue référent du patient et est insérée dans le dossier médical informatique du patient visible par tous les médecins en charge du patient afin d'éviter la perte d'information.

Afin d'assurer la continuité des soins entre la ville et l'hôpital, le bilan médicamenteux optimisé contenant les propositions de changement de traitement est transmis au pharmacien d'officine par fax ou messagerie sécurisée si celle-ci est disponible. De plus, des informations sur la chimiothérapie initiée, via des documents supports réalisés par les réseaux d'oncologie et validés au sein de l'IPC, sont transmises aux pharmaciens d'officine afin de leur fournir un support d'aide à la dispensation du traitement et de pouvoir répondre aux questions éventuelles des patients.

c. Analyse statistique

Les tests de corrélation entre la détection d'interactions médicamenteuses et différents facteurs (âge, sexe, IR, diabète...) sont effectués à l'aide du logiciel XLSTAT® selon la méthode de Pearson qui calcule le coefficient de corrélation à partir de valeurs observées (par comparaison au test de Spearman qui calcule sur des rangs observés). La corrélation de Pearson mesure le lien linéaire entre deux variables qui suivent une loi normale. Ce test calcule un coefficient de corrélation compris entre -1 (forte corrélation négative) et +1 (forte corrélation positive).

Les comparaisons statistiques, par exemple entre les patients prenant différentes molécules de chimiothérapie orale, sont réalisées via un test de Student effectué également sur le logiciel XLSTAT®.

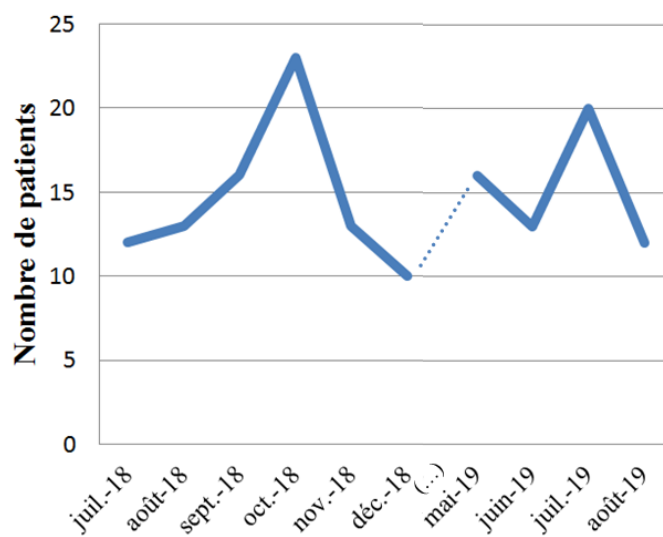
III. Résultats

1) Données épidémiologiques

a. *Démographie*

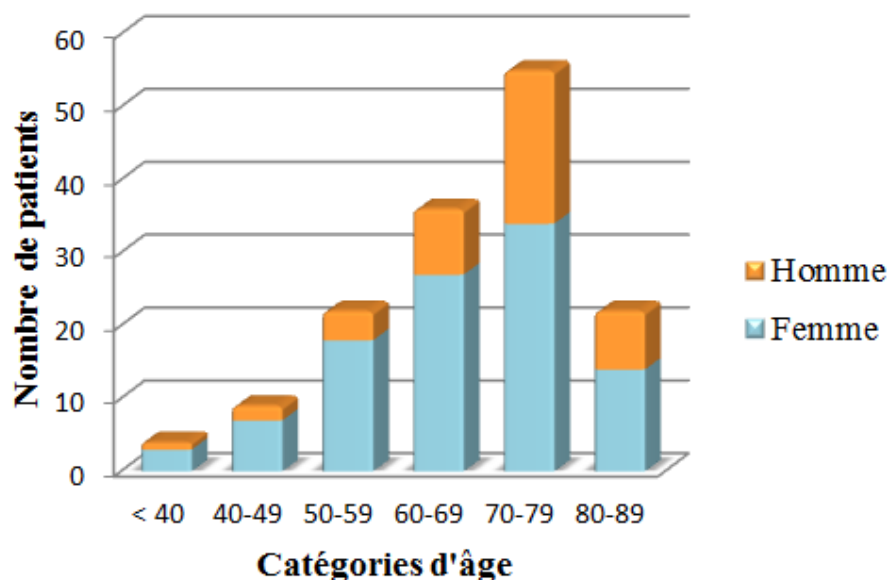
Au cours des 10 mois de l'étude, 148 patients ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique à la primo-prescription de leur chimiothérapie orale, 85 pendant la première période, du 1^{er} juillet au 31 décembre 2018, et 63 pendant la 2^{ème} période, de 1^{er} mai au 1^{er} septembre 2019.

Figure 12 : Répartition par mois du nombre de patients vus en consultation pharmaceutique de primo-prescription



L'âge moyen des 148 patients de la cohorte est de 67,6 ans, la médiane de 70 ans, les âges allant de 26 à 89 ans. La cohorte est composée de 103 femmes et 45 hommes, le sexe ratio est de 0,44.

Figure 13 : Répartition de la cohorte en fonction de l'âge et du sexe



2) Données oncologiques

a. *Pathologie cancéreuse*

Les patients de la cohorte sont pour la grande majorité (131 sur 148, soit 88,5%) traités pour un cancer solide, et majoritairement pour un cancer du sein (88 patients sur 148, soit 59,5%). Seuls 17 patients de la cohorte, soit 11,5%, sont traités par une chimiothérapie orale dans le cadre de la prise en charge d'une hémopathie (Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) ou Lymphome). La répartition des différents cancers dont sont atteints les patients de la cohorte est détaillée dans les tableaux 5 et 6.

Tableau 5 : Répartition des cancers solides traités dans la cohorte

Type de cancer	Cohorte	Homme	Femme
Digestif	13 (8,8%)	7 (15,6%)	6 (5,8%)
Ovaire	3 (2,0%)	/	3 (5,8%)
Prostate	18 (12,2%)	18 (40%)	/
Rein	8 (5,4%)	8 (17,8%)	0 (0%)
Sein	88 (59,5%)	3 (6,7%)	85 (82,5%)
Utérus	1 (0,7%)	/	1 (1,0%)

Tableau 6 : Répartition des hémopathies traitées dans la cohorte

Type d'hémopathies	Cohorte	Homme	Femme
LLC	1 (0,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)
LMC	11 (7,4%)	5 (11,1%)	6 (5,8%)
Lymphome	5 (3,4%)	3 (6,7%)	2 (1,9%)

b. *Chimiothérapie orale initiée*

Les molécules initiées chez les patients de la cohorte sont présentées ci-dessous (tableau 7).

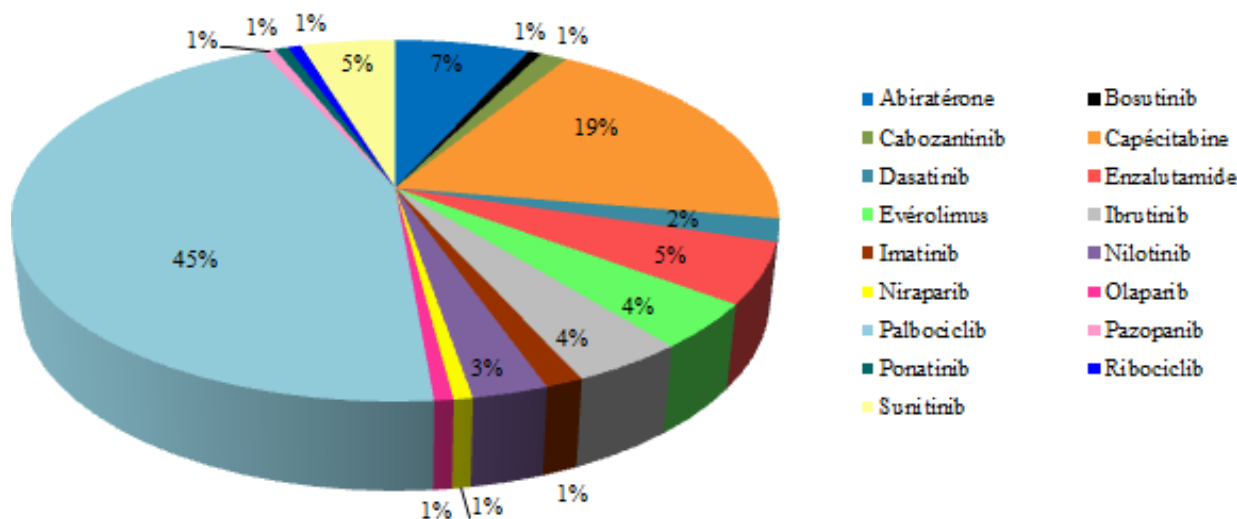
Tableau 7 : Molécules de chimiothérapie orale initiées dans la cohorte au cours de l'étude suivant l'indication

Tumeurs solides	Hémopathies malignes
Abiratérone (Zytiga®)	Bosutinib (Bosulif®)
Cabozantinib (Cabometyx®)	Dasatinib (Sprycel®)
Capécitabine (Xeloda®)	Ibrutinib (Imbruvica®)
Enzalutamide (Xtandi®)	Imatinib (Glivec®)
Everolimus (Afinitor®)	Nilotinib (Tasigna®)
Imatinib (Glivec®)	Ponatinib (Iclusig®)
Niraparib (Zejula®)	
Olaparib (Lynparza®)	
Palbociclib (Ibrance®)	
Pazopanib (Votrient®)	
Ribociclib (Kisqali®)	
Sunitinib (Sutent®)	

Les patients ayant des initiations de traitement de deux molécules (Lénalidomide, Pomalidomide) n'ont pas été inclus dans la cohorte car ces deux molécules sont rétrocédables. Les patients ont bénéficié de la consultation pharmaceutique et de l'analyse d'interactions médicamenteuses lors de la dispensation de leur traitement mais aucun courrier n'a été envoyé aux pharmaciens d'officine. Les molécules les plus retrouvées sont deux molécules indiquées dans le cancer du sein : le Palbociclib, initié chez 44,6% (66 sur 148) des patients, et la Capécitabine chez 18,9% (28 sur 148), suivies par des molécules prescrites dans le cancer de la prostate : l'Abiratérone chez 6,8% (10 sur 148) et l'Enzalutamide, chez 5,4% (8 sur 148) des patients.

La figure 14 représente la répartition des différentes molécules initiées dans la cohorte.

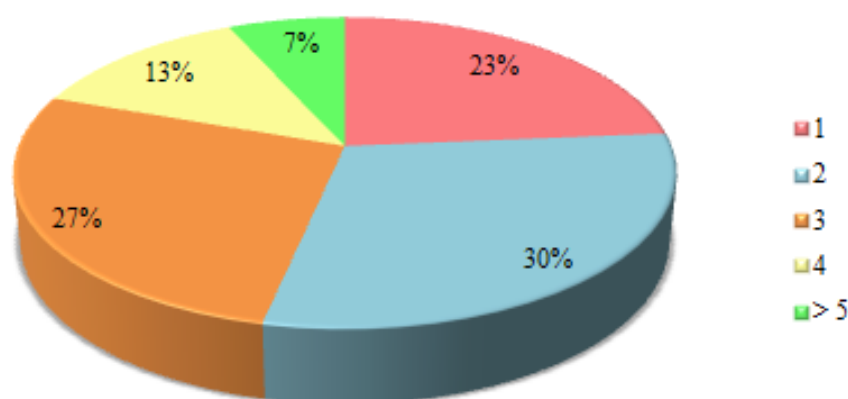
Figure 14 : Répartition des molécules initiées dans la cohorte



c. Ligne de traitement

La chimiothérapie orale initiée dans cette étude est la 1^{ère} ligne de traitement, tous stades confondus, pour seulement 23,6% (35 sur 148) des patients, dont 18,2% (16 sur 148) des patients traités pour un cancer du sein. En effet, les chimiothérapies orales sont souvent prescrites en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement, suivant l'indication octroyée par leur AMM. Le changement de ligne thérapeutique a lieu lorsqu'un cancer est réfractaire ou en rechute, ou lorsque la toxicité du traitement est inacceptable. La répartition des patients suivant leur numéro de ligne de traitement est présentée dans la figure 15.

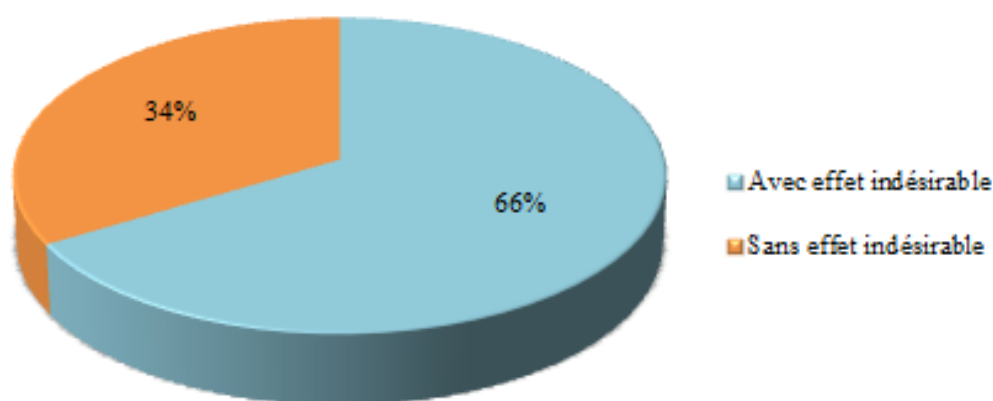
Figure 15 : Répartition des patients suivant leur numéro de ligne de traitement



d. Antécédents iatrogènes

Les événements iatrogènes rencontrés par les patients avec leurs lignes de traitement précédentes, qu'elles soient par voie intraveineuse ou par voie orale, ont également été relevés dans les dossiers médicaux de 113 patients dont la chimiothérapie orale initiée n'est pas la 1^{ère} ligne. Cette information permet de mieux comprendre le patient. En effet, un antécédent iatrogène, en fonction de son grade, peut influencer le regard des patients sur leur nouvelle ligne de traitement ainsi que leur observance. Ainsi, 33,6% (38 sur 113) des patients dont la chimiothérapie orale n'est pas la 1^{ère} ligne n'ont pas rapporté d'évènement iatrogène avec leurs lignes précédentes.

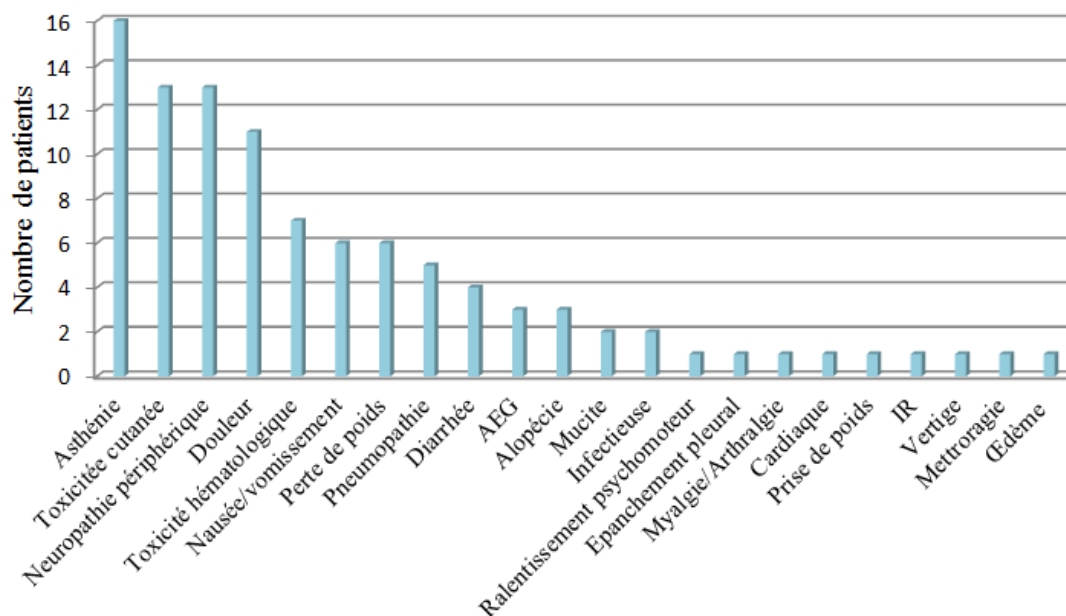
Figure 16 : Répartition des patients avec et sans effets indésirables lors des précédentes lignes de traitement



Les effets indésirables les plus souvent retrouvés lors des lignes précédentes sont l'asthénie (14,1% des patients, 16 sur 113), les toxicités cutanées (11,5%, 13 sur 113), notamment sous Paclitaxel dans 30,7% des cas (4 patients sur 13 ont présenté une toxicité cutanée), les neuropathies périphériques (11,5%, 13 sur 113), les douleurs (9,7%, 11 sur 113) et les toxicités hématologiques (6,2%, 7 sur 113). Les différents effets indésirables sont résumés dans la figure 17.

La gradation de leur gravité n'a pas été relevée au cours de cette étude car celle-ci n'est pas toujours précisée dans le dossier médical des patients.

Figure 17 : Effets indésirables rencontrés par les patients de la cohorte lors des précédentes lignes de traitement

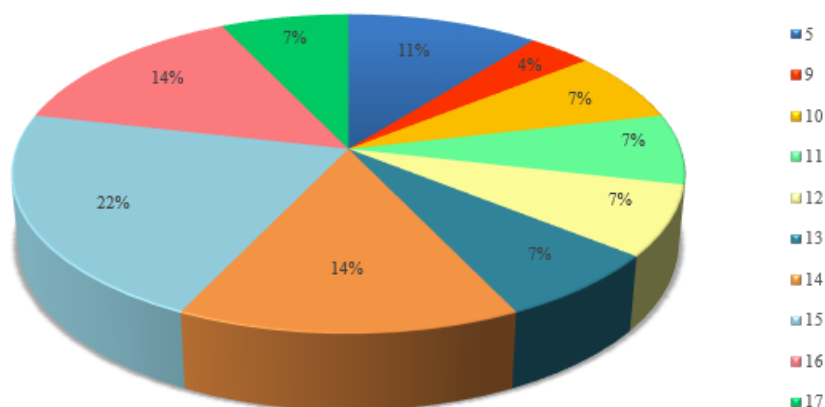


3) Caractéristiques des patients

a. Score G8

Pour rappel, le score G8 est réalisé chez les patients de plus de 75 ans et permet lorsqu'il est inférieur ou égal à 14 de dépister les patients les plus fragiles afin de sélectionner les patients nécessitant un suivi rapproché. Dans cette cohorte de patients ayant bénéficié de la consultation pharmaceutique de primo-prescription, le score G8 a été réalisé chez 63,6% (28 sur 44) des patients de plus de 75 ans. La répartition des scores G8 obtenus par les 28 patients est détaillée dans la figure 18.

Figure 18 : Répartition des patients de plus de 75 ans de la cohorte selon leur Score G8



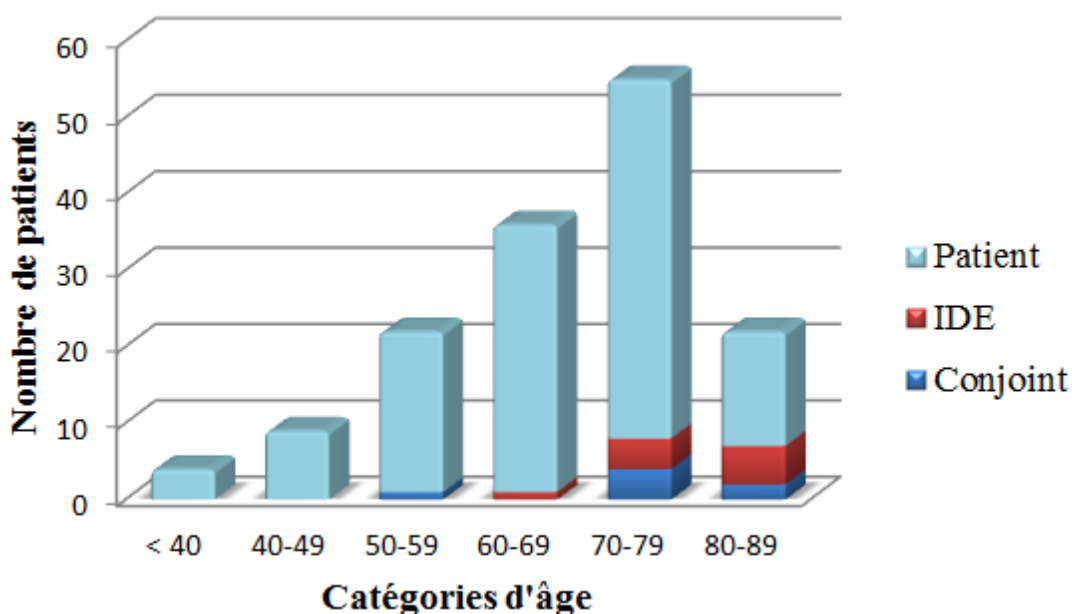
Il est recommandé que les patients avec un score ≤ 14 bénéficient d'une consultation d'oncogériatrie. Dans notre cohorte, 16 patients ont un score ≤ 14 , parmi lesquels 11 (68,7%) ont bénéficié de cette consultation.

b. Autonomie de la prise médicamenteuse

Lors de la consultation pharmaceutique, l'autonomie de la prise médicamenteuse a été évaluée par le pharmacien ou l'interne en pharmacie. Parmi les 148 patients évalués, 88,5% (131) sont autonomes dans la prise de leur traitement, 4,73% (7) se font aider de leur conjoint ou de leur famille, et 6,7% (10) bénéficient de l'aide d'un IDE à domicile.

La répartition de l'autonomie des patients dans la prise de leur traitement, suivant leur âge, est décrite dans la figure 19.

Figure 19 : Répartition de l'autonomie dans la prise médicamenteuse des patients suivant l'âge



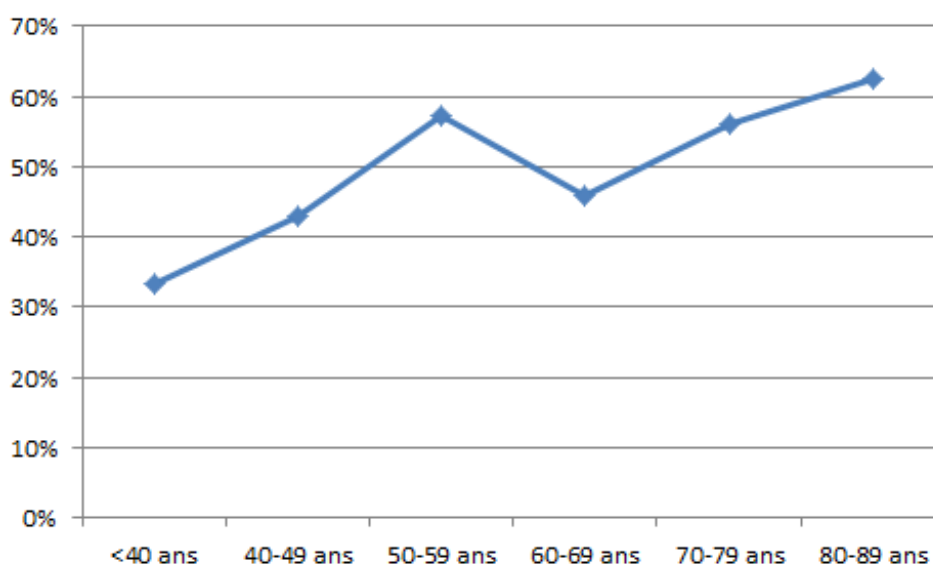
c. Dossier pharmaceutique (DP)

L'utilisation et la contribution du DP lors de la consultation pharmaceutique de primo-prescription n'ont pu être évaluées que sur la 1^{ère} période de l'unité HLM, du 1^{er} juillet au 31 décembre 2018.

En effet, lors de la réouverture de l'unité HLM en mai 2019, le pharmacien n'avait plus accès au DP des patients pendant la consultation pour des raisons matérielles.

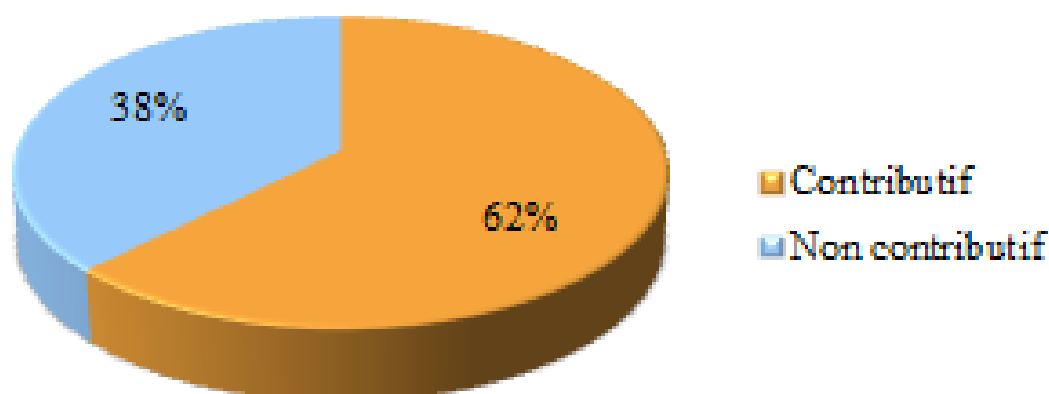
Les 87 patients de la 1^{ère} période ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique. Parmi eux, 55,2% (48 sur 87) des patients avaient un dossier pharmaceutique ouvert. Une légère augmentation du taux de patients avec un dossier pharmaceutique ouvert est observée avec l'âge (figure 20).

Figure 20 : Répartition du pourcentage de patient avec un dossier pharmaceutique ouvert en fonction de l'âge



Ce DP a été contributif, c'est-à-dire apportant au moins une information non connue avec d'autres sources pour la conciliation médicamenteuse, dans 62,5% (30 sur 48) des cas.

Figure 21 : Répartition de la contribution du DP à la conciliation médicamenteuse lorsqu'il est présent à la consultation pharmaceutique de primo-prescription



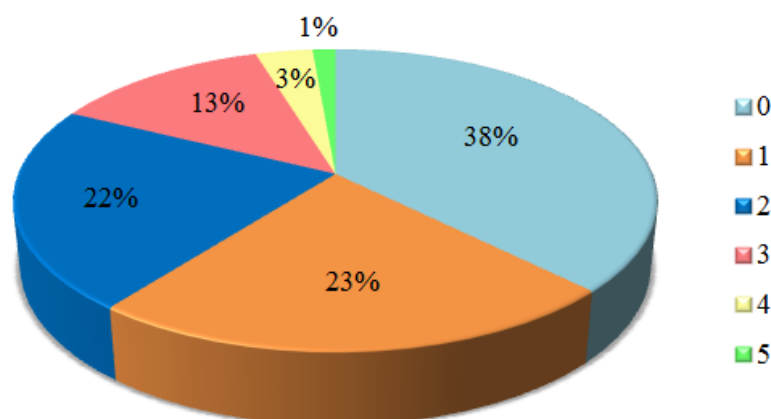
d. Comorbidités

La présence, le nombre et le type de comorbidités ont été relevés pour chaque patient de la cohorte car cela représente un critère de fragilité supplémentaire. Près de 63% (93/148) des patients de la cohorte ont des comorbidités ajoutées à leur cancer, et les femmes ont en moyenne légèrement plus de comorbidités que les hommes (tableau 8).

Tableau 8 : Nombre de comorbidités dans la cohorte des 148 patients

	Nombre moyen de comorbidités	Minimum	Maximum	Ecart-type
Cohorte	1,26	0	5	1,26
Homme	1,13	0	5	1,32
Femme	1,56	0	5	1,21

Figure 22 : Répartition des patients suivant le nombre de leurs comorbidités



Au total, 184 comorbidités ont été recensées chez les 148 patients de la cohorte, réparties dans les 11 catégories suivantes :

- **Cardiovasculaires** : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, HTA, coronaropathie, fibrillation auriculaire...
- **Neuropsychiatriques** : dépression, bipolarité...
- **Neurodégénératives** : Alzheimer
- **Rénales** : Insuffisance rénale chronique
- **Endocriniennes** : diabète, hypothyroïdie...
- **Respiratoires** : asthme, BPCO, embolie pulmonaire...
- **Digestives** : ulcère
- **Maladies auto-immunes (MAI)** : polyarthrite rhumatoïde...
- **Osseuses** : arthrose, ostéoporose...
- **Dermatologiques**
- **Virologiques** : VIH

Les maladies cardiovasculaires représentent la majorité (58,1 % soit 107 sur 184) des comorbidités dont souffrent les patients, suivies par les pathologies endocriniennes (12,5% soit 23 sur 184) et par les pathologies osseuses (6,0% soit 11 sur 184). Les maladies cardiovasculaires sont ainsi présentes chez 43,9% (65 sur 148) des patients, dont la plus fréquente est l’HTA, qui est présente chez 30,4% (45 sur 148) des patients. La répartition des comorbidités des patients est résumée ci-dessous.

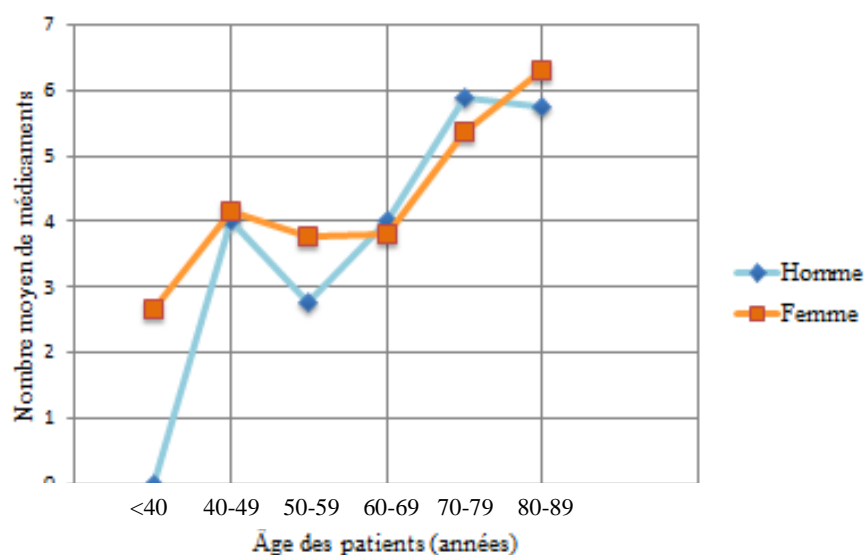
Tableau 9 : Répartition des comorbidités par catégorie

	Cohorte	Homme	Femme
Cardiovasculaire	107 (58,1%)	40 (21,7%)	67 (36,4%)
Neuropsychiatrique	6 (3,3%)	1 (0,5%)	5 (2,7%)
Neurodégénérative	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Rénale	15 (8,1%)	8 (4,3%)	7 (3,8%)
Endocrinienne	23 (12,5%)	8 (4,3%)	15 (8,1%)
Respiratoire	13 (7,1%)	9 (4,9%)	4 (2,2%)
Digestive	2 (1,1%)	0 (0%)	2 (1,1%)
MAI	4 (2,2%)	1 (0,5%)	3 (1,6%)
Osseuse	11 (6,0%)	1 (0,5%)	10 (5,4%)
Dermatologique	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Virologique	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)

e. Nombre de médicaments habituels

Le nombre moyen de médicaments habituels, hors MAC, pris par les patients de la cohorte est de 4,8, avec un écart-type de 3,5. Ce chiffre est de 4,6 chez les femmes, allant de 0 à 18 médicaments par patiente (écart-type 3,4) et 5,0 chez les hommes, allant de 0 à 16 médicaments par patient (écart-type 3,9). Il n’y a pas de différence statistiquement significative ($p=0,559$) entre les deux sexes concernant le nombre moyen de médicaments pris. Cependant, une augmentation du nombre de médicaments est observée dans notre cohorte avec l’âge, quel que soit le sexe (figure 23).

Figure 23 : Nombre moyen de médicaments habituels par tranches d’âge et par sexe



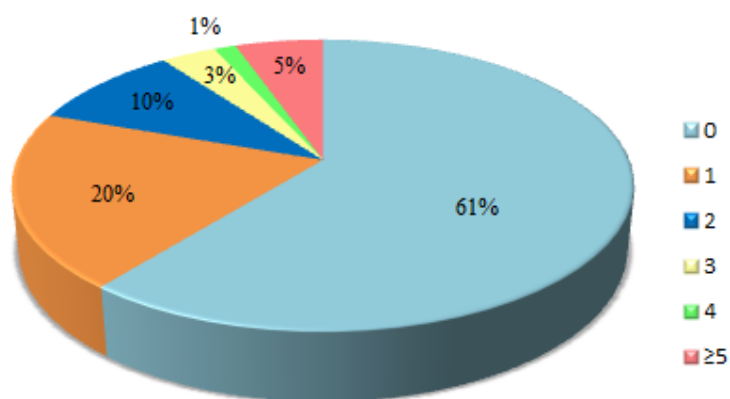
f. Médicaments à risque d'interactions

Les molécules retrouvées dans le traitement habituel des patients sont très diverses. Les principales classes prescrites sont les médicaments des voies digestives et du métabolisme (dont majoritairement des inhibiteurs de la pompe à proton : Oméprazole, Esoméprazole, Pantoprazole, Lansoprazole, Rabéprazole), du système nerveux (dont majoritairement des antalgiques : Tramadol, Lamaline, Durogésic, Morphine, et des antidépresseurs ou anxiolytiques: Escitalopram, Lorazepam), du système cardiovasculaire (Nicardipine, Bisoprolol, Atorvastatine, Amiodarone) et des anticoagulants, tels que les antivitamines K (Warfarine, Acénocoumarol, Fluindione) ou les anticoagulants oraux non antivitamine K d'action directe (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban). L'efficacité et la toxicité des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anticoagulants oraux peut être modifiée par la polymédication. De plus, les inhibiteurs de la pompe à proton IPP sont particulièrement à risque de modifier la concentration des chimiothérapies orales prises simultanément. C'est pourquoi la prescription de ces deux types de médicaments a été particulièrement surveillée dans la cohorte lors d'une primo-prescription de chimiothérapie orale. Ainsi, 6,1% (9 sur 148) des patients prennent au moins un anticoagulant oral, et 11,5% (17 sur 148) un IPP.

g. Médecines alternatives complémentaires

Dans la cohorte étudiée, 39,2% (58 sur 148) des patients prennent régulièrement entre une et onze MAC, dont 28,9% (13 sur 45) des hommes et 43,7% (45 sur 103) des femmes.

Figure 24 : Nombre de MAC pris par patient



Dans notre cohorte, les patients les plus consommateurs de médecines alternatives sont les femmes de 60 à 79 ans. La répartition de la prise de MAC suivant l'âge et le sexe est détaillée dans le tableau 10.

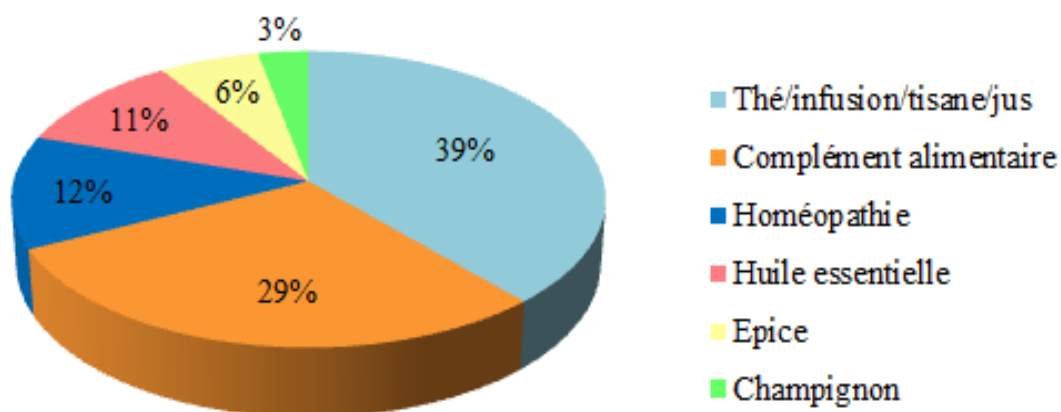
Tableau 10 : Nombre et pourcentage de patients prenant des MAC selon la tranche d'âge et le sexe

	< 40 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80-89 ans
Cohorte	1 (25%)	3 (33,3%)	7 (31,8%)	18 (50%)	24 (43,6%)	5 (22,7%)
Homme	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	4 (44,4%)	5 (23,8%)	3 (37,5%)
Femme	1 (33,3%)	2 (28,6%)	7 (38,9%)	14 (51,8%)	19 (55,9%)	2 (14,3%)

Au total, 89 phytothérapies ou autres MAC différentes ont été recensées dans la population, classées en différentes catégories : les thé/tisane/infusion/jus, les compléments alimentaires, l'homéopathie, les huiles essentielles, les épices et les champignons.

La répartition du nombre de patient prenant chacune de ces catégories de MAC est détaillée dans la figure 25 et le détail est présenté dans l'annexe 6.

Figure 25 : Répartition des classes de MAC les plus utilisées dans la cohorte



Parmi les thé/tisane/infusion/jus les plus consommés, on retrouve le thym et le romarin (12,1% des patients consommateurs de MAC), la verveine (8,6%) et le thé vert (6,9%). Les huiles essentielles les plus retrouvées sont la menthe poivrée (5,2%) et le Ravintsara (3,4%), les champignons les plus consommés sont le Shii take et le Maitake (3,4%) et enfin l'épice la plus citée est le curcuma (8,6%).

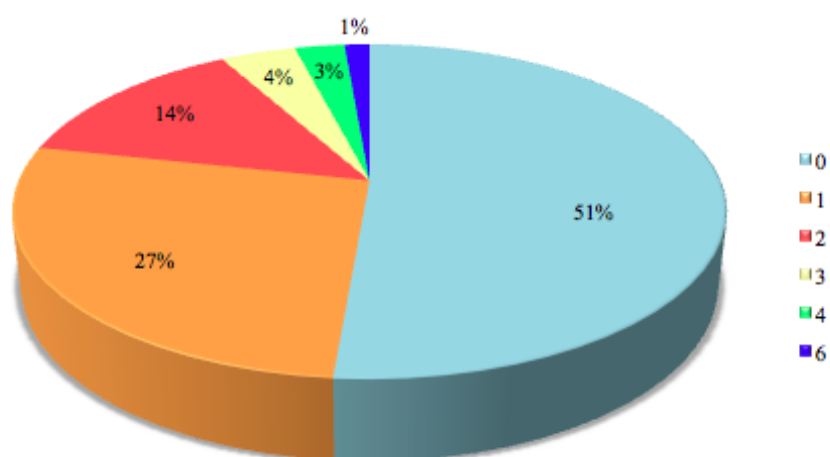
4) Données relatives à l'analyse pharmaceutique

a. Interactions médicamenteuses détectées avec le traitement habituel

Sur les 148 patients rencontrés en consultation pharmaceutique lors de la primo-prescription d'une chimiothérapie orale, 126 interactions médicamenteuses (IM) avec le traitement habituel ont été détectées chez 48,6% (72 sur 148) des patients, 3 ou plus chez 8% (12 sur 148) d'entre eux et jusqu'à 6 pour un même patient. Les interactions médicamenteuses n'ont pas été relevées entre les différents traitements personnels du patient car l'oncologue n'a pas pour rôle de changer ce traitement. En revanche, lorsqu'une IM majeure est retrouvée, celle-ci est tout de même signalée à l'oncologue référent du patient.

Le nombre d'interactions détectées lors de l'analyse pharmaceutique entre la chimiothérapie orale initiée et le traitement habituel du patient est résumé dans la figure 26.

Figure 26 : Nombre d'interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie orale initiée et le traitement habituel du patient

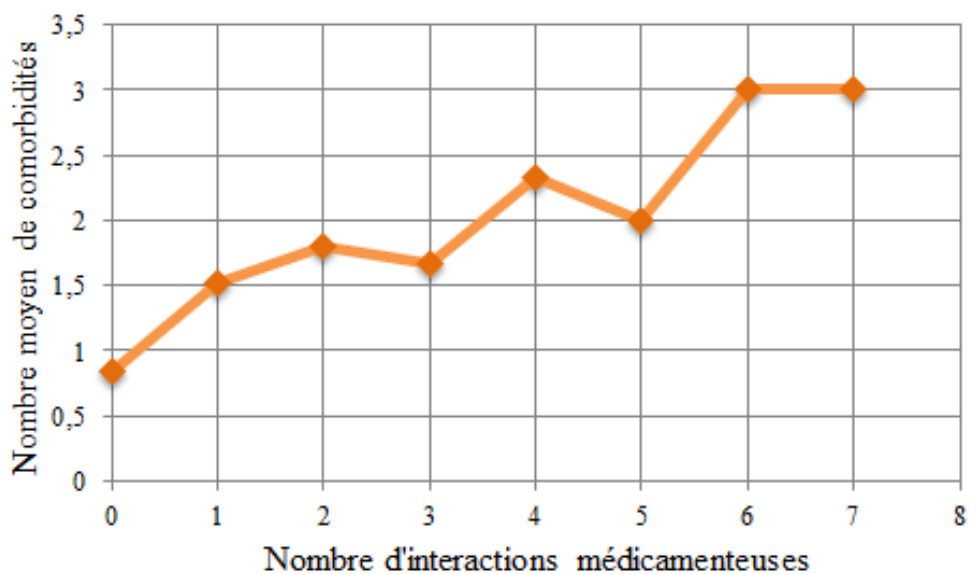


Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le nombre d'interactions médicamenteuses et l'âge (coefficient de Pearson : 0,170), le sexe (0,076), le numéro de ligne de traitement (0,047), l'autonomie dans la prise médicamenteuse (0,199), la présence d'antécédent iatrogène pendant les cures précédentes (0,067), le diabète (0,101) ou encore l'IR (0,136).

Cependant, dans cette cohorte, le nombre de comorbidités est corrélé au nombre d'interactions médicamenteuses détectées (coefficient de Pearson : 0,355). Pour illustrer cela, la figure 27 représente le nombre moyen de comorbidités par patient en fonction du nombre d'interactions médicamenteuses retrouvées.

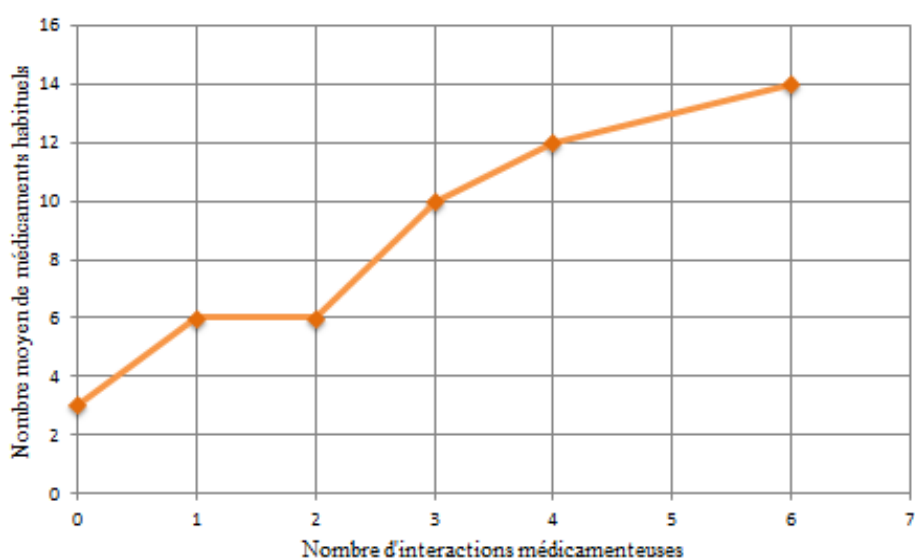
Cette corrélation est en partie expliquée car la présence de comorbidités est liée au nombre de traitements pris par les patients (coefficient de corrélation : 0,466).

Figure 27 : Comparaison du nombre moyen de comorbidités et du nombre d'interactions médicamenteuses détectées



De même, un nombre élevé de médicaments habituels est corrélé de manière assez forte au nombre d'interactions médicamenteuses détectées (coefficient de Pearson : 0,636), tel que cela est représenté dans la figure 28. A partir de 6 médicaments dans le traitement habituel des patients, une augmentation du nombre d'interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie orale ou les soins de support est observée.

Figure 28 : Comparaison du nombre moyen de médicaments habituels et du nombre d'interactions médicamenteuses détectées



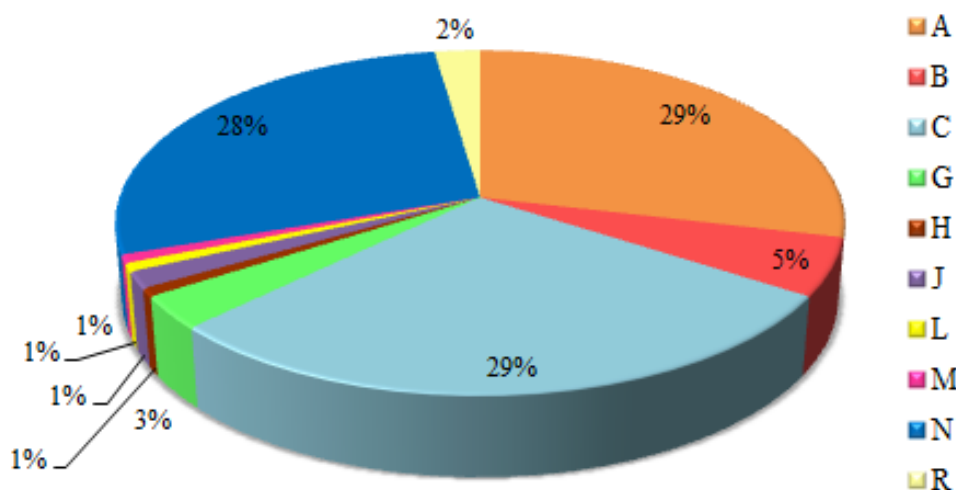
Les médicaments les plus retrouvés dans les interactions médicamenteuses, ainsi que leur classe ATC, sont également analysés. Le système ATC classe les médicaments en 14 principaux groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent (tableau 11).

Tableau 11 : Classification ATC

Classe ATC	Groupe thérapeutique
A	Voies digestives et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardiovasculaire
D	Médicaments dermatologiques
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
M	Muscle et squelette
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Les trois classes ATC les plus impliquées dans les interactions médicamenteuses détectées dans la cohorte sont les classes A et C (28,7%, soit 37 sur 129 des molécules en cause pour chacune des deux classes), et la classe N (27,9%, soit 36 sur 129). Sur les 37 molécules de la classe A impliquées dans des interactions médicamenteuses, 45,9% (17 sur 37) sont des IPP (Pantoprazole, Esomeprazole, Omeprazole et Rabéprazole) et le Diosmectite (Smecta®) est impliqué dans 7 IM. Parmi les molécules de classe N les plus à risque, on retrouve l'Escitalopram (Seroplex®), en cause dans 6 IM, et le Durogesic, dans 4 IM. Enfin, parmi les médicaments de classe C, l'Atorvastatine (Tahor®) est impliquée dans 6 IM. La répartition des classes ATC des molécules interagissant avec la chimiothérapie orale initiée chez les patients est représentée dans la figure 29.

Figure 29 : Classe ATC des molécules impliquées dans des interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie orale ou les soins de support



Enfin, après étude des molécules à marge thérapeutique étroite et à fort risque d'interactions médicamenteuses, une corrélation positive est retrouvée entre le nombre d'IM détectées et la prise d'un IPP (coefficient de Pearson : 0,360) ou d'un anticoagulant oral (0,366).

Pour résumer, la répartition du nombre de comorbidités, du nombre de médicaments habituels, ainsi que le pourcentage de patients sous IPP et anticoagulants oraux, selon la présence ou non d'interactions médicamenteuses, est présentée dans le tableau 12.

Plus de la moitié des patients chez lesquels aucune interaction médicamenteuse n'a été détectée n'ont aucune comorbidité associée, tandis que plus d'un patient sur quatre (27,3%) avec une ou plusieurs IM ont au moins 3 comorbidités. Seuls 2 patients de la cohorte ont 5 comorbidités, ce qui explique le faible pourcentage d'interactions médicamenteuses dans cette population et rend non significatif ce chiffre.

Concernant la polymédication, près de 3 patients sur 4 chez lesquels des IM ont été détectées ont au moins 5 médicaments associés.

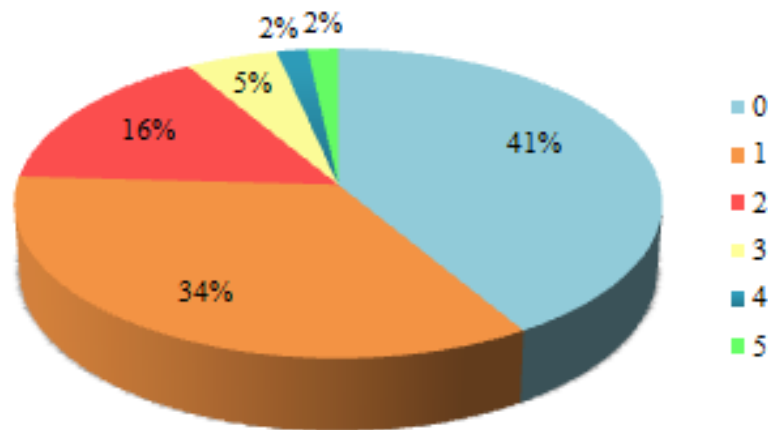
Tableau 12 : Répartition des comorbidités, nombre de médicaments habituels, IPP et anticoagulants oraux dans la cohorte selon la présence d'interactions médicamenteuses(IM)

		Pas d'interaction médicamenteuse	Interactions médicamenteuses
Nombre de comorbidités	0	53,3%	20,5%
	1	20%	21,9%
	2	17,3%	30,1%
	3	6,7%	20,5%
	4	1,3%	4,1%
	5	1,3%	2,7%
Nombre de médicaments habituels	0	16%	1,4%
	1	14,7%	5,5%
	2	9,3%	6,8%
	3	20%	6,8%
	4	16%	5,5%
	≥ 5	24%	74%
Prescriptions d'IPP		18,7%	43,8%
Prescriptions d'anticoagulants oraux		6,7%	21,9%

b. Interactions médicamenteuses détectées avec les MAC utilisées

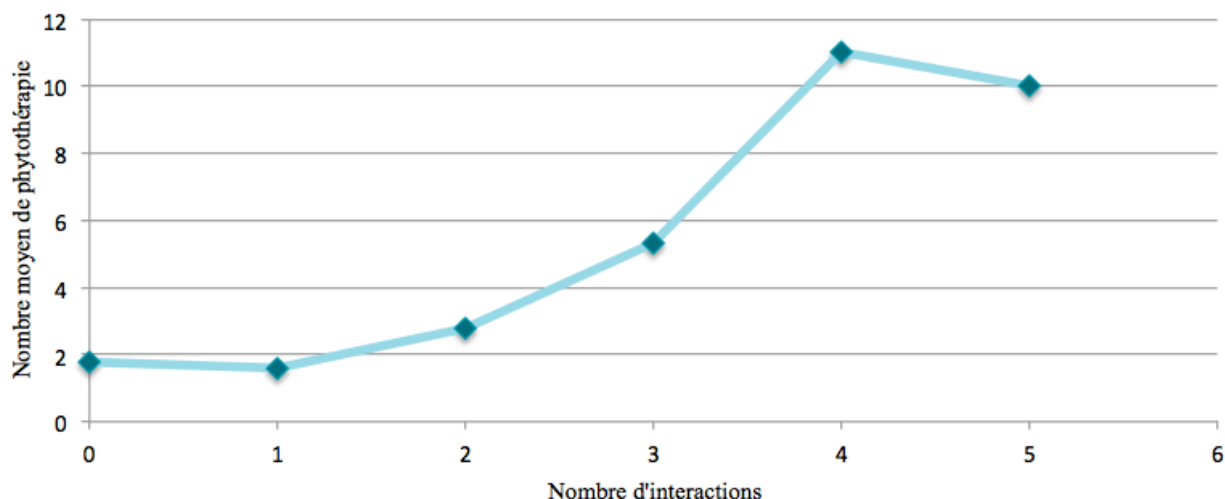
Parmi les 58 patients prenant de la phytothérapie ou autres MAC, 124 interactions ont été découvertes chez 58,6% (34 sur 58) des patients. Au total, 46% (41 sur 89) des MAC utilisées par les patients sont potentiellement impliquées dans une interaction avec la chimiothérapie ou les soins de support. De nombreuses médecines alternatives sont utilisées par les patients, telles que l'homéopathie, qui n'est pas à risque d'IM tant que sa concentration ne dépasse pas le stade CH (Centésimale Hahnemannienne)(136). La phytothérapie étant la médecine alternative la plus pourvoyeuse d'IM, celle-ci a été particulièrement étudiée. Le nombre d'interactions entre la phytothérapie et la chimiothérapie orale initiée varie de 1 à 6 suivants les patients.

Figure 30 : Nombre d'interactions détectées entre la phytothérapie prise par le patient et la chimiothérapie orale initiée



De même qu'avec les traitements habituels des patients, un nombre élevé de phytothérapies augmente le risque d'interactions (figure 31).

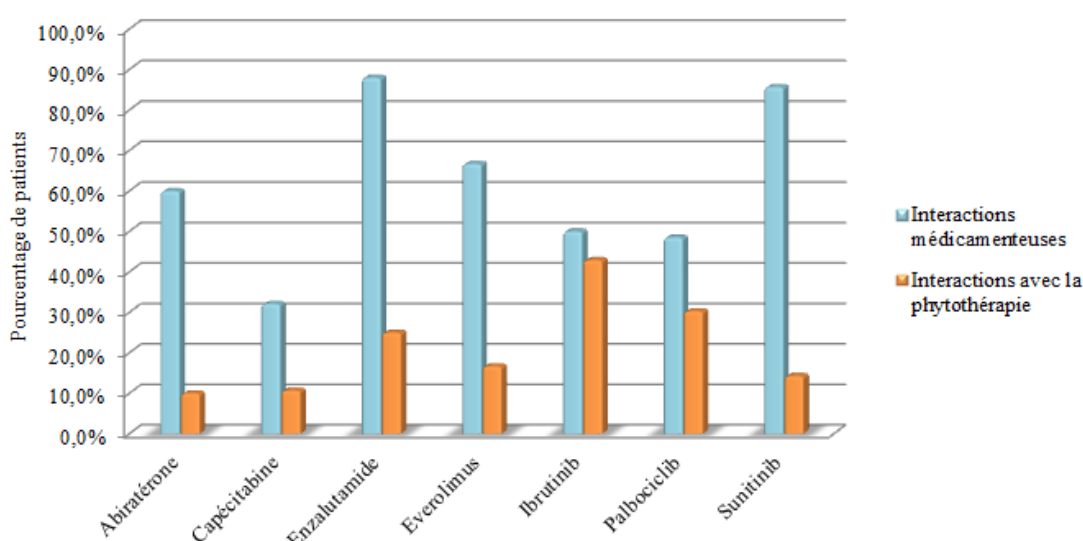
Figure 31 : Comparaison du nombre moyen de phytothérapies prises et du nombre d'interactions détectées



Les phytothérapies ou autres MAC en cause dans les interactions détectées avec la chimiothérapie orale initiée chez les patients sont très diverses, mais les plus fréquentes sont le thé vert et la menthe (4 sur 124 interactions, soit 3,2%) ainsi que le curcuma (3 sur 124, soit 2,4%).

Selon les molécules de chimiothérapie, le pourcentage de patients chez lesquels des interactions médicamenteuses ou des interactions avec la phytothérapie ont été détectées varie. La figure 32 représente ce pourcentage pour les molécules prescrites chez au moins 5 patients dans la cohorte.

Figure 32: Pourcentage de patients avec des interactions médicamenteuses ou des interactions avec la phytothérapie suivant la chimiothérapie orale initiée



L'Enzalutamide et le Sunitinib sont les molécules pour lesquelles le plus d'IM ont été détectées dans la cohorte (respectivement 88% et 85,7% des patients initiés sous ces molécules). A contrario, des IM ont été retrouvées chez seulement 32,1% des 28 patients sous Capécitabine.

Les interventions pharmaceutiques sont très diverses, mais la plupart de celles concernant l'Enzalutamide et le Sunitinib sont des recommandations de surveillance renforcée. Pour le Sunitinib par exemple, les recommandations de surveillance concernent majoritairement des médicaments cardiovasculaires, tels que le Bisoprolol pouvant induire un allongement de l'intervalle QT lorsqu'il est associé au Sunitinib.

Concernant la phytothérapie, les interactions ont été majoritairement retrouvées avec l'Ibrutinib et le Palbociclib (respectivement 42,9% et 30,3% des patients). Des interactions avec la phytothérapie ont été détectées chez moins de 15% des patients sous Abiraterone, Capécitabine et Sunitinib (respectivement 10%, 10,7% et 14,3%).

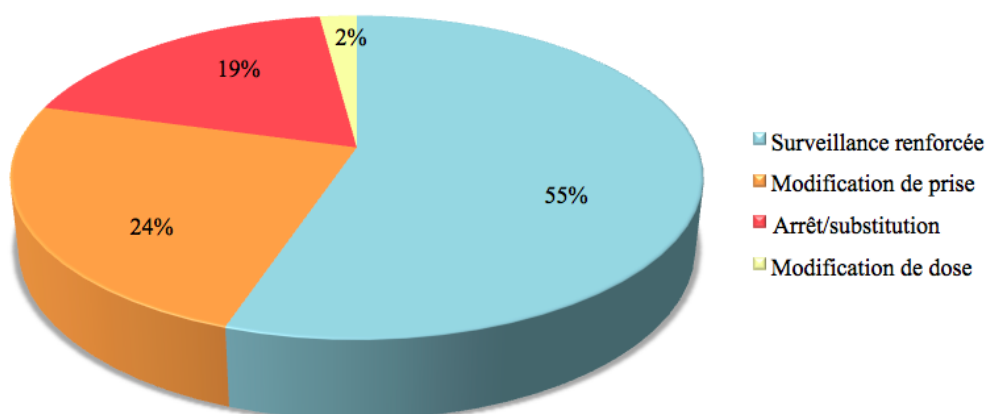
c. Propositions thérapeutiques

Au total, 147 propositions thérapeutiques ont été effectuées chez les 72 patients pour lesquels une ou plusieurs interactions médicamenteuses ont été relevées. Lors de la détection d'une interaction médicamenteuse, 4 types de propositions thérapeutiques sont effectués par le pharmacien :

- **Surveillance renforcée** : cardiaque, risque hémorragique, bilan biologique etc...
- **Modification de prise** : médicament à prendre au cours d'un repas, à distance des autres traitements, à un horaire différent dans la journée etc...
- **Arrêt/Substitution d'un médicament ou d'une phytothérapie**
- **Modification de dose**

La surveillance renforcée est recommandée dans 54,4% des cas (80 sur 147), une modification de prise dans 23,8% des cas (35 sur 147), un arrêt/substitution dans 19,7% des cas (29 sur 147) et enfin une modification de dose dans 2,0% des cas (3 sur 147).

Figure 33 : Répartition des propositions thérapeutiques effectuées par le pharmacien



Les propositions de modifications de prise effectuées par le pharmacien concernent principalement la Capécitabine, et notamment la prise de médicaments digestifs (Smecta®) à prendre distance de la chimiothérapie. Concernant la phytothérapie, les arrêts composent la grande majorité des recommandations effectuées par le pharmacien, quelle que soit la molécule initiée.

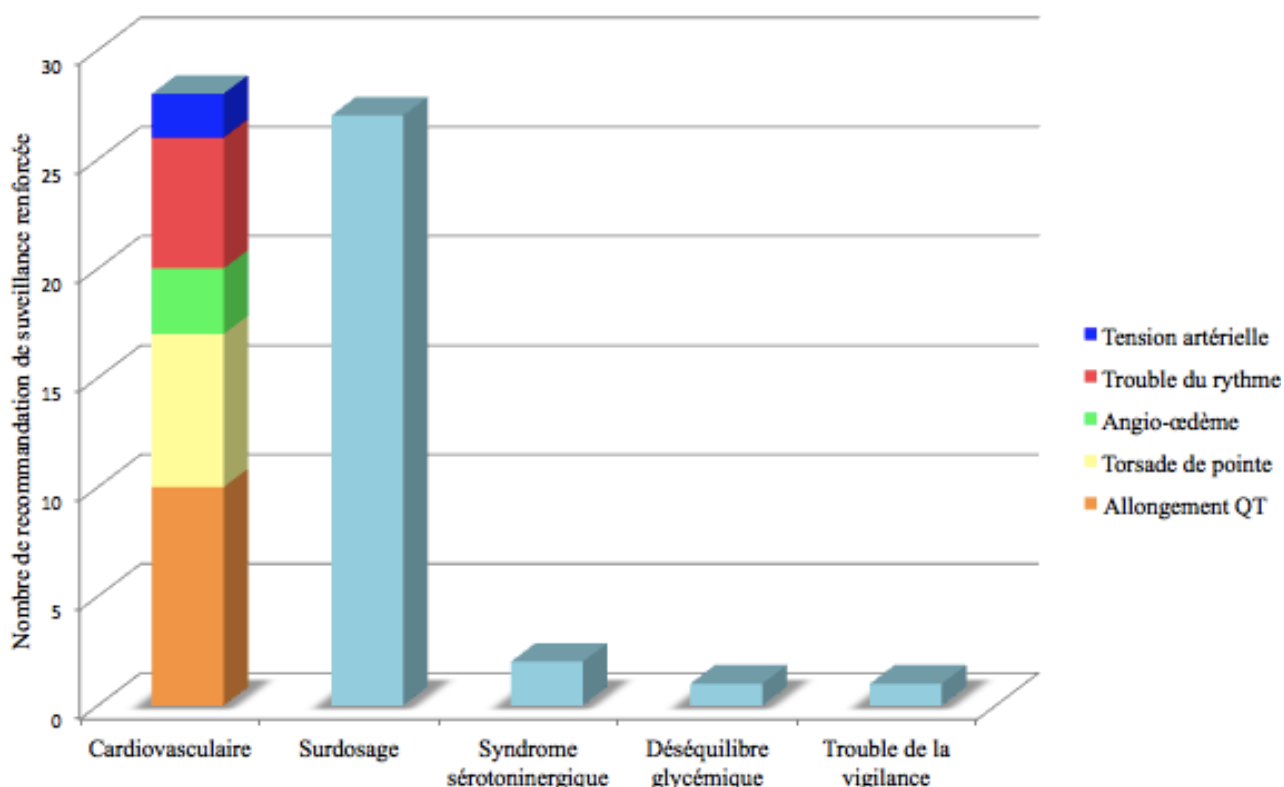
Les recommandations de surveillance renforcée concernent en majorité la surveillance cardiaque (35,0% soit 28 sur 80) dont le détail est résumé dans la figure 34, et la surveillance des effets indésirables et des signes de surdosage (33,7% soit 27 sur 80) du fait d'une augmentation des concentrations plasmatiques causée par une interaction médicamenteuse.

Toutes les recommandations de surveillance renforcée effectuées concernent le traitement habituel des patients, excepté chez un patient, chez qui les effets indésirables du Palbociclib (Ibrance®) peuvent être augmentés du fait de la consommation importante de thé vert.

Les molécules dont la surveillance des effets indésirables a été recommandée le plus fréquemment sont les antalgiques de niveau 3 (Durogésic, Morphine, Fentanyl...), dans 22,2% des cas (6 sur 27), et les statines (Atorvastatine, Simvastatine), également dans 22,2% des cas (6 sur 27).

Les autres recommandations de surveillance renforcée concernent la surveillance du risque hémorragique du fait d'interactions médicamenteuses avec la Tinzaparine sodique (Innohep®), l'Apixaban (Eliquis®) ou le Clopidogrel (Plavix®), du risque de syndrome sérotoninergique, d'un déséquilibre glycémique, ou encore de troubles de la vigilance.

Figure 34: Répartition des recommandations de surveillance renforcée



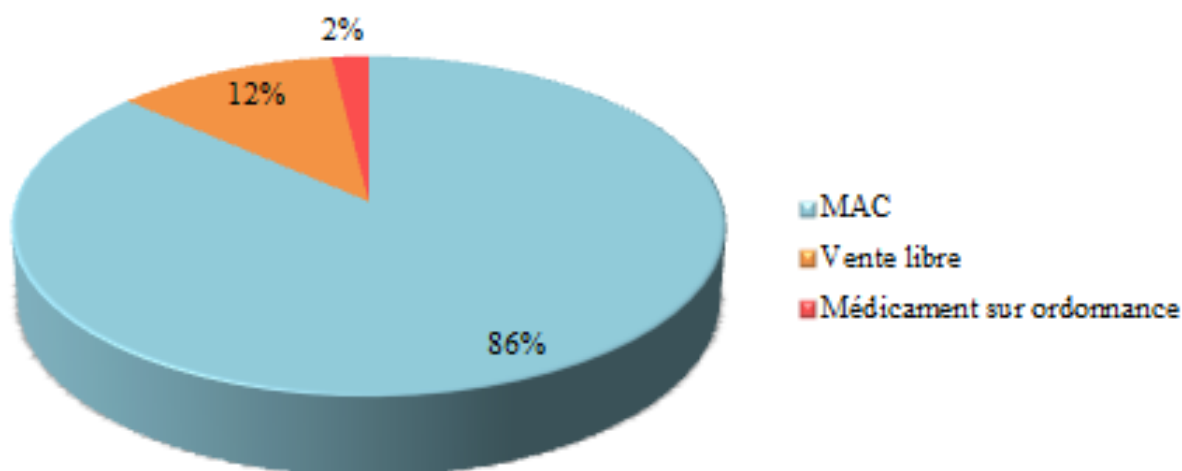
Les modifications de prise recommandées par le pharmacien après la consultation de primo-prescription concernent pour la majorité la prise d'un traitement à distance des autres médicaments (68,6%, soit 24 sur 35), suivi du moment de la prise de la chimiothérapie par rapport aux repas (28,5%, soit 10 sur 35), et d'une modification d'horaire de prise (2,8%, soit 1 sur 35).

Les médicaments les plus impliqués dans la modification d'absorption des chimiothérapies orales, et donc devant être pris à distance de celles-ci sont les médicaments des voies digestives (Gaviscon, Macrogol, Diosmectite), en cause dans 54,2% (13 sur 24) des recommandations d'espacement de traitement entre eux, suivis par les IPP (Pantoprazole, Esoméprazole, Rabéprazole), en cause dans 33,3% (8 sur 24) des recommandations. Les recommandations de modification de prise par rapport aux repas concernent principalement (90%, soit 9 sur 10) le Palbociclib à prendre au cours d'un repas.

La phytothérapie et autres MAC sont en cause dans 4 des recommandations de modifications de prise, dont 3 recommandations de prises à distance des autres traitements (2 concernent la Fleur de Bach et 1 des probiotiques).

Après la consultation pharmaceutique de primo-prescription, des recommandations d'arrêt/substitution de traitements ont été effectuées chez 24,3% (36 sur 148) des patients. Les recommandations d'arrêt/substitution concernent un médicament ou MAC pour 75,0% (27 sur 36) de ces patients, deux médicaments ou MAC pour 13,9% (5 sur 36) et trois ou plus pour 11,1% (4 sur 36). Au total, 52 recommandations d'arrêt/substitution de traitement ont été proposées concernant des médicaments sur ordonnance ou non, ou des MAC, et leur répartition est représentée sur la figure 35. Ces arrêts concernent essentiellement les MAC.

Figure 35 : Répartition des recommandations d'arrêt/substitution de traitement



La majorité (57,8%, soit 26 sur 45) des MAC impliquées dans les recommandations d'arrêt de traitement interagissent avec la chimiothérapie orale initiée car ils sont inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 3A4 (curcuma, thé vert, menthe, rhubarbe, réglisse, gingembre, grenade, ginseng, romarin...), or de nombreuses molécules de chimiothérapies sont métabolisées par ce cytochrome. C'est le cas par exemples du Palbociclib, de l'Abiratérone, du Bosutinib, du Cabozantinib, du Dasatinib, ou encore de l'Enzalutamide.

Enfin, des propositions de modification de dose ont été effectuées par le pharmacien chez 3 patients du fait d'interactions médicamenteuses ou de comorbidités nécessitant une réduction de doses, telle que l'hypertension artérielle, pouvant entraîner un risque d'épanchement pleural sous Dasatinib pleine dose. Parmi ces recommandations, 2 concernent la dose de la chimiothérapie orale initiée (Dasatinib et Enzalutamide) et 1 concernent la comédication associée à la chimiothérapie orale (Prednisone).

d. Interventions pharmaceutiques vers l'oncologue

Pour les 93 patients chez lesquels une interaction médicamenteuse ou avec la phytothérapie et autres MAC a été détectée lors de la consultation pharmaceutique de primo-prescription, l'oncologue du patient a été averti dans 100% des cas, soit par contact direct par téléphone en cas d'interaction majeure, soit par mail dans les 48h suivant la consultation en cas d'IM mineure ou modérée.

L'intervention pharmaceutique a été acceptée par l'oncologue dans 38,7% des cas (36 sur 93). Dans les 61,3% (57 sur 93) de cas restants, l'oncologue n'a pas répondu au mail qui lui a été adressé, mais aucun des oncologues contactés n'a spécifiquement refusé l'IP qui lui a été proposé.

e. Interventions pharmaceutiques vers le patient

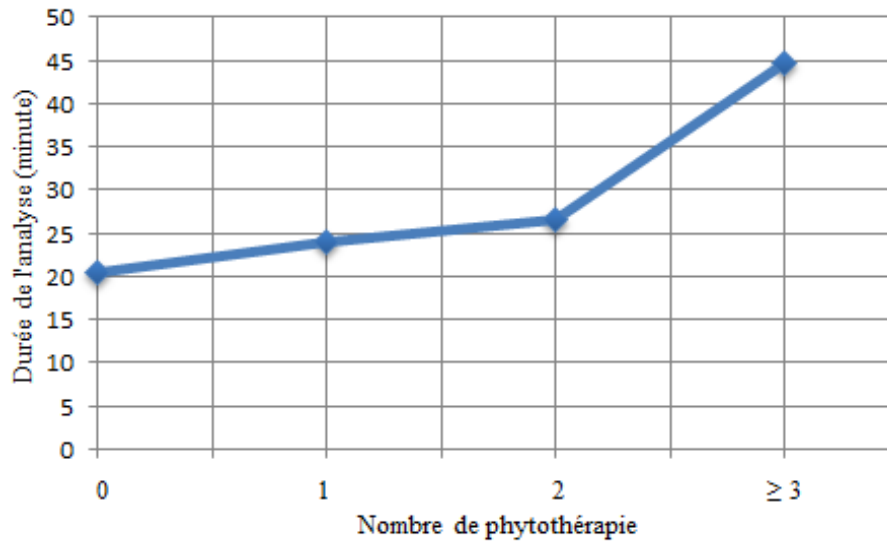
Les 34 patients pour lesquels une interaction entre la phytothérapie ou autres MAC et la chimiothérapie orale initiée a été détectée ont été contactés par le pharmacien. Le patient a accepté l'IP dans la grande majorité des cas (94,1%, soit 32 sur 34). Pour les 2 patients restants, l'IP a été refusé en raison de croyances personnelles et d'une perte de confiance envers la médecine conventionnelle.

f. Temps dédié à la démarche

Au total, le temps moyen passé par le pharmacien à l'initiation d'une chimiothérapie orale est de plus d'une heure (62,9 minutes) par patient, allant de 15 minutes pour un patient sans aucun traitement et MAC associés, à 160 minutes suivant les cas. Ce délais peut être divisé en trois parties : le temps passé pour la consultation pharmaceutique, le temps de l'analyse pharmaceutique et enfin le temps nécessaire à la rédaction du compte-rendu et au lien ville-hôpital.

Le temps moyen passé par le pharmacien pour la consultation de primo-prescription est de près de 20 minutes par patient, allant de 10 à 45 minutes. Le temps nécessaire à l'analyse pharmaceutique des interactions entre la chimiothérapie orale initiée et le traitement habituel du patient ou les MAC qu'il utilise varie de 0 (si le patient ne prend aucun autre traitement ou MAC) à 120 minutes, avec une moyenne proche de 25 minutes. La prise de phytothérapie ou autres MAC complique l'analyse d'interaction, et augmente donc le temps nécessaire à l'analyse pharmaceutique (figure 36) alors que cela n'est pas retrouvé avec un nombre élevé de médicaments.

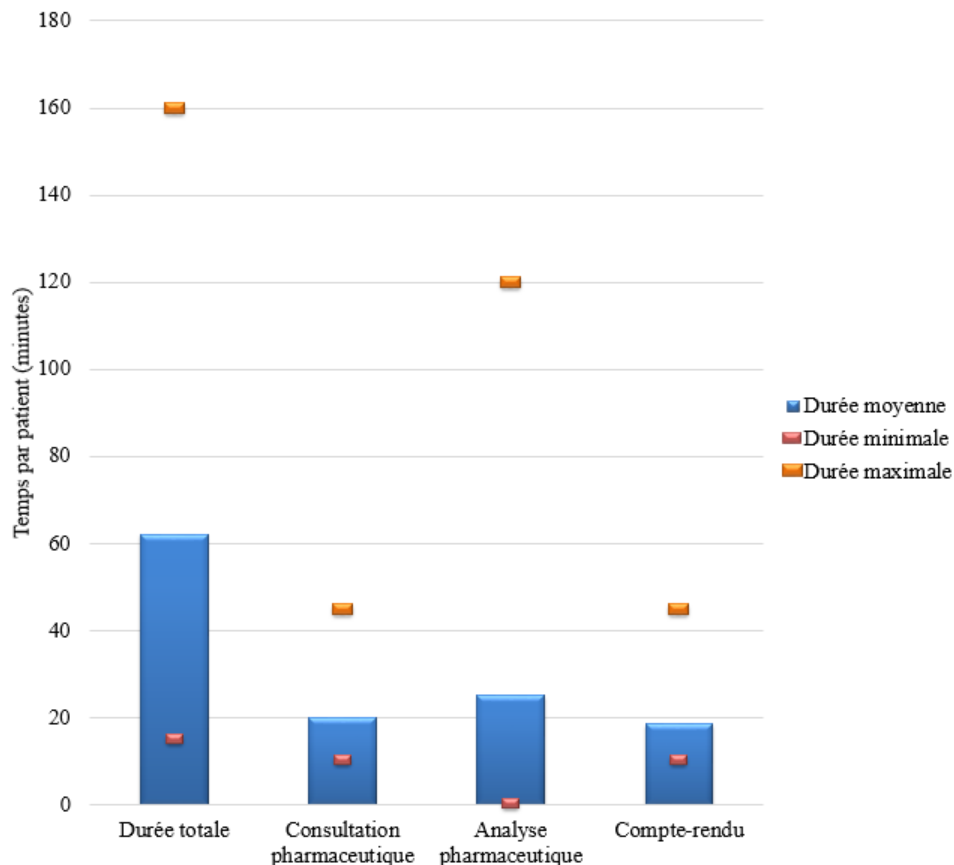
Figure 36 : *Durée de l'analyse pharmaceutique en fonction du nombre de MAC prises par le patient*



Enfin, le temps nécessaire à la rédaction du compte rendu et à la coordination avec la ville varie de 10 à 45 minutes, avec une moyenne de 18,5 minutes.

Le résumé du temps moyen par phase ainsi que des durées maximales et minimales pour chacune d'entre elles, est présenté dans la figure 37.

Figure 37 : *Temps moyen, minimal et maximal passés par patient par le pharmacien à l'initiation d'une chimiothérapie orale*



5) Données relatives au télésuivi

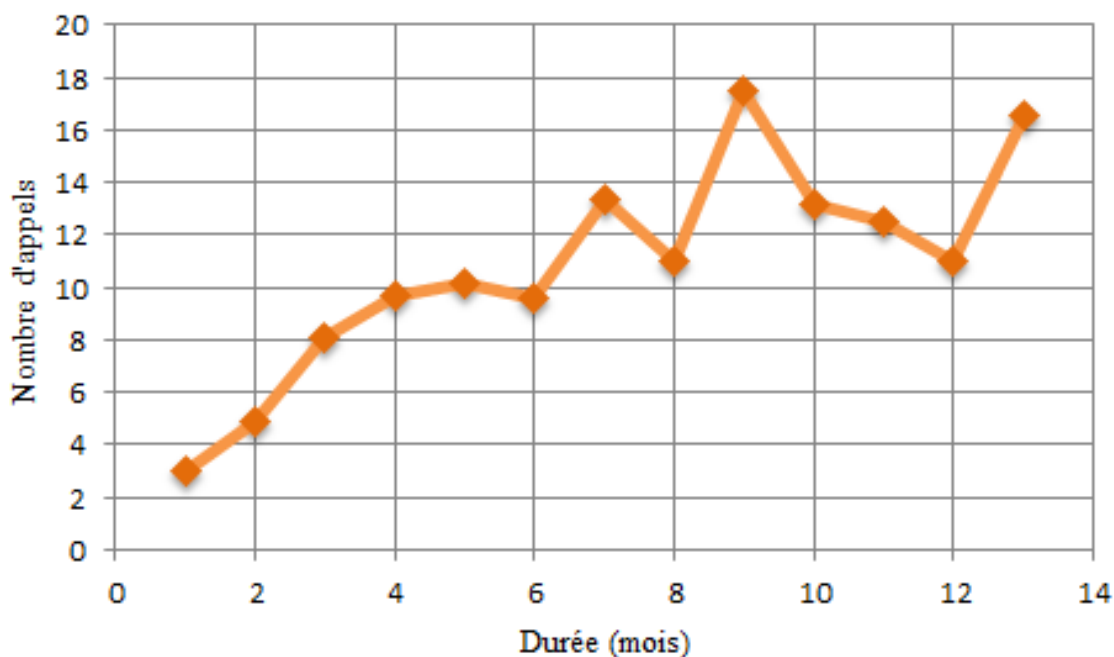
Les données du télésuivi effectué par les IDE suivant le calendrier prédéfini ont été relevées et analysées uniquement pour les 87 patients vus lors de la 1^{ère} période d'ouverture de l'unité HLM, du 1^{er} juillet au 31 décembre 2018. En effet, le recul était insuffisant pour analyser le télésuivi des patients rencontrés à partir du 1^{er} mai 2019. Les données analysées sont les suivantes : durée du télésuivi et nombre d'appels, réponse du patient lui-même ou d'un tiers, autonomie dans la prise médicamenteuse, conformité de la prise au schéma thérapeutique, prise de nouveaux médicaments au cours du traitement par chimiothérapie orale et information à l'oncologue ou l'hématologue le cas échéant.

a. *Durée du télésuivi et nombre d'appels*

La durée moyenne du télésuivi de ces patients est de 4,6 mois, allant de 1 semaine à plus d'un an, et le nombre moyen d'appels téléphoniques reçus par les patients pendant cette période est de 9,7, allant de 2 à 28 suivant les patients.

Ce chiffre inclut les appels prévus initialement à la consultation de primo-prescription en fonction du patient et de la molécule initiée, ainsi que les appels non prévus, rajoutés en fonction des besoins des patients. La figure 38 représente le nombre moyen d'appels téléphoniques reçus par patient en fonction de la durée du télésuivi.

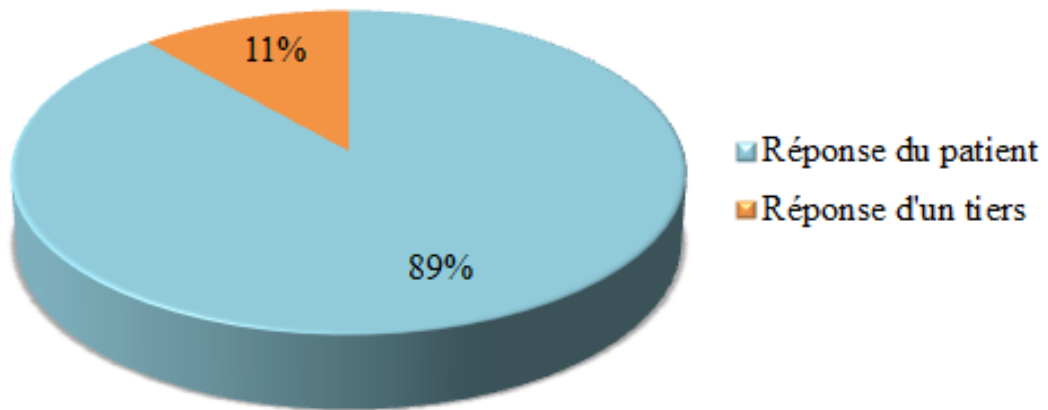
Figure 38 : Nombre d'appels en fonction de la durée du télésuivi des patients de l'unité HLM entre le 1^{er} juillet et le 31 décembre 2018



b. Réponse du patient

Dans cette cohorte, 88,5% (77 sur 87) des patients ont répondu eux-mêmes aux appels des IDE lors du télésuivi. Dans les autres cas, le conjoint, les enfants ou l'IDE du patient ont répondu aux appels de télésuivi.

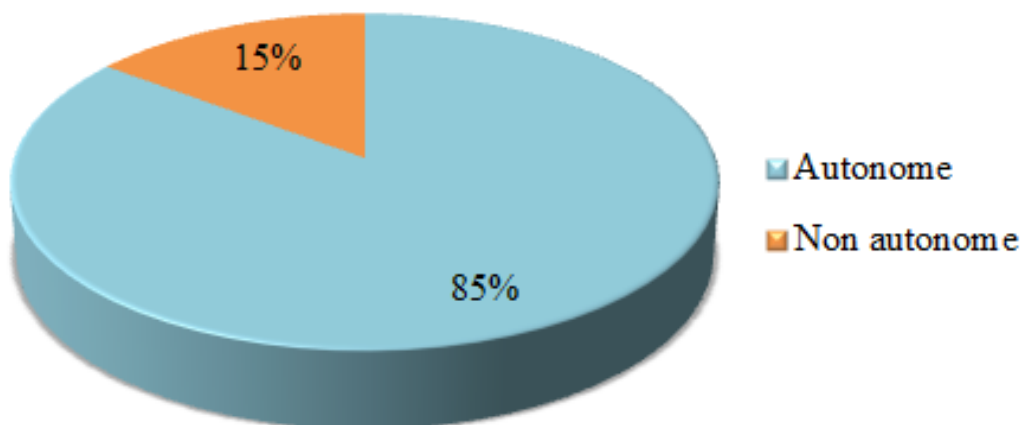
Figure 39 : Répartition de l'interlocuteur des appels de télésuivi HLM



c. Autonomie de la prise médicamenteuse

Seuls 17,2% (15 sur 87) des patients ont déclaré bénéficier d'aide pour la prise de leurs traitements.

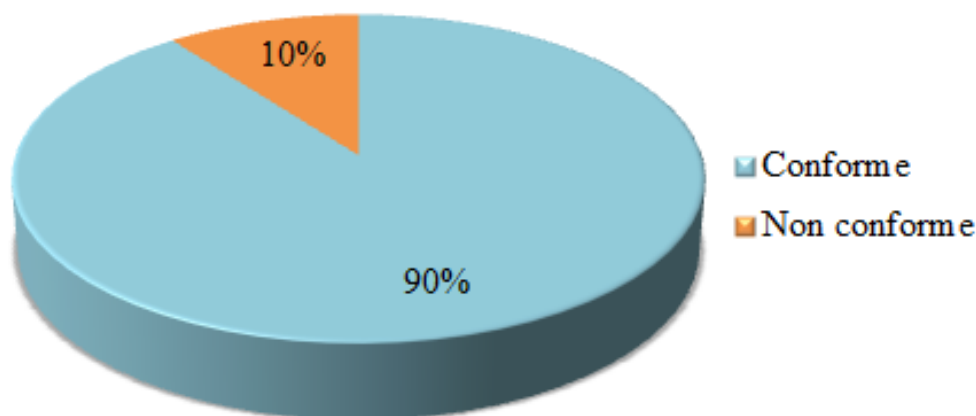
Figure 40 : Répartition de l'autonomie des patients dans leur prise médicamenteuse



d. Conformité du schéma thérapeutique

La grande majorité, soit 89,7% (78 sur 87) des patients déclarent prendre leur traitement conformément à ce qui leur a été recommandé. Même en cas de plan de prise complexe, par exemple avec un schéma séquentiel, la grande majorité déclare avoir compris les modalités d'administration. Ce chiffre ne traduit en rien l'observance médicamenteuse des patients.

Figure 41 : Répartition de la conformité de prise au schéma thérapeutique



e. Prise de nouveaux traitements

Au cours du télésuivi, 10,3% (9 sur 87) des patients ayant été rencontrés par le pharmacien lors de l'initiation de la chimiothérapie orale ont pris un nouveau traitement, dont seulement un tiers en a informé son oncologue. Les traitements initiés au cours de cette période sont très divers, les plus retrouvés étant les antibiotiques et les antalgiques (chacun représentant 2 des 9 médicaments, soit 22,2% des traitements initiés).

IV. Discussion

1) Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique, les résultats sont donc essentiellement représentatifs du travail d'une équipe et des données des patients inclus dans l'unité HLM de l'IPC au cours de cette période. Les patients de la cohorte sont inclus principalement sur demande de leur oncologue ou hématologue car ils sont estimés fragiles et donc ayant besoin d'une consultation pharmaceutique, et non sur des données factuelles telles que l'âge, la pathologie ou encore les comorbidités. Cela constitue un biais de sélection de la population. Cependant, 148 patients sont inclus, ce qui permet de mettre en évidence certaines tendances en ce qui concerne, entre autres, l'intérêt de l'implication d'un pharmacien dans la primo-prescription de chimiothérapie orale.

Les patients pour lesquels la chimiothérapie orale initiée est une molécule rétrocédable ont été exclus de cette étude bien qu'une analyse d'interactions médicamenteuses ainsi que les informations nécessaires leur soient transmises lors de la dispensation. Il pourrait être utile de transmettre tout de même aux pharmaciens d'officine un compte-rendu « allégé », afin de leur permettre d'avoir une vue d'ensemble sur les traitements des patients et de pouvoir leur apporter des réponses adaptées en cas de questions.

Les données caractéristiques des patients (âge, score G8, autonomie dans la prise médicamenteuse...) sont relevées uniquement à l'initiation des traitements mais n'ont pas été réévaluées par les pharmaciens au cours du suivi. La plupart des autres centres ayant mis en place des consultations pharmaceutiques lors de l'initiation de chimiothérapies orales, tels que le Centre Hospitalier de Brive-la-Gaillarde(75), ne réalisent pas de consultations pharmaceutiques au cours du suivi du traitement. En revanche, les Hospices Civiles de Lyon prévoient des entretiens réalisés par un pharmacien ou un IDE dans les suites immédiates de chaque consultation avec le cancérologue pour les patients à risque bénéficiant du suivi Oncoral(45).

Il serait intéressant de réévaluer les données caractéristiques des patients au cours du suivi, et d'actualiser l'analyse d'interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie orale à toutes modifications du traitement de fond ou toxicité inattendue.

Actuellement, ce suivi n'est pas systématique mais des réévaluations peuvent être effectuées sur demande de l'oncologue ou de l'hématologue.

Concernant l'analyse d'interactions médicamenteuses, de nombreuses bases de données sont disponibles. L'utilisation d'une seule base de données permet la détection de 70 à 95% des interactions(132).

Différentes bases de données complémentaires sont donc utilisées simultanément à l'IPC afin d'être le plus exhaustif possible : Thériaque®, Vidal®, Drugs®, ainsi que les fiches Oncolien® réalisées par la SFPO et le logiciel DDI Predictor®. Le site Thériaque® a été sélectionné car des données épidémiologiques telles que l'âge, le sexe, les comorbidités (Insuffisance rénale, insuffisance hépatique...), ou encore les allergies, peuvent être pris en compte lors de l'analyse, ce qui n'est pas le cas de toutes les bases de données. Il est cependant moins utilisé que le Vidal®, choisi car des alternatives thérapeutiques sont proposées lorsqu'une IM est détectée. Le logiciel Drugs Interaction Checker®, est également utilisé à l'IPC car celui-ci propose systématiquement une conduite à tenir lorsqu'une IM est retrouvée, adaptée suivant qu'elle soit à destination du grand public ou des professionnels de santé. Les fiches Oncolien® de la SFPO sont également utiles car elles fournissent des informations précises sur les chimiothérapies orales, avec également une partie sur les interactions, y compris avec les MAC. Enfin, le site DDI Predictor® est utilisé pour l'analyse d'interactions pharmacocinétiques, et ce dernier détaille également la puissance de l'interaction mise en évidence.

Pour l'analyse des interactions avec la phytothérapie, les sites internet Hedrine® et About Herbs® de MSKCC, ainsi qu'une base de données interne à l'IPC sont utilisés afin d'être le plus exhaustif possible sur les interactions. En l'absence de données retrouvées sur ces différentes sources, une recherche sur PubMed vient compléter l'analyse. En effet, la multiplicité des MAC disponibles rend difficile l'existence d'une base de données unique, exhaustive et mise à jour régulièrement.

Si aucune information n'est retrouvée malgré ces sources, par mesure de précautions, le pharmacien recommande d'arrêter les MAC. Il pourrait être intéressant de détailler l'analyse d'interactions concernant la phytothérapie pour savoir quelle partie de la plante est incriminée dans l'interaction médicamenteuse, ou à quelle concentration celle-ci interagit. Actuellement, le principe de précaution est utilisé en recommandant l'arrêt global de la consommation d'une phytothérapie, quelle que soit la partie de la plante incriminée dans l'interaction ou sa concentration.

2) Résultats

a. Données épidémiologiques

La moyenne d'âge de 67,6 ans de cette cohorte de 148 patients est légèrement plus élevée que celle observée dans les études du même type retrouvées dans la littérature, qui est de 56 ans (2,5,26,111). L'âge moyen de notre cohorte est cependant comparable à celui des cohortes de patients de Ribed et al(5). et de Walter et al (111), qui sont respectivement de 68,5 et de 67 ans. De plus, contrairement aux sex-ratios retrouvés dans la littérature allant de 0,9(111) à 1,7(5) suivant les études, le sex-ratio obtenu dans la population étudiée est de 0,44 (103 femmes et 45 hommes). Cela peut être expliqué du fait du nombre élevé de demandes de consultation pharmaceutique émanant d'oncologues suivants des patientes traitées pour un cancer du sein à l'IPC.

Concernant l'autonomie des patients dans leur prise médicamenteuse, Streicher et al. (26) décrivent 76% de patients autonomes, tandis que 88,5% des patients de notre cohorte semblent autonomes lors de la consultation pharmaceutique. Cependant, cette différence doit être à nuancer car l'autonomie des patients est évaluée de manière subjective par le pharmacien au cours de la consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale, et elle n'est pas réévaluée lors du suivi de ces patients.

Près de 63% des patients de la cohorte ont des comorbidités ajoutées au diagnostic de leur cancer, dont 57,2% touchant la sphère cardio-vasculaire et 12,3% les maladies endocriniennes. Peu d'études détaillent les comorbidités des patients inclus. L'étude de Lopez-Martin et al. (56) ne précise pas le taux général de patients atteints de comorbidités mais les patients de cette cohorte ont un taux comparable aux patients de notre cohorte en ce qui concerne le diabète (13,3%) et les maladies cardiovasculaires (53,1% de patients hypertendus et 19,0% de patients atteints de maladie cardiaque).

Le nombre moyen de médicaments des patients étudiés est comparable à celui obtenu dans la littérature (4,8 versus 4,6 médicaments/patient(56)). Cependant, seuls 11,6% des patients de notre cohorte sont traités par un IPP, contre 44,6% dans une autre étude(36).

De plus, les patients inclus dans notre étude sont dans la moyenne en consommant pour 39,2% d'entre eux au moins une phytothérapie ou autres MAC, car ce taux varie de 28 et 60%(31,104) suivant les publications.

b. Données oncologiques

La grande majorité (88,5%) des patients inclus dans notre étude sont traités pour un cancer du sein. Ce taux est largement supérieur aux taux obtenus dans les autres études, variant de 13,8 à 23,3% (26,36,56). Le cancer du poumon est très étudié dans la littérature, représentant en moyenne plus de 20% des patients traités(26,56), tandis qu'aucun patient de notre cohorte n'est suivi pour un tel cancer. Les patients atteints de cancers de la prostate et du tube digestif sont également très représentés dans la littérature (20% et 17,8% respectivement(26)), ce qui est également le cas dans notre étude (12,2% et 8,8%).

La différence obtenue dans la répartition des cancers étudiés dans notre cohorte et dans la littérature est principalement expliquée par le fait que peu de pneumologues font partie des médecins à l'initiative du projet HLM, et à contrario, les oncologues traitant les cancers du sein sont très impliqués dans cette unité. Ainsi, il y a un biais dans la sélection des patients de l'unité HLM, et donc de notre étude.

De plus, les patients inclus dans notre étude l'ont été suivant la volonté des médecins. Ces derniers demandent une consultation tripartite de primo-prescription pour les patients qu'ils jugent les plus fragiles, ou pour lesquels un suivi des effets indésirables pourrait être bénéfique et réalisable par téléphone. En effet, certains effets indésirables tels que les toxicités hématologiques particulièrement retrouvées sous Palbociclib, sont plus facilement gérables en télésuivi car celles-ci apparaissent sur les bilans biologiques des patients, contrairement aux toxicités cutanées par exemple dont la symptomatologie peut nécessiter une consultation.

Une sensibilisation plus large de tous les cancérologues pourrait tout de même être utile afin de pouvoir étendre les consultations tripartites de primo-consultation à tous les patients à risque.

Concernant les molécules de chimiothérapie orale initiées dans l'unité HLM au cours de la période d'étude, le Palbociclib et la Capécitabine ont été très majoritairement prescrits (44,6% et 18,9% respectivement), du fait du choix des molécules disponibles au moment de l'essor des chimiothérapies orales. Ces deux molécules sont également très représentées dans la littérature (10% et 14,4% respectivement(26)). L'Abiratérone est la 3^{ème} molécule la plus prescrite dans notre cohorte (6,8%). Cette dernière est également très retrouvée dans la littérature (14,4%)(26).

c. Données relatives à l'analyse pharmaceutique

Lors de la consultation pharmaceutique de primo-prescription, le patient est questionné sur la compréhension du plan d'administration de la molécule initiée et une nouvelle présentation lui est proposée. En revanche, il n'existe pas encore à l'IPC de programmes d'éducation thérapeutique validés par l'ARS, ce qui pourrait être intéressant à développer par la suite.

Le taux d'interventions pharmaceutiques effectuées dans la littérature varie suivant les études de 23% des patients(36) à 154 pour 48 patients (111). Dans notre étude, le nombre d'IP détectées est dans cet intervalle. En effet, 126 IM ont été retrouvées chez 48,6% des patients inclus (72 sur 148).

Conformément à la littérature, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée dans la cohorte entre le nombre d'IM et l'âge, le sexe, le numéro de ligne de traitement, l'autonomie des patients dans leur prise de traitement, la présence d'antécédent iatrogène pendant les cures précédentes, le diabète ou l'IR.

Cependant, un nombre élevé de médicaments, notamment à partir de 6 comédications, et la présence de comorbidités sont des facteurs de risque d'avoir une IM dans notre cohorte, tel que cela est également décrit dans la littérature ($p=0,001$)(5).

Une comédication par un IPP ou un anticoagulant oral augmente également le risque d'IM. Cela est décrit dans la publication de Lopez-Martin et al(56), qui rapporte des interventions pharmaceutiques chez 47% des patients traités par IPP ou médicament gastro-intestinal et chez 19% des patients sous anticoagulants oraux. Dans notre cohorte, la même tendance est relevée, même si le nombre d'IM retrouvé chez ces patients est plus important. En effet, des IP ont été réalisées chez 76,2% des 21 patients sous anticoagulants oraux et 69,6% des 46 patients sous IPP.

Le taux d'IP concernant la phytothérapie de notre étude est similaire au taux retrouvé dans la publication de Streicher et al(26) (IP réalisées chez 58,6% des patients de notre cohorte versus 60% dans la publication) et plus élevé que celui retrouvé dans l'article de Walter et al(111), qui est de 23%.

L'Ibrutinib et le Palbociclib sont les deux molécules pour lesquelles le plus d'interactions avec la phytothérapie ont été retrouvées tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour les patients initiés sous ces molécules par rapport à la cohorte générale, en ce qui concerne le nombre moyen de phytothérapie ($p=0,506$) ou l'âge ($p=0,667$).

L'augmentation du nombre d'interactions avec la phytothérapie détectés avec le Palbociclib et l'Ibrutinib peut être liée au fait que ces deux molécules sont des substrats majeurs des cytochromes P450 3A4/5. Or de nombreuses phytothérapies prises par les patients de la cohorte, notamment le curcuma et la menthe, interagissent via ces cytochromes.

Dans notre cohorte, la surveillance renforcée a été l'intervention pharmaceutique la plus réalisée (54,4% des IP), or ce taux est plus élevé que dans la littérature (de 5,5% (35) à 12,5% (36)). Seuls 2,0% des IP de notre étude concerne une modification de dose, ce qui est inférieur au pourcentage retrouvé dans les autres publications (de 12,5%(36) à 51,8%(35)).

En effet, les interventions pharmaceutiques concernent majoritairement des interactions avec les anticancéreux, or les oncologues modifient rarement le traitement habituel des patients.

En revanche, le taux de surveillance renforcée plus élevée permet au médecin traitant ou au spécialiste du patient d'être plus vigilant et d'agir en cas de déséquilibre d'un traitement.

Des modifications de prise ont été recommandées dans 23,8% des cas, ce qui est plus semblable aux autres études (de 9,4% (35) à 18,7%(36)). De plus, 19,7% des IP réalisées dans notre étude ont abouti à des recommandations d'arrêt ou de substitution de traitement ou de phytothérapie. Ce taux est dans la moyenne de celui retrouvé dans la littérature (de 5,9%(35) à 31,2%(36)).

Quatre-vingt à 100% des interventions pharmaceutiques concernant la phytothérapie ont recommandé un arrêt, car les MAC en particulier la phytothérapie, interagissent notamment via les cytochromes P450, fortement avec les chimiothérapies orales. Le rapport bénéfice/risque de ces MAC n'est donc plus positif dans ce cas. Un autre problème concernant les MAC est la sous déclaration importante de leur utilisation aux médecins et aux pharmaciens de la part des patients, ce qui augmente l'impact potentiel de ces médecines sur les chimiothérapies orales.

Dans notre démarche, le pharmacien est appelé dès qu'un patient est présent et disponible pour la consultation pharmaceutique de primo-prescription et se rend immédiatement à l'unité HLM, contrairement à une autre étude, dans lequel le délai moyen entre la programmation et la réalisation de la consultation pharmaceutique est de 11,7 jours(36). Cette organisation nécessite qu'un pharmacien soit disponible en permanence pour effectuer les consultations de primo-prescription, ce qui demande une adaptabilité importante de son emploi du temps. En revanche, cela évite aux patients des trajets et une perte de temps, en leur permettant de rencontrer tour à tour le même jour l'oncologue ou l'hématologue, l'IDE expert et le pharmacien.

De plus, cette consultation pharmaceutique le même jour que la consultation avec le médecin et l'IDE expert évite certains coûts pour les patients. En effet, le coût d'une consultation pharmaceutique ou d'une rétrocession, ainsi que des transports pour y accéder n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

Dans cette même étude, le délai moyen entre la consultation pharmaceutique et l'envoi du compte-rendu est de 4,2 jours, tandis qu'à l'IPC, l'oncologue du patient est averti immédiatement en cas d'IM majeure, et le compte-rendu est envoyé sous 48h en cas d'IM mineure ou modérée à l'oncologue et au pharmacien de ville. Cette plus grande rapidité dans la communication des résultats de l'analyse pharmaceutique permet aux médecins et aux patients d'adapter leurs traitements ou la prise de MAC avant même de débiter le traitement par chimiothérapie orale. Cela permet également aux pharmaciens d'officine de connaître la conduite à tenir face aux patients, notamment en sachant les principaux conseils à donner ou en leur permettant d'anticiper les commandes.

Enfin, le temps globale de la démarche est semblable entre les deux études (66 minutes pour Babin et al, versus 62,9 minutes), mais la répartition temps de la consultation/temps hors consultation est différente (32/34 pour Babin et al, versus 19,6/43,3 dans notre étude).

L'utilisation de plusieurs MAC et notamment de plusieurs phytothérapies différentes augmente le temps nécessaire à l'analyse pharmaceutique, ce qui n'est pas retrouvé avec le nombre croissant de médicaments habituels.

En effet, la consultation de plusieurs bases de données est nécessaire pour retrouver les informations sur les MAC, allongeant la durée de l'analyse, tandis que les bases de données sur les médicaments sont généralement plus exhaustives. Une base interne à l'IPC, sous forme d'un tableau Excel, est actuellement en création afin de diminuer les redondances de recherche et de gagner du temps. Une réflexion sur une base plus exhaustive des interactions entre la phytothérapie et les chimiothérapies orales, notamment en mutualisant les bases de données internes existantes dans différents centres, permettrait d'alléger ce travail.

d. Lien ville-hôpital

Le dossier pharmaceutique est présent chez 55,2% des patients, or celui-ci est une aide précieuse pour l'analyse pharmaceutique et plus particulièrement pour la conciliation médicamenteuse en permettant d'être plus exhaustif sur les traitements dispensés aux patients. Une sensibilisation sur l'intérêt du DP auprès des patients mais également auprès des professionnels de santé tels que les pharmaciens d'officine, serait bénéfique.

Le compte-rendu de la consultation pharmaceutique de primo-prescription ainsi que certaines informations sur les molécules initiées sont transmis aux pharmaciens de ville, acteurs de premier recours des patients traités à domicile. Le relais par les professionnels de santé de proximité, tels que le pharmacien d'officine, le médecin traitant ou encore les IDE des patients est fondamental car ces derniers sont en première ligne pour aider les patients à gérer leur traitement ainsi que les toxicités qui peuvent en découler. De ce fait, dans un futur proche, il serait intéressant de transmettre également le compte-rendu de consultation pharmaceutique aux médecins traitants et spécialistes des patients, ainsi qu'aux IDE libéraux.

e. Données relatives au télésuivi

La très grande majorité (89,7%) des patients de la cohorte déclarent prendre leur traitement conformément au schéma thérapeutique qui leur a été recommandé. Ce chiffre très élevé révèle que la grande majorité des patients semblent bien comprendre les schémas thérapeutiques, même complexes. Ce chiffre ne traduit pas l'observance des patients, il s'agit d'une auto-déclaration des patients, et non d'une mesure objective d'observance. En effet, plusieurs études décrivent une sous déclaration importante des oublis de prise de la part des patients(73).

Il semble donc utile d'avoir un outil d'évaluation objectif pour permettre un suivi ainsi qu'une aide adaptée aux patients en ayant besoin. Il serait également intéressant de pouvoir comparer ce taux à un groupe de patients contrôle, non suivis par l'unité HLM, afin de savoir si le suivi proposé par cette unité permet d'améliorer l'observance des patients.

Au cours du télésuivi, en terme de ressenti, seul le sentiment d'angoisse a été étudié dans notre travail et il est retrouvé chez 6,9% des patients, ce qui est inférieur au taux décrit par Zhou et al (61) qui rapportent 30% de patients souffrant d'anxiété, de dépression ou de peur pendant la période de chimiothérapie. Cette différence de taux peut être expliquée par le fait que les patients peuvent se sentir rassurés par le suivi rapproché proposé par l'unité, ainsi que par une moindre présence à l'hôpital induite par la prise orale de ces molécules et le suivi effectué par téléphone.

Il serait intéressant, dans une prochaine étude, d'avoir un retour des patients de l'unité HLM ainsi que d'un groupe de patients témoins n'ayant pas bénéficié de la consultation tripartite de primo-prescription, afin de savoir si celle-ci les a aidés à mieux supporter la chimiothérapie orale.

3) Intérêts et difficultés rencontrées

a. Intérêts

La mise en place de consultations pluridisciplinaires et notamment pharmaceutiques lors de la primo-prescription de chimiothérapie orale permet d'améliorer la prise en charge des patients.

En effet, ces consultations permettent de sécuriser le circuit des chimiothérapies orales prises au domicile, en évaluant les connaissances des patients et/ou des aidants sur leurs traitements afin de leur fournir une information adaptée et de s'assurer de la compréhension de plans de soins parfois complexes. Ceci a pour but d'obtenir une meilleure adhésion des patients à leur prise en charge, d'améliorer l'observance médicamenteuse, de réduire les ruptures de soins et d'éviter des hospitalisations. De plus, lors des consultations pluridisciplinaires, les professionnels de santé donnent aux patients les moyens d'identifier, de prévenir et de limiter les effets indésirables, ainsi que de connaître la conduite à tenir en cas d'effet indésirable grave. Tout cela concourt à réduire les coûts en vie réelle et à améliorer la prise en charge du patient(122).

Le pharmacien a également un rôle majeur dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse en réalisant une analyse pharmaceutique, intégrant les médicaments habituels, mais aussi la phytothérapie, les compléments alimentaires, ainsi que les autres médecines alternatives et complémentaires consommés par les patients.

En outre, la coordination ville-hôpital est renforcée, notamment par la présence du dossier pharmaceutique ouvert chez 55,2% des patients de la cohorte, et par la transmission des informations entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine en ce qui concerne le compte-rendu de la consultation pharmaceutique de primo-prescription, ce qui permet de sécuriser le circuit des chimiothérapies orales. De plus, la transmission de documents validés concernant les chimiothérapies orales permet aux pharmaciens d'officine d'avoir des outils d'aide à la dispensation et de pouvoir répondre aux éventuelles questions des patients.

b. Difficultés rencontrées

Tous les patients qui ont une initiation de traitement par chimiothérapie orale ne bénéficient pas de l'unité HLM, et tous les patients de l'unité HLM ne bénéficient pas des consultations tripartites. En effet, les patients de cette étude ont été inclus selon la volonté des médecins, et non sur des critères factuels tels que l'âge, le score G8, la polymédication ou encore la présence de comorbidités. En revanche, une nette augmentation des inclusions HLM est observée et de plus en plus de médecins demandent à la pharmacie une analyse d'interactions, sans nécessairement inclure le patient dans l'unité HLM s'ils ne souhaitent pas un tel suivi.

Une sensibilisation de l'équipe médicale sur l'intérêt de l'implication du pharmacien lors de la primo-prescription de chimiothérapie orale serait utile afin d'élargir encore le nombre de patients suivis et de proposer à tous le même suivi.

Les oncologues et hématologues concernés ont répondu à l'intervention pharmaceutique dans seulement 38,7% des cas. Actuellement, les interventions pharmaceutiques sont souvent implémentées dans les comptes rendus des patients, mais un accusé de réception serait souhaitable même en cas d'accord de l'IP.

Ces consultations sont des demandes ponctuelles, et il n'y a pas de consultations de suivi ou encore de réévaluation des problèmes iatrogènes détectés, excepté à la demande en cas de modification du traitement habituel ou d'apparition de toxicité inattendue. Des consultations de suivi seraient intéressantes à mettre en place si les conditions matérielles le permettent.

Le suivi de l'observance n'a pas été possible dans cette étude par d'autres méthodes que l'auto-déclaration du patient lors des appels téléphoniques de suivi, car il est très difficile d'avoir un score validé et mis à disposition des officines et des PUI à titre gracieux.

Concernant le lien ville-hôpital, la principale difficulté rencontrée a été le peu de possibilités de communication pour la transmission des informations concernant les patients et leurs chimiothérapies. En effet, le téléphone, la voie postale, le fax ou l'e-mail sont des modes de communication trop longs, peu sécurisés, peu pratiques ou peu utilisés. En outre, les messageries sécurisées sont peu consultées et parfois non disponibles dans les pharmacies d'officine. Selon les informations données par l'ARS Provence-Alpes Côte d'Azur, le taux d'équipement de messagerie sécurisée (MSSanté) en février 2020, au niveau national est de 75,2%. Le détail par département du taux d'équipement en messagerie sécurisée est présenté dans le tableau 13.

Tableau 13 : Répartition du taux d'équipement en messageries sécurisées (Bal MSSanté) dans les départements de Provence-Alpes-Côte d'Azur

Département	Nombre d'officines	Nombre de messageries sécurisées	Pourcentage d'officines équipées de messageries sécurisées
Alpes-de-Haute-Provence	60	54	90,0%
Hautes-Alpes	55	39	70,9%
Alpes-Maritimes	451	355	78,7%
Bouches-du-Rhône	761	504	66,2%
Var	370	279	75,4%
Vaucluse	199	163	81,9%
Total	1896	1394	73,5%

Bien que les pharmaciens d'officine interrogés se disent très satisfaits de cette communication et des informations transmises, il y a eu peu de retour émanant des officines à propos de cette démarche.

Enfin, cette activité est très chronophage car plus d'une heure est nécessaire par patient de la consultation pharmaceutique de primo-prescription à l'envoi du compte-rendu, or cette activité n'est pas encore rémunérée. Le temps de consultation avec le patient et de communication avec l'officine est primordial et malheureusement incompressible. De plus, la multitude des phytothérapies prises par les patients et les bases de données existantes non exhaustives concernant ces dernières rallongent l'analyse pharmaceutique. L'enrichissement des bases de données existantes et leur mise à jour régulière serait d'une grande aide pour cela car le nombre important d'interactions engendrées par les MAC rend indispensable cette analyse.

Enfin, dans le but d'optimiser ce processus et de gagner du temps, un compte-rendu est pré-rempli avec certaines informations. Un formulaire est en cours de développement afin de faciliter la saisie des informations et de gagner du temps à la rédaction du compte rendu.

4) Coûts, financement (article 51)

Le financement d'une activité telle que la consultation tripartite proposée par l'unité Hors Les Murs de l'IPC lors d'une primo-prescription de chimiothérapie orale doit être réfléchi afin que ce dispositif soit pérenne. Les Hospices Civiles de Lyon ont réalisé une estimation financière pour le parcours ville-hôpital prévu dans l'unité Oncoral et cette estimation prévoit un montant de 790 à 970€ par patient la 1^{ère} année puis de 230 à 410€ par patient et par an à partir de la 2^{nde} année de traitement pour la totalité du suivi Oncoral Ville-hôpital. Ce forfait inclue le financement des acteurs hospitaliers, majoritaire la 1^{ère} année puis très réduit dès que le relais vers la ville a été assuré, ainsi que le financement des acteurs en ville (médecin traitant, pharmacien de ville, IDE à domicile...) (45). Aux Etats-Unis, l'Oncology care model prévoit quant à lui un forfait plus élevé (160\$ par mois et par patient(137)).

Les coûts engendrés par un tel suivi sont contrebalancés par les économies réalisées, notamment le prix des hospitalisations évitées pour toxicité médicamenteuse ou encore le prix des boites de médicaments achetées mais non consommées par défaut d'observance.

Pour expérimenter de telles activités, l'article 51, induit par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018, a pour projet le financement de nouvelles organisations de santé afin « d'améliorer le parcours des patients, l'efficience du système de santé, l'accès aux soins et la pertinence de la prescription de produits de santé »(138).

Ce financement est applicable par tout porteur de projet, sans restriction, que ce soit en ville ou dans les établissements hospitaliers ou médico-sociaux. Pour être éligible au financement prévu dans cet article, une expérimentation doit répondre à plusieurs de ces objectifs et une description du projet ainsi qu'une lettre d'intention doivent être déposées.

5) Perspectives : réinventer un nouveau circuit, optimiser la démarche

Actuellement, l'unité HLM de l'IPC connaît une forte expansion. En effet, au cours de cette étude, 148 patients ont bénéficié de la consultation tripartite de primo-prescription concernant 20 molécules de chimiothérapie orale en 10 mois, soit une moyenne de 14,8 patients par mois, tandis que sur les 4 premiers mois de l'année 2020, 182 patients initiés sous 42 molécules ont été inclus, soit une moyenne de 45,5 patients par mois. Cette très forte croissance entraîne la nécessité de prioriser les patients à risque.

Pour cela, les Hospices Civiles de Lyon ont développé un score de risque de développer un problème médicamenteux afin de sélectionner les patients devant bénéficier du parcours ONCORAL. Ce score doit être réévalué tous les 6 mois par le cancérologue. Il prend en compte différents items concernant le patient (âge ≥ 65 ans, fragilités et conditions psycho-sociales), le traitement (≥ 2 anticancéreux oraux, association avec une chimiothérapie injectable, polymédication ≥ 5 , ligne de traitement), la pathologie (tumeur rare) et les comorbidités potentielles (fonction rénale, ≥ 2 pathologies chroniques)(12,44).

Un tel score serait intéressant à développer à partir des résultats de cette étude, pour sélectionner les patients non plus selon la volonté des médecins, mais sur des critères factuels, tels que ceux développés dans le score de risque des HCL. Ce score pourrait être étendu aux patients ne bénéficiant pas de l'unité HLM car certains patients de cette unité ne présentent à priori aucun facteur de fragilité tandis que la consultation pharmaceutique pourrait être plus bénéfique à d'autres patients, non inclus dans cette unité, mais présentant des critères de fragilité. Cela permettrait de prioriser les patients pour lesquels la consultation pharmaceutique de primo-prescription serait la plus bénéfique.

Bien que l'âge ne soit pas un facteur statistiquement corrélé au nombre d'IM dans ce travail, celui-ci représente un facteur de fragilité connu, à prendre en compte lors d'une priorisation des patients. Ainsi, les patients de plus de 65 ans pourraient être prioritaires par rapport aux patients plus jeunes. De même, la présence de fragilités et de conditions psycho-sociales à risque est un facteur à prendre en compte dans cette hiérarchisation.

Concernant les traitements des patients, dans notre étude, le nombre d'interactions médicamenteuses détectées est statiquement corrélé au nombre de médicaments et MAC pris régulièrement par le patient. En effet, il est observé une augmentation du nombre d'interactions médicamenteuses à partir de 6 médicaments associés et de 3 médecines alternatives complémentaires consommées régulièrement. Cependant, dans la littérature, une augmentation du nombre d'interactions médicamenteuses apparaît dès 5 médicaments prescrits(89).

Une réévaluation du score pourra être effectuée en ce sens ultérieurement si besoin. Les classes de médicaments les plus incriminées dans les interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie sont les classes ATC A (voies digestives et métabolisme), C (système cardiovasculaire) et N (système nerveux). La prescription des médicaments de ces classes n'a pas été ajoutée dans le score car cela compliquerait ce-dernier, or aucune interaction statistiquement significative n'a été mise en évidence.

De même, la prescription d'un IPP ou d'un anticoagulant oral est statistiquement corrélée au nombre d'IM détectées. La prescription de ces deux classes de médicaments est donc un critère supplémentaire à prendre en compte dans le développement d'un tel score.

Enfin, la présence d'au moins deux comorbidités associées au diagnostic de cancer entraîne une nette augmentation du risque d'IM. Cela est également expliqué car la présence de comorbidités entraîne une augmentation du nombre de médicaments associés prescrits.




En revanche, il ne semble pas nécessaire de sélectionner les patients sur leur numéro de ligne de traitement, leur autonomie dans la prise médicamenteuse, la présence d'antécédents iatrogènes au cours des cures précédentes, ou encore le diabète ou l'IR, car aucune corrélation n'est retrouvée entre ces critères et le nombre d'IM détectées.

La figure 42 détaille une proposition de score de risque iatrogène regroupant ces différents critères, qui pourrait être utilisé pour sélectionner les patients éligibles à des consultations pharmaceutiques. Il serait utile de faire valider ce score par un groupe d'experts, et de le tester par la suite sur différentes populations de patients afin d'être sûr de son intérêt, de son exhaustivité et de pouvoir l'ajuster si besoin.

Figure 42 : Proposition d'un score de risque iatrogène à l'initiation d'une chimiothérapie orale

Prénom NOM du patient : Date de naissance du patient :	SCORE DE RISQUE IATROGENE A L'INITIATION D'UNE CHIMIOOTHERAPIE ORALE Médicament : Posologie : Pathologie :
---	--

PATIENT	Age	< 65 ans		≥ 65 ans	
	Fragilités et conditions psycho-sociales à risque	Non		Oui	
TRAITEMENT	Nombre de médicaments associés	0	1-5	≥ 6	
	Inhibiteur de la pompe à protons <i>(Oméprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabéprazole, Esoméprazole)</i>	0		≥ 1	
	Anticoagulant oral <i>(Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Warfarine, Flunidione...)</i>	0		≥ 1	
	Médecines alternatives et complémentaires <i>(Phytothérapie, complément alimentaire, thé/tisane...)</i>	0	1-2	≥ 3	
PATHOLOGIES	Comorbidités	0	1	≥ 2	

<u>Nombre de point :</u>  3  1  0	<u>Résultats :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Score = 0 : Consultation pharmaceutique non nécessaire • 1 ≤ Score ≤ 2 : Consultation pharmaceutique à discuter suivant les demandes des médecins/IDE/patients • Score ≥ 3 : Consultation pharmaceutique nécessaire
---	--

Il est donc intéressant de revoir le parcours dans son ensemble et de redéfinir le rôle de chaque professionnel de santé dans le suivi des patients initiés sous chimiothérapie orale, en gardant toujours la possibilité de réaliser des consultations ou des analyses pharmaceutiques de manière ponctuelle, à la demande des médecins, ou de rattraper des patients non vus à l'initiation en cas de toxicité inattendue.

Pour cela, deux des quatre centres de cancérologie les plus importants de la région Sud, l'Institut Sainte Catherine d'Avignon et l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille, ont pour projet de créer un circuit sécurisé de délivrance des chimiothérapies orales et de suivi des patients(139). Ce circuit est fondé sur le dépistage des patients à risque à partir de caractéristiques du patient (âge, comorbidités, polymédication, environnement au domicile) et de la chimiothérapie (toxicité, marge thérapeutique étroite, schéma de prise complexe). Une fois validé, le score de risque iatrogène proposé dans cette thèse pourra ainsi être utile. Suivant le niveau de risque, le parcours et le suivi du patient sera adapté, notamment en proposant des outils numériques tels que la solution numérique sécurisée de délivrance et de monitoring clinique en continu nommé Thess, développée dans le cadre de ce projet. De plus, à terme et pour les patients les plus à risque, le pilulier électronique pourra être proposé à l'IPC.

V. Conclusion

La lutte contre le cancer est un enjeu de santé publique et une priorité nationale. Des plans cancers ont ainsi été créés depuis 2003 en France dont le Plan Cancer 2014-2019, qui présente une réorganisation de l'offre de soins, un renforcement du lien ville-hôpital et une formation des professionnels médicaux et paramédicaux.

La constante augmentation du nombre de patients traités par anticancéreux oraux rend indispensable l'implication du pharmacien dans la prise en charge de ces patients. Le pharmacien permet d'optimiser la prise en charge des patients en les sensibilisant au bon usage de leur anticancéreux oral, de diminuer le risque iatrogène en détectant à l'initiation d'une chimiothérapie les interactions médicamenteuses ou avec la phytothérapie, et d'améliorer le lien entre la ville et l'hôpital en favorisant la transmission des informations entre tous les professionnels de santé en charge du patient (médecin oncologue/hématologue, médecin traitant/spécialiste, pharmacien d'officine, IDE...).

C'est dans ce contexte que l'unité Hors Les Murs a mis en place un parcours centré sur le patient à l'Institut Paoli Calmettes de Marseille, en faisant bénéficier les patients ayant une initiation de traitement sous chimiothérapie orale d'une consultation tripartite, associant le médecin oncologue ou hématologue, le pharmacien clinicien et l'infirmier expert. Dix mois après l'ouverture de l'unité HLM à Marseille, 148 patients ont bénéficié de cette consultation tripartite. Au total, l'implication du pharmacien lors de cette consultation a permis d'intercepter 126 interactions médicamenteuses chez 48,6% des patients de la cohorte et 124 interactions avec la phytothérapie chez 58,6% des 58 patients consommateurs de phytothérapie ou autres MAC. En revanche, cette activité étant très chronophage pour les pharmaciens hospitaliers et officinaux, le financement de cette activité doit être réfléchi afin de permettre son développement et sa pérennisation.

Afin d'étendre ces consultations pharmaceutiques et d'optimiser cette démarche, une priorisation des patients semble nécessaire. Un score de risque iatrogène à l'initiation d'une chimiothérapie orale pourrait être proposé prenant en compte différents critères corrélés au nombre d'interactions médicamenteuses détectées dans cette étude : patients âgés (≥ 65 ans), présence d'au moins 2 pathologies chroniques associées, polymédication (≥ 5 médicaments), prise régulière d'au moins 3 MAC, prise d'un IPP ou d'un anticoagulants oral. Une fois testé et validé, ce score de risque pourrait permettre l'adaptation de la prise en charge et du suivi des patients, notamment à l'aide d'outils numériques.

VI. Annexes

- Annexe 1** Fiche Oncolien de la SFPO : exemple du Palbociclib(140)
- Annexe 2** Recommandations de le SFPO : Consultation pharmaceutique à l'initiation de chimiothérapie orale
- Annexe 3** Fiche d'information donnée aux patients : exemple du Palbociclib
- Annexe 4** Fiche de recueil de données lors de l'entretien pharmaceutique
- Annexe 5** Bilan médicamenteux optimisé : exemple du Palbociclib
- Annexe 6** Détails des médecines alternatives et complémentaires consommées par les patients de la cohorte et des interactions de celles-ci avec la chimiothérapie orale et les soins de support initiés

Annexe 1 : Fiche Oncolien de la SFPO : exemple du Palbociclib

Fiche Oncolien / Palbociclib – IBRANCE®



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

Palbociclib – IBRANCE®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines (CDK4 et CDK6)	75 mg 100 mg 125 mg	

Indications AMM

- **cancer du sein localement avancé/métastatique** positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur HER-2 :

– en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
– en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie
Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH)

Posologie - Mode d'administration

Une prise par 24h, à heure fixe, au cours d'un repas	
J1 à J21, reprise à J29	

- Posologie : 125 mg x 1/jour
- En association au fulvestrant (500 mg en IM à J1, J15 et J29 le premier mois puis une fois par mois) ou un anti-aromatase.
- Adaptations de dose possibles de 100 mg x 1/jour à 75 mg x 1/jour en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli ou de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante ($t_{1/2}=28,8h$)
- Gélules à avaler entières avec un verre d'eau sans être ouvertes ni dissoutes ou écrasées
- Gélules à prendre à heure fixe, au cours d'un repas
- Conservation < 25°C à l'abri de l'humidité, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en pharmacie de ville.

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
HÉMATOLOGIQUE			
Neutropénie Leucopénie Anémie Thrombocytopénie	Très fréquent	1 à 4	La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Surveillance NFS régulière. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
INFECTIONS			
	Très fréquent	1 à 3	Mesures d'hygiène (contact avec des personnes malades à éviter, lavage des mains). Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C. Prescription d'une antibiothérapie en prophylaxie possible. Surveillance NFS régulière. Automédication par paracétamol à éviter.
GÉNÉRAL			
Fatigue	Très fréquent	1 à 4	Privilégier les activités indispensables et celle qui procurent un bien-être. Encourager une activité sportive adaptée et régulière.
GASTRO-INTESTINALE			
Nausées	Fréquent	1 à 3	Fragmenter les repas en plusieurs prises légères, privilégier les aliments liquides et froids et éviter les aliments gras, frits et épicés. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	Fréquent	1 à 3	Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. Prescription possible de bains de bouche (bicarbonate, antifongique) et de topiques anesthésiants
Diarrhées	Fréquent	1 à 3	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques
Vomissements	Fréquent	1 à 3	
Perte d'appétit	Fréquent	1 à 3	
CUTANÉE			

Eruption cutanée	Fréquent	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total
Alopécie non totale	Fréquent	1 à 2	
OCULAIRE			
Vision floue	Fréquent	1 à 2	
Modification de la sécrétion lacrymale	Fréquent	1 à 2	

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique important, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance modérée à sévère.
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale mineure, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance sévère.
- **Patients âgés** : aucune adaptation posologique

 <p>Bilan biologique Surveillance NFS, plaquettes, clairance de la créatinine fonction hépatique régulière</p>	 <p>Grossesse et allaitement Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement Allaitement contre-indiqué</p>
--	---

Métabolisme et transporteurs

Type	1A2	2A5	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	P-gp	BCRP	UGT1A1	UGT1A9	CNT1	ENT1	ENT2	OCT1	OCT2	MATE1	MATE2	CE	
substrat																						
inhibiteur																						
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant																					
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré																					

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE PALBOCICLIB

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques et de la Cmax du palbociclib (87% et 34% respectivement avec l'itraconazole) pouvant majorer les effets indésirables**

Médicaments	Conseils
Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine) Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. Autre: cimétidine	Conseil(s) : Association déconseillée

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques et de la Cmax du palbociclib (85% et 70% respectivement avec de la rifampicine) pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Médicaments	Conseils
Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres : efavirenz, bosentan, dexaméthasone	Conseil(s) : Association déconseillée

Avec les anti-acides : **Diminution de la Cmax du palbociclib (41% avec du rabéprazole) pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique. Pas d'effet cliniquement significatif si le palbociclib est administré au cours d'un repas**

Médicaments	Conseils
Anti-H2 : cimétidine, ranitidine IPP : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole Pansements gastro-intestinaux	Conseil(s) : Gélules de palbociclib à prendre au cours d'un repas

EFFETS DU PALBOCICLIB SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

Médicaments	Conseils
Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil AVK : warfarine, fluidione, acenocoumarol Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Analgésiques : fentanyl, buprénorphine, méthadone, morphiniques, tramadol Antidépresseurs : citalopram, imipraminiques, mirtazapine, Anxiolytiques : benzodiazépines, zolpidem, zopiclone Statines : sauf pravastatine Autres : clozapine, colchicine, cortisol, prasugrel, ticagrelor,	Conseil(s) : Adaptation possible de la posologie des médicaments associés.


Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

Inhibiteur du 3A : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Annexe 2 : Recommandations de le SFPO : Consultation pharmaceutique à l'initiation de chimiothérapie orale

 <p style="font-size: 8px;">SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE</p>	Prénom NOM du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIATION <i>(Nom médicament). Posologie :</i> Pathologie : Traitement débuté le :	Date :	
	Date de naissance du patient :		Pharmacien :	

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
1 min	Prise de contact		Se présenter au patient			
2 min	Présentation de la consultation pharmaceutique	Nous allons prendre 3/4 heure pour discuter ensemble de votre traitement. Le but de cet entretien est d'anticiper les difficultés que vous pourriez rencontrer avec votre traitement.				
		Cette consultation est réalisée en parallèle de votre consultation avec le médecin. Nous ne remplaçons pas le suivi médical.	Obtenir le consentement du patient			
10 min	Connaissance du patient et de sa pathologie	Racontez-moi comment s'est passée votre prise en charge jusqu'à aujourd'hui. Avez-vous rencontré des difficultés particulières ?	Evaluer les connaissances du patient sur sa maladie et son implication. Anticiper des problèmes liés à la thérapeutique.			
		Comment aviez-vous toléré les précédents traitements ? Comment avaient été pris en charge ces EI ? (patient /MT ou oncologue/non PEC)				
		Vous avez sûrement déjà entendu parler de chimiothérapie, qu'est-ce que ça vous évoque ? <i>(pour les patients n'ayant jamais eu de chimiothérapie)</i>				
		Etes-vous suivi pour d'autres problèmes de santé ?				
		Comment vous sentez-vous ? (fatigue, douleur, troubles digestifs....)				
10 min	Histoire pharmacothérapeutique	Que prenez-vous comme traitement chez vous ? Avez-vous des injections ? des médicaments inhalés ? des patchs ? des traitements par les plantes ? des tisanes ?	Evaluer les connaissances du patient sur ses traitements. Evaluer son autonomie pour la prise. Anticiper les problèmes liés à la thérapeutique			
		Votre traitement peut interagir avec certains aliments ou plantes. Consommez-vous certains aliments particulièrement ? jus de pamplemousse par exemple				
		Avez-vous d'autres médicaments que vous prenez occasionnellement, si besoin ? Par exemple en cas de douleur, de fièvre ou de maux de ventre.				
		Rencontrez-vous des difficultés avec ces traitements ?				
		Comment préparez-vous la prise des médicaments à domicile ? Avez-vous un pilulier ? Quelqu'un vous prépare les médicaments ? Avez-vous des difficultés pour avaler des comprimés ou des gélules ?				
		Vous n'avez pas d'allergie particulière (médicament, alimentation...)?				



Prénom NOM du patient :

Date de naissance du patient :

**CONSULTATION PHARMACEUTIQUE
INITIATION**

(Nom médicament). Posologie :

Pathologie : Traitement débuté le :

Date :

Pharmacien :

Signature :

Médecin référent :

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
10 min	Connaissance du traitement anticancéreux oral	Réexpliquez-moi avec vos mots ce que vous avez compris de votre consultation avec le médecin	Evaluer les connaissances du patient sur le traitement initié			
		Comment faut-il le prendre ? Combien de comprimés ? Tous les jours ? Pendant un repas ? Vous a-t-on expliqué la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ?				
		Le traitement n'est pas compatible avec certaines plantes ou aliments, savez-vous lesquels ?				
		L'oncologue vous a prescrit d'autres médicaments. Comment faut-il les prendre ?				
		L'oncologue vous a également parlé des effets indésirables du traitement. Qu'avez-vous compris ? Pouvez-vous me les expliquer ? Comment les prévenir ?				
		Avez-vous une appréhension à débiter le traitement ?	Evaluer sa confiance dans le traitement			
15 min	Intervention du pharmacien	Récupérer les coordonnées des professionnels de 1 ^{er} recours (médecin traitant, pharmacie etc)	Informer			
		Repréciser si besoin les modalités de prise en prenant en compte les habitudes du patient / ses autres traitements				
		Repréciser si besoin les principaux effets indésirables en prenant en compte le vécu du patient et ses connaissances				
		Repréciser si besoin les mesures de prévention des effets indésirables				
		S'assurer que le suivi du traitement est mis en place (bilan biologique, suivi de la tension, etc)				
		Réaliser si besoin les interventions pharmaceutiques auprès des autres professionnels de santé (oncologue/médecin traitant/infirmière, etc)				
5 min	Clôture de l'entretien	Avez-vous besoin d'informations complémentaires concernant votre traitement anticancéreux ?	Evaluer la compréhension des informations importantes. Faire reformuler.			
		Nous arrivons au terme de notre entretien, reprenons ensemble les informations importantes				
		Remettre un document écrit récapitulant l'entretien (par exemple une fiche médicament)				

Recommandations générales

● VACCINATIONS

Les vaccinations peuvent être possibles dans certains cas. Parlez-en à votre médecin.

● BILANS SANGUINS

Une surveillance du bilan sanguin sera effectuée régulièrement afin de suivre la tolérance et l'efficacité du traitement.

● HYGIENE DE VIE

Il est important de respecter une bonne hygiène de vie : si vous consommez du tabac, parlez-en à votre médecin, il pourra vous aider à arrêter.

● MEDICAMENTS ASSOCIES

Ne prenez pas de médicament, même délivré sans ordonnance sans en parler avec votre médecin.

Le pamplemousse doit être évité sous toutes ses formes (fruit, jus) ainsi que le Millepertuis ou herbe de la Saint Jean.

Informez votre médecin des traitements que vous prenez habituellement car certains peuvent interagir avec votre traitement (par exemple les antiacides utilisés en cas de brûlure d'estomac). Demandez conseil à votre pharmacien.

Certaines plantes ou tisanes peuvent interagir avec votre traitement, demander conseil à votre pharmacien

● AUTRES REMARQUES

En cas d'oubli de prise : ne pas prendre la dose oubliée, la dose suivante sera prise le lendemain à l'heure habituelle, sans doubler la dose. Noter l'oubli.

En cas de vomissement après la prise de Palbociclib : ne pas reprendre la dose. Attendre la prise suivante et ne pas doubler la dose.

Protocole PALBOCICLIB

Vous allez suivre un traitement par Palbociclib

Ce médicament sera pris par voie orale, pendant le repas, une fois par jour à heure fixe pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement (cycle complet = 28 jours).

Les gélules doivent être avalées entières (ne pas les ouvrir, les mâcher ou les broyer).



Ce document a été élaboré par le **groupe pharmacien du réseau Oncauvergne** et validé par le conseil scientifique. **Ce document d'information n'a aucune valeur contractuelle.** Malgré le soin apporté à la rédaction de ces fiches, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Le réseau Oncauvergne, réseau régional de cancérologie en Auvergne a pour mission de favoriser l'homogénéité de la prise en charge des cancers dans la région en mettant à disposition des professionnels de santé des outils concernant les bonnes pratiques, la communication et la formation. Il doit également mettre en œuvre des actions d'information à destination du public.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES EVENTUELS ?

Protocole **PALBOCICLIB**

FRÉQUENCE	PRÉVENTION	QUE FAIRE ?
<p>Fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles hématologiques, risque d'infection, fièvre. • Fatigue. • Nausées, vomissements, perte d'appétit. • Stomatite, mucite : aphtes, ulcérations dans la bouche. • Diarrhées. • Toxicité cutanée : Rougeur de la peau, sécheresse éruptions cutanées, acné, démangeaisons, assèchement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limiter les contacts avec les personnes malades ou enrhumées. Se laver souvent les mains. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits. • Anticiper les moments de fatigue et prévoir des moments de repos. Se fixer des priorités. • Manger lentement et fractionner les repas (manger des petites quantités mais plus souvent). Des antiémétiques pourront être prescrits par le médecin. • Se brosser régulièrement les dents avec une brosse à dents souple, éviter les dentifrices mentholés. Eviter les aliments trop chauds, épicés, irritants, l'alcool et le tabac. • Eviter les aliments épicés et frits. Limiter la consommation de caféine, lait, fruits, légumes crus, céréales. Privilégier les féculents, carottes, bananes... Prendre les médicaments anti-diarrhéiques prescrits par le médecin. • Utiliser un savon doux et une crème émolliente tous les jours. Eviter les expositions au soleil, utiliser un écran total. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre votre température régulièrement, contacter le médecin en cas de signes infectieux (fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux...). • En parler au médecin. • Si les vomissements ont lieu moins d'une heure après la prise du médicament antiémétique, (sauf Lyoc), renouveler la prise. Prévenir le médecin si les vomissements persistent. • Le médecin pourra vous prescrire des bains de bouche à base de bicarbonate. Si les ulcérations s'aggravent, prévenir le médecin qui pourra prescrire un traitement adapté. • Boire beaucoup d'eau (2L par jour). Si les diarrhées persistent plus de 48 h prévenir le médecin. • En parler au médecin.
<p>Moins fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vision floue, sécheresse oculaire, larmoiements. • Saignements de nez. • Troubles du goût. 		<ul style="list-style-type: none"> • En cas de vision floue, douleur oculaire, œil gonflé, larmoiements, sensibilité inhabituelle, alerter le médecin. • En parler au médecin. • En parler au médecin.

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



PATIENTS,

VOUS PRÉSENTEZ DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À VOS TRAITEMENTS ?

DÉCLAREZ LES ! N'ATTENDEZ PAS !



Quoi ?

Vous vous sentez fatigué, vous avez du mal à vous nourrir, une perte du goût, des éruptions cutanées, des fourmillements dans les mains ou les pieds, une perte d'énergie, un moral à zéro... ou d'autres symptômes ?

Comment ?

Adressez-vous aux infirmiers référents, 3^{ème} étage d'IPC2, ou contactez-les par téléphone :
Séverine BOULANT, Éric CINI : 04 91 22 36 41

ENSEMBLE, CONTRIBUONS À AMÉLIORER LA CONNAISSANCE
DES EFFETS INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS EN CANCÉROLOGIE



DÉCLARER EN LIGNE À L'ANSM :

[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-Indesirable/Comment-declarer-un-effet-Indesirable/Declarer-un-effet-Indesirable-mode-d-emploi/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-Indesirable/Comment-declarer-un-effet-Indesirable/Declarer-un-effet-Indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0)



BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DES MÉDICAMENTS

www.ansm.sante.fr

Plus d'informations sur notre site :
www.institutpaolicalmettes.fr



INSTITUT PAOLI-CALMETTES
Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur

INFORMATION PATIENT

MON TRAITEMENT ANTI-CANCÉREUX PAR PALBOCICLIB

COMMENT LIRE MA PRISE DE SANG

N°1631 - Direction de la communication - Institut Paoli-Calmettes - 11/2018

HEMATOLOGIE			
		BECKMAN COULTER - DxH 801, LH 500	Valeurs de référence
NUMERATION GLOBULAIRE			
Hématies (Impédancemétrie)	4,77	Tera/L Millions/mm ³	4,30 à 5,80 4,30 à 5,80
Hémoglobine (Spectrophotométrie)	13,0	g/dL	13,4 à 16,7
Hématocrite	41,4	%	39,2 à 48,6
Volume globulaire moyen (Impédancemétrie)	86,7	fL	78,0 à 97,0
Taux globulaire moyen	27,3	pg	26,3 à 32,8
Concentration glob. moyenne	31,4	g/dL	32,4 à 36,3
Indice Distribution GR	15,7	%	12,1 à 16,2
Leucocytes (Impédancemétrie et Optique)	7,3	Giga/L /mm ³	4,0 à 11,0 4 000 à 11 000
FORMULE LEUCOCYTAIRE (Cytométrie de flux)			
Polynucléaires neutrophiles	64,6	%	4,72 Giga/L 1,80 à 6,60
			4716 /mm ³ 1 800 à 6 600
Polynucléaires éosinophiles	2,2	%	0,16 Giga/L inf. à 0,60
			161 /mm ³ inf. à 600
Polynucléaires basophiles	0,4	%	0,03 Giga/L inf. à 0,10
			29 /mm ³ inf. à 100
Lymphocytes	19,0	%	1,39 Giga/L 1,20 à 3,90
			1387 /mm ³ 1 200 à 3 900
Monocytes	13,8	%	1,01 Giga/L 0,20 à 0,80
			1007 /mm ³ 200 à 800
NUMERATION PLAQUETTAIRE			
Plaquettes (Impédancemétrie)	293	Giga/L	160 à 390
	293000	/mm³	160 000 à 390 000
Volume Plaquettaire Moyen	8,0	fL	7,4 à 11,4

L'hémoglobine Définit L'ANEMIE :

- Elle contre-indique rarement votre traitement.
- Permet de décider d'un traitement par érythropoïétine ou une transfusion par votre équipe.

Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1,00 G/l (ou 1000 /mm³)

Le taux de plaquettes doit être supérieur ou égal à 50 G/L (ou 50 000 /mm³).


DANS L'EXEMPLE :

- **Le taux de PNN est de 5831 /mm³ (ou 5.83 G/L)**
- **Le taux de plaquettes est de 262 000/mm³ (ou 262 G/L)**

D'autres valeurs du bilan sanguin peuvent être anormales mais elles ne permettent pas de décider de la poursuite ou non de votre traitement. Vous en discuterez avec votre équipe de soin.

Quelques exemples :	
	<p>PNN : 0,98 G /l</p> <p>PNN : 350 / mm³</p> <p>Plaquettes = 30 G/l</p> <p>Plaquettes = 12 000/mm³</p>
	<p>PNN = 1,01 G/l</p> <p>PNN = 2680 /mm³</p> <p>Plaquettes = 56 G/l</p> <p>Plaquettes 156 000 /mm³</p>
	

Annexe 4 : Fiche de recueil de données lors de l'entretien pharmaceutique

	Prénom NOM du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIATION <i>Med</i> : <i>Posologie</i> : <i>Pathologie</i> : <i>Traitement débuté le</i> :
	Date de naissance du patient :	

Allergies: <input type="checkbox"/> Aucune allergie	Biologie
Sources utilisées (cochez au moins deux sources) <input type="checkbox"/> Patient/tuteur <input type="checkbox"/> Médicaments (étiquettes, fiole) <input type="checkbox"/> Dossier pharmaceutique (DP) <input type="checkbox"/> Ordonnances <input type="checkbox"/> Dossier médical <input type="checkbox"/> Liste personnelle <input type="checkbox"/> Autre (précisez):	Pharmacie de ville Nom: Téléphone: Fax : <input type="checkbox"/> Contactée
	Comorbidités/cancer

Médicaments et autres traitements (incluant les inhalateurs, les gouttes ophtalmiques, crèmes, gels, suppositoires et médicaments en vente libre, etc.)		Indication
Médicament/Dosage	Posologie	
Médecines Alternatives et Complémentaires (incluant les vitamines, probiotiques, suppléments, etc.)		

Annexe 5 : Bilan médicamenteux optimisé : exemple du Palbociclib



INSTITUT PAOLI-CALMETTES

unicancer Marseille

232, boulevard de Sainte-Marguerite - BP 156

13273 Marseille Cedex 9

Tél. : 04 91 22 33 33 - Fax : 04 91 22 35 12

Bureau des rendez-vous : 04 91 22 30 30 - Ligne dédiée aux médecins : 04 91 22 31 31

www.institutpaolicalmettes.fr

Service Pharmacie à Usage Intérieur

Emmanuelle Fougereau-Serafini
Pharmacien Gérant,
Praticien spécialiste des CLCC
E.mail : fougereoue@ipc.unicancer.fr

Frédéric Benzri
Praticien spécialiste des CLCC
E.mail : benzrif@ipc.unicancer.fr

Floriane Darben
Praticien des CLCC
E.mail : darbonf@ipc.unicancer.fr

Alix Helvig
Praticien des CLCC
E.mail : helvigo@ipc.unicancer.fr

Céline Paysant
Praticien des CLCC
E.mail : paysantc@ipc.unicancer.fr

Sophie Thévenet-Schneider Mounoury
Praticien des CLCC
E.mail : thevenets@ipc.unicancer.fr

Vanessa Thibault
Praticien des CLCC
E.mail : thibaultv@ipc.unicancer.fr

Mélanie Garcia
Assistant spécialiste des CLCC
E.mail : garciam2@ipc.unicancer.fr

Secrétariat
Tél. : 04 91 22 34 50
Fax : 04 91 22 35 55
E.mail : pharmacie@ipc.unicancer.fr

N° FINESS 130784127

Date : /2020

NOM : XX (Née)
Prénom :
Date de naissance :
N° IPP :

Destinataire : Pharmacie

Tel : fax :

Madame, Monsieur,

Votre patient(e) **Mr/Mme** est suivi(e) par le Dr **XXX (oncologue/hématologue)** à l'Institut Paoli-Calmettes.

Nous vous informons de l'initiation d'un traitement oral par **XXX® (XX)**.

Lors de sa consultation de primo-prescription pluridisciplinaire associant médecin, pharmacien et Infirmier(e) Expert(e) ou de pratique avancée, **Mme X** a bénéficié d'un Bilan Médicamenteux Optimisé, dans le but de prévenir la iatrogénie médicamenteuse. Vous trouverez ci-joint notre analyse. Nous avons également questionné le patient pour évaluer son observance et la compréhension de ses traitements.

De plus, dans le cadre du projet de télé suivi des patients sous traitement oral, le patient sera contacté régulièrement par téléphone ou par l'intermédiaire d'une application numérique (Applichimio®) afin de détecter le plus précocement possible l'apparition d'éventuels effets secondaires et pouvoir réagir de manière anticipée. Ces appels sont réalisés par de IDE Experts de l'unité « Hors les Murs » qui connaissent parfaitement le médicament prescrit.

Afin de vous aider dans la délivrance de ce médicament et dans la prise en charge de ces effets secondaires, vous trouverez ci-joint la fiche d'information patient de cette thérapeutique.

Vous êtes un interlocuteur privilégié pour nos patients. Afin de favoriser une prise en charge complète, ainsi qu'un meilleur accompagnement dans son traitement, nous vous sollicitons pour réaliser un questionnaire de Girerd (en pièce jointe), idéalement aux mois 1, 3 et 6. Merci de nous en communiquer les résultats par téléphone/fax ou email. Cela nous permettra de détecter précocement tout problème d'observance afin d'établir ensemble une conduite à tenir.

Le médecin traitant est aussi impliqué dans la prise en charge. Nous lui avons envoyé les mêmes documents que vous.

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question ou remarque concernant la délivrance de ce médicament ou l'analyse pharmaceutique.

Nous vous remercions pour votre implication,
Bien confraternellement

L'équipe HLM

XXXX /XXXX

Pharmacien / Interne

Tél: 04 91 22 34 50 (secrétariat)

Fax: 04 91 22 35 55

XXXXXXXX@ipc.unicancer.fr

CRCM

Vous pouvez contacter les personnes en charge de la conciliation à l'adresse pharmacie-clinique@ipc.unicancer.fr

NOM :
 Prénom :
 Date de naissance :
 N° IPP :

Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO)

Médicaments et autres traitements à l'entrée (Incluant les inhalateurs, les gouttes ophtalmiques, crèmes, gels, suppositoires et médicaments en vente libre, etc.)		Statut	Médicaments à la sortie		Commentaires
Médicament/Dosage	Posologie		Médicament/Dosage	Posologie	
		Initiation	IBRANCE® (Palbociclib) 125mg	Le matin au cours du repas	Pendant 21 jours /28j A heure fixe puis 7 jours de pauses.
		initiation	FASLODEX (Fulvestrant) 500 mg	1 fois tous les 15 jours pendant 28j puis 1/ mois	
		Initiation	Bicarbonate de Sodium 1,4%	3 à 6 bains de bouche par jour	Bain de bouche. En systématique
		Initiation	Prednisolone 20 mg	5 cp à dissoudre dans le flacon de bdb	Bain de bouche si <u>aphtes</u>
		Initiation	Disomectite (SMECTA) 3g	1 à 2 sachets 3 fois /j	Si besoin A distance (au moins 2h) des autres médicaments
		Initiation	Lopéramide 2 mg	1 à 2 gels max 3 fois / j	Si besoin - après chaque selle liquide - max 6/j
		Initiation	Cold cream codexial	Plusieurs applications par jour	Sècheresse cutanée
Médecines Alternatives et Complémentaires (Incluant les vitamines, probiotiques, suppléments, etc.)					

Commentaires : Nous n'avons détecté aucune interaction entre l'anticancéreux *per os* et son traitement habituel

Annexe 6 : Détails des médecines alternatives et complémentaires consommées par les patients de la cohorte et des interactions de celles-ci avec la chimiothérapie orale et les soins de support initiés

Numéro de patient	Chimiothérapie initiée	Nombre de MAC consommés	Détails des MAC	Interactions avec la chimiothérapie
5	Palbociclib	1	Curcuma	1
10	Palbociclib	10	Huile essentielle ledon du groenland Huile essentielle helichryse italienne Gingko biloba Taraxacum Urtica dioica Hamamelis virginiana Ribes nigrum Ravintsara Myrrhe Curcuma	6
14	Palbociclib	2	Pépin de raisin Thé vert	2
19	Everolimus	1	Huile de foie de morue	0
20	Palbociclib	2	Lapacho Extrazyme	1
24	Enzalutamide	10	Menthe poivrée Huile essentielle de Citron, Harpagophyton Ravintsara Romarin Nux vomica Cactus Ribes nigrum Thé noir Thé vert	4
26	Palbociclib	2	Forte pharma kératine Levure de bière	0
27	Palbociclib	2	Thé vert Psyllium	1
34	Nilotinib	1	Huile de pépin de courge	0
36	Sunitinib	1	Jus de pampleousse	1
37	Capécitabine	1	Hamamelis virginiana	0
38	Ibrutinib	1	Thé vert	1
40	Enzalutamide	1	Curcuma	1
43	Enzalutamide	1	Huile de pépin de courge	0
44	Nilotinib	8	Huile essentielle de ravintsara (nasale et cutanée) Huile essentielle thym (nasale et cutanée) Huile essentielle menthe poivrée (nasale cutanée) Huile essentielle lavande (cutanée) Huile essentielle Citron, mandarine (diffuseur) Huile essentielle arbre à thé (cutanée)	0

			Huile essentielle Ylang Ylang (cutanée) Desmodium	
50	Abiratérone	1	Valériane	1
55	Imatinib	2	Menthe verte Sauge	2
56	Dasatinib	1	Phytoxil (thym, plantain et mauve blanche)	0
61	Capécitabine	1	Gelée royale	0
62	Sunitinib	1	Jus de pamplemousse	1
65	Capécitabine	1	Gelée royale	0
67	Dasatinib	1	Influenzinum	0
68	Palbociclib	1	Huile de foie de requin	0
72	Palbociclib	2	Tisane de réglisse Huile de lin	2
73	Palbociclib	3	Desmodium Euphrasia officinalis granule Soludor	1
74	Capécitabine	1	Harpagophytum	0
79	Capécitabine	1	Gelée royale	0
81	Palbociclib	5	Origan Ravintsara Menthe/Lavande Tilleul Probiotiques	2
83	Palbociclib	4	Tisane olivier Thym Verveine Influenzinum 9CH	1
85	Imatinib	3	Tisane sérénité (aubépine+escholtzia+oranger+fenouil+ /-millepertuis) Tisane verveine Tisane tilleul	1
87	Everolimus	2	Prêle Harpagophytum	2
89	Palbociclib	2	Tisane à base de thym Menthe verte	1
96	Palbociclib	3	Thé Gingembre Jus de grenade Grenade (fruit)	3
98	Palbociclib	1	Fleur de bach Rescue	1
100	Capécitabine	1	Esberiven (Rutoside+Mélilot)	1
101	Palbociclib	7	Tensifit Probiotiques Resveratrol Maitake Shiitake Romarin/Pissenlit Ignatia	3
105	Palbociclib	1	Rooibos	1
107	Enzalutamide	1	Tisane de Thym	0
109	Palbociclib	1	Cartimotil (curcuma, extrait d'algue	1

			marine Porphyra umbilicalis et extrait de boswellia)	
110	Capécitabine	1	Thé noir vanille jasmin	0
112	Capécitabine	1	Euphytose (Passiflore, Valériane)	1
113	Palbociclib	6	Curcuma Bambou Harpagophyton Ginseng Levure de biere Magnésium	3
116	Palbociclib	6	Thé noir Homéopathies : Cardine, Graphites, Ipeca, Hepatine, Phosphorus	0
118	Capécitabine	3	Tisane verveine Tilleuil Rooibos	0
119	Palbociclib	5	Levure de riz rouge Coenzyme Q10 Shii take (champignon) Maitake (champignon) Hydroxycitrate	2
122	Ibrutinib	2	Rhubarbe Mediflore constipation	1
124	Palbociclib	3	Herbesan Tisane verveine Huile argan	0
127	Capécitabine	1	Jus de pruneaux	0
128	Abiratérone	1	Fruit & fibre ORTIS (rhubarbe, figue, tamarin, datte)	0
129	Palbociclib	2	Verveine Menthe poivrée	0
132	Palbociclib	2	Tanakan Thé vert	1
134	Capécitabine	4	Ergydesmodium Marron d'inde/vigne rouge/hamamélis/pépins de raisin Sommeil + (Mélatonine/jujubier/eschscholzia, camomille matricaire, passiflore, valériane, melisse, huile essentielle de lavande) Homéopathie	2
136	Palbociclib	1	Homéopathie Robinia	0
141	Ibrutinib	1	Thé vert	1
143	Palbociclib	1	Fleurs de Bach Axarola (rhubarbe, guimauve, réglisse, radis noir)	1

144	Palbociclib	1	Ginkgo biloba	1
145	Niraparib	2	Rooibos Forcapil	0
146	Capécitabine	2	Tisane Thym Tisane Romarin	0

BIBLIOGRAPHIE

1. Delon. Mise en évidence des difficultés liées à l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses orales : exploitation des bases de données médico-administratives de l'Assurance Maladie. 2017. [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-08/VFTh%C3%A8se%202017%20-%20DELON%20Claire.pdf>
2. Laugueux A, Legendre P, Fétique L, Bellay R, Menard P, and al. Consultations pharmaceutiques chez des patients traités par chimiothérapie orale. 2019;35:6.
3. Recommandations SFPO sur la réalisation de consultations pharmaceutiques en oncologie. 2017.
4. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, and al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015;1(4):505-27.
5. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, and al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. Int J Clin Pharm. 2016;38(2):280-8.
6. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
7. Les cancers en chiffres [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancers-en-chiffres>
8. INCa Situation du cancer en France en 2012.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/INCa/INCa_situation%20cancer%20France%202012.PDF
9. Peyrilles E, Lepage-Seydoux C, Sejean K, Bonan B. Mise en place d'un programme de suivi à distance des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie en hôpital de jour : un enjeu de taille pour les différents acteurs. Bull Cancer (Paris). 2018;105(4):357-67.
10. HAS INCa. La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie. 2019.
11. Le Tohic S. Intérêt du dossier pharmaceutique lors de la rétrocession dans un Centre de Lutte Contre le Cancer. 2018.
12. Colombo LRP, Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. The effects of pharmacist interventions on adult outpatients with cancer: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2017;42(4):414-24.
13. L'Institut publie L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019) - Actualités [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>
14. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
15. Pyramide des âges | Insee [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472>
16. American cancer society. Global Cancer Facts & Figures. 2011;60.
17. Fondation contre le cancer. Cancer et médecines complémentaires : vers une nouvelle cohabitation. 2014.
18. Une étude montre la progression du taux de survie aux trois cancers les plus fréquents en France [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-et-metabolisme.fr/une-etude-montre-la-progression-du-taux-de-survie-aux-trois-cancers-les-plus-frequents-en-france/>

19. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, and al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). *Bull Cancer (Paris)*. 2017;104(9):727-34.
20. 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*. 2016.
21. Plan cancer 2014-2019 : Synthèse [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-plan-cancer2014-4.pdf>
22. Janodet N. Education thérapeutique et traitements anticancéreux oraux analyse de besoins des patients et des professionnels de santé au Centre Leon Berard. 2018.
23. Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The Challenges of Oral Agents as Antineoplastic Treatments. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(2):93-103.
24. Dorlean C, Perron V, Bertaut A, Lagrange A, Schmitt A. Sécurisation et optimisation de la prise en charge des patients en cancérologie. *Soins Cadres*. 2018;27(107):34-7.
25. Cassidy J. Benefits and Drawbacks of the Use of Oral Fluoropyrimidines as Single-Agent Therapy in Advanced Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2005;
26. Streicher C, Daulange A. Implementation of pharmacist consultations as part of a multidisciplinary consultation program for patients with oral anticancer agent: A descriptive study. *Eur J Oncol Pharm*. 2018;1(2):e0003.
27. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2007;64(9 Suppl 5):S4-7.
28. Faithfull S, Deery P. Implementation of capecitabine (Xeloda®) into a cancer centre: UK experience. *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8:S54-62.
29. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008;19(2):212-22.
30. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, and al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. janv 2014;23(1):22-35.
31. Sicard J, Veron F. Pour une prise en charge pluriprofessionnelle centrée sur le patient cancéreux. *Actual Pharm*. 2019;58(584):40-5.
32. Palmieri FM, Barton DL. Challenges of Oral Medications in Patients With Advanced Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2007;23:S17-22.
33. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016;
34. Shah N, Casella E, Capozzi D, McGettigan S, Gangadhar T-C. Improving the safety of oral chemotherapy at an Academic Medical Center. *American Society of Clinical Oncology*. 2016.
35. Vantard N, Rancho F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, and al. EPICC study evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2015.
36. Babin M, Folliard C, Robert J, Sorrieul J, Kieffer H, and al. Consultations pharmaceutiques en oncologie mise en place, bilan à un an et perspectives. *Annales pharmaceutiques francaises*. 2019.
37. Bourmaud A, Hénin E, Tinquaut F, Regnie V, Hamant C, and al. Observance d'une chimiothérapie orale : identification des profils de patientes grâce à une analyse des correspondances multiples et des entretiens (Étude OCTO-SOCIO). *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2014;62:S145.

38. Drug Interactions With Commonly Prescribed Oral Chemotherapeutic and Targeted Agents. Top issues. 2011.
39. Regnier-Denois V, Poirson J, Soum Pouyalet F, Chauvin F. La chimiothérapie par voie orale: représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncol.* 2009;3(3):168-75.
40. Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, and al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ.* 2007;334(7590):407.
41. Weingart SN, Brown E, Bach P-B, Eng K, Johnson S-A, and al. NCCN task force report : oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6:25.
42. Fiche Oncolien SFPO Capécitabine [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/pdf/?ID=2048>
43. Wong S-F, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(11):960-5.
44. Rioufol C. L'observance Comment la mesurer et l'améliorer. 12ème Biennale Monégasque de Cancérologie. 2016.
45. Rioufol C. Lettre d'intention pour le projet d'expérimentation d'innovation en santé Oncoral - Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2018 - Article 51. 2018.
46. Livre Blanc des Hémopathies malignes Version Numérique version 2016 [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Livre_Blanc_Hemopathies_malignes%20_Version_Numerique_Nov_16.pdf
47. Mésusage [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé : Mésusage. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
48. Iatrogénie [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé : Iatrogénie. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/iatrogenie>
49. Iatrogénie médicamenteuse [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/iatrogenie-medicamenteuse/iatrogenie-medicamenteuse>
50. van Leeuwen RW, Swart EL, Boom FA, Schuitenmaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer.* 2010;10(1):679.
51. Ribed A, Romero-Jimenez R-M, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, and al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients : safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2016.
52. Walter C, Mellor J-D, Rice C, Kirsas S, Ball D and al. Impact of a specialist clinical cancer pharmacist at a multidisciplinary lung cancer clinic. *Journal of clinical oncology.* 2016.
53. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Boom FA, Schuitenmaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients : a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer.* 2010.
54. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients : a single-center experience. *Int J Clin Pharm.* 2014.
55. 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. *Br J Cancer.* 2013;108(5):1071-8.
56. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm.* déc 2014;36(6):1251-9.

57. Maritaz C, Gault N, Roy C, Tubach F, Burnel S, and al. Impact d'une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux : CHIMORAL, une étude comparative. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(9):734-46.
58. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
59. CEPD_toxicite.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf
60. Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, Feng T, Tew WP, and al., et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults with Cancer Undergoing Chemotherapy: Effect on Chemotherapy-Related Toxicity and Hospitalization During Treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(8):1505-12.
61. Zhou T, Duan J, Zhou G, Cai J, Huang Z, and al. Impact of Depression Mood Disorder on the Adverse Drug Reaction Incidence Rate of Anticancer Drugs in Cancer Patients. *J Int Med Res*. 2010;38(6):2153-9.
62. Wu H, Wei H, Xu F. Pharmacist-led nonpharmacological intervention in cancer chemotherapy. *Patient Educ Couns*. 2015;98(2):265.
63. Dumas G, Canet E. Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation*. 2016;25(S3):123-36.
64. Effets secondaires - Chimiothérapie [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires#toc-troubles-cutan-s-et-syndrome-main-pied>
65. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, and al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38(11):504-13.
66. Aubin P-H, Cloutier K, Dubé F, Lebel D, Ferreira E. La mesure de l'observance du traitement, la technologie au service du pharmacien et du patient. *Pharmactuel*. 2005;8.
67. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66.
68. Geynisman, Wickerham. Adherence to Targeted Oral Anticancer Medications. *Discov Med*. 2013;15(83):231-41.
69. Yi Lwern Yap K, Shang See C, Chan A. Clinically relevant chemotherapy interactions with complementary and alternative medicines in patients with cancer. *Recent patents on food, nutrition & agriculture*. 2010.
70. Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, and al. Treatment Satisfaction and Adherence to Oral Chemotherapy in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):e474-85.
71. Despas F, Roche H, Laurent G. Anticancer drug adherence. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(5):473-84.
72. Huiart L, Bardou V-J, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. 2015;100(10):1007-15.
73. Ziller V, Kalder M, Albert U-S, Holzhauser W, Ziller M, and al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(3):431-6.
74. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, and al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist*. 2016;21(3):354-76.
75. Gelas C. Implication du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux: expérience au Centre Hospitalier de Brive-la-Gaillarde. 2019.
76. Streicher C, Servant V, Berroneau A, Xuereb F, Djabarouti S, and al. La conciliation médicamenteuse pour renforcer le lien ville-hôpital. *Pharm Hosp Clin*. 2014;49(2):e45-6.

77. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, Leboucher G. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. 2009;
78. Abbott R, Edwards S, Whelan M, Edwards J, Dranitsaris G. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;
79. Renard P-Y. Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine/Delivery of oral anticancer agents: requirements and expectations of the pharmacist. 2013;52(523).
80. Prise en charge des patients [Internet]. Onco-Nouvelle-Aquitaine. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/prises-en-charge-specifiques/oncogeriatric/prise-en-charge-des-patients/>
81. Enfants - Oncopédiatrie | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.oncopaca.org/fr/page/enfants-oncopediatrie>
82. DMP : Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/>
83. Matrice d'habilitation des professionnels de santé pour le DMP [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/matrice-habilitation>
84. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie [Internet]. [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatric/Epidemiologie>
85. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of Cancer Incidence in the United States: Burdens Upon an Aging, Changing Nation. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2758-65.
86. Cayet E, Maréchal T. Création d'un site Internet pour la mise à disposition d'un livret thérapeutique des médicaments appropriés aux personnes âgées, à l'intention des EHPAD. In 2017.
87. Bourguin M. Evaluation du risque de prescriptions inappropriées chez le sujet âgé atteint de cancer. 2013.
88. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
89. Sokol K-C, Knudsen J-F, Li M. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2007.
90. Schwartz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B. Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les médicaments anticancéreux. *Bull Cancer (Paris).* 2007;94(5):477-82.
91. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, and al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(7):1383-9.
92. Herrstedt J. Optimal antineoplastic therapy and supportive care of elderly cancer patients. *OncologyPRO.* 2018;
93. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *The Oncologist.* 2010;15(5):507-22.
94. Whitman A, DeGregory K, Morris A, Mohile S, Ramsdale E. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer and polypharmacy: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2018;26(12):4105-13.
95. Questionnaire G8 [Internet]. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://espacecancer.sante-ra.fr/questionnaire-g8/>
96. Filtre onco gériatrique (FOG) [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <http://ucog.onco-poitou-charentes.fr/files/FOG-10-15.pdf>
97. Tuna S, Dizdar O, Calis M. The prevalence of usage of herbal medicines among cancer patients. 2013;4.

98. Morandini C. La place des médecines complémentaires chez les patients sous chimiothérapie : étude prospective multicentrique réalisée auprès des patients et des professionnels de santé de cancérologie dans 4 hôpitaux de la région Rhône-Alpes. 2012.
99. Molassiotis A, Panteli V, Patiraki E, Ozden G, Platin N, and al. Complementary and alternative medicine use in lung cancer patients in eight European countries. *Complement Ther Clin Pract*. 2006;12(1):34-9.
100. Massat C. Prévalence des interactions médicamenteuses avec les anticancéreux oraux : exemple des thérapies ciblées du cancer du sein. 2015.
101. Boon HS, Olatunde F, Zick SM. Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC Womens Health*. 2007;7:4.
102. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, and al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005;16(4):655-63.
103. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindault-Goebel F, Afchain P, Gramont A de, and al. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94(11):1017-25.
104. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, and al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94(5):483-8.
105. Ramos-Esquivel A, Víquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract*. 2017;13(7):e613-22.
106. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AAR, Leith PO, Livingston RB, and al. Potential of chemotherapy?herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12(6):454-62.
107. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers | Oncology | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2687972>
108. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2004;12(2):73-9.
109. Holle LM, Boehnke Michaud L. Oncology Pharmacists in Health Care Delivery: Vital Members of the Cancer Care Team. *J Oncol Pract*. 2014;10(3):e142-5.
110. Patel JM, Holle LM, Clement JM, Bunz T, Niemann C, and al. Impact of a pharmacist-led oral chemotherapy-monitoring program in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2016;22(6):777-83.
111. Walter C, Mellor JD, Rice C, Kirsa S, Ball D, and al., et al. Impact of a specialist clinical cancer pharmacist at a multidisciplinary lung cancer clinic: Pharmacist in lung cancer clinic. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(3):e367-74.
112. Lamy V, Rey C, Franchon E, Laramas M, Charlety D, and al. Quelles attentes des patients souffrant de cancers en hôpital de jour en termes d'information sur leur traitement ? 2010;
113. Cavero Rodrigo E, Climente Martí M, Navarro Fontestad MC, Jiménez Torres NV. Quality assessment of two pharmaceutical care models for onco-haematological patients. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2007;31(4):231-7.
114. Segal EM, Bates J, Fleszar SL, Holle LM, Kennerly-Shah J, and al. Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2019;25(8):1945-67.
115. Ruder AD, Smith DL, Madsen MT, Kass FH. Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):425-32.

116. Chung C, Collins A, Cui N. Development and implementation of an interdisciplinary oncology program in a community hospital. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011;68(18):1740-7.
117. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp*. 2014;38(4):338-63.
118. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, and al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20(11):2669-77.
119. Caracuel F, Baños Ú, Herrera MD, Ramírez G, Muñoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):287-90.
120. Hansen EA, Pietkiewicz JM, Blum BL. Evaluation of the Feasibility and Utility of a Pharmacist-Centered Collaborative Drug Therapy Management Program for Oncology-Based Symptom Management. *J Pharm Pract*. 2016;29(3):206-11.
121. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *BioMed Res Int*. 2015;1-8.
122. Randolph LA, Walker CK, Nguyen AT, Zachariah SR. Impact of pharmacist interventions on cost avoidance in an ambulatory cancer center. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2018;24(1):3-8.
123. France M, Leromain A-S, Jarre C, Hellot-Guersing M, Derharoutunian C, and al. Utilisation du dossier pharmaceutique en rétrocession : analyse de 5 mois d'expérimentation. *Annales pharmaceutiques française*. 2018.
124. Dony A, Baum T, Potier A, Doerper S, Guillaume V, and al. Utiliser le dossier pharmaceutique pour concilier la capacité informationnelle du DP. *Pharm Hosp Clin*. 2015;50(3):332-3.
125. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
126. Loulière B, Roudaut M, Briançon S, Thilly N, Empereur F, and al. Initiative des HIGH 5s Medication Reconciliation : Rapport d'expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. HAS. 2015;125.
127. Dufay E. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient : les perspectives d'une autre performance [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/5276356/>
128. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):117-42.
129. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol*. 2004;5(8):489-96.
130. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(3):286-90.
131. Riechelmann RP, Saad ED. A Systematic Review on Drug Interactions in Oncology. *Cancer Invest*. 2006;24(7):704-12.
132. Bossaer JB, Thomas CM. Drug Interaction Database Sensitivity With Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis. *J Oncol Pract*. 2017;13(3):e217-22.
133. Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient. 2010.
134. Muluneh B, Schneider M, Faso A, Amerine L, Daniels R, and al. Improved Adherence Rates and Clinical Outcomes of an Integrated, Closed-Loop, Pharmacist-Led Oral Chemotherapy Management Program. *J Oncol Pract*. 2018;14(6):e324-34.

135. L'IPC en chiffres: Chiffres clés au 31 décembre 2018 [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.institutpaolicalmettes.fr/linstitut/identite-et-missions/lipc-en-chiffres/>
136. Gaertner K, Lüer SC, Frei-Erb M, von Ammon K. Complementary individual homeopathy in paediatric cancer care: A case series from a University Hospital, Switzerland. *Complement Ther Med*. déc 2018;41:267-70.
137. Kline RM, Bazell C, Smith E, Schumacher H, Rajkumar R, and al. Centers for medicare and medicaid services: using an episode-based payment model to improve oncology care. *J Oncol Pract*. 2015;11(2):114-6.
138. DGOS. Expérimenter et innover pour mieux soigner [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article-51>
139. Institut Sainte-Catherine, Institut Paoli-Calmettes. Appel à projet DGOS 2017 : Etude de l'impact clinique et médico-économique d'une organisation innovante de pharmacie clinique partagée au sein de 2 établissements de cancérologie intégrant un système d'assistance numérique personnalisé permettant la sécurisation de la délivrance et le suivi continu du patient sous thérapie orale à domicile.
140. Fiche Oncolien SFPO Palbociclib [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/pdf/?ID=2113>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.

❖ 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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.