



**HAL**  
open science

# Suivi patient personnalisé en oncologie – élaboration d'un arbre décisionnel pour prédire le risque d'évènements indésirables a trois mois de l'initiation d'une thérapie orale

Flore Mourgues

► **To cite this version:**

Flore Mourgues. Suivi patient personnalisé en oncologie – élaboration d'un arbre décisionnel pour prédire le risque d'évènements indésirables a trois mois de l'initiation d'une thérapie orale. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02972303

**HAL Id: dumas-02972303**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02972303>**

Submitted on 20 Oct 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 DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**  
**OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE**

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE  
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 16 OCTOBRE 2020

PAR

Mme MOURGUES Flore

Né(e) le 03/01/1992 à Paris

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

----oOo----

**TITRE :**

**SUIVI PATIENT PERSONNALISE EN ONCOLOGIE –**  
**ELABORATION D'UN ARBRE DECISIONNEL POUR**  
**PREDIRE LE RISQUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES A**  
**TROIS MOIS DE L'INITIATION D'UNE THERAPIE**  
**ORALE**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Patrice VANELLE

Membres : Madame le Docteur Julie COUSSIROU  
Madame le Docteur Ibtissem KERRAD  
Monsieur le Docteur Florent PUISSET



**MÉMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**  
**OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE**

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE  
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 16 OCTOBRE 2020

PAR

Mme MOURGUES Flore

Né(e) le 03/01/1992 à Paris

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**SUIVI PATIENT PERSONNALISE EN ONCOLOGIE –**  
**ELABORATION D'UN ARBRE DECISIONNEL POUR**  
**PREDIRE LE RISQUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES A**  
**TROIS MOIS DE L'INITIATION D'UNE THERAPIE**  
**ORALE**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Patrice VANELLE

Membres : Madame le Docteur Julie COUSSIROU  
Madame le Docteur Ibtissem KERRAD  
Monsieur le Docteur Florent PUISSET

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, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, 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 COSMETOLOGIE	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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

**PROFESSEURS**

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	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 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

**ATER**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

**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. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, 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 M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET 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 PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------





**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	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.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## **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 23 janvier 2020

## REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**A Monsieur le Professeur Patrice Vanelle**, Président du jury,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Ibtissem Kerrad**, Membre du jury,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, je suis très touchée de t'avoir avec moi aujourd'hui. Je t'admire énormément, dans ton travail et ailleurs. Tu m'as apporté beaucoup de choses et je suis heureuse d'avoir croisé ta route au CH de Salon de Provence.

**A Madame le Docteur Julie Coussirou**, Directrice de thèse,

Je te remercie énormément de m'avoir proposé ce sujet passionnant et d'avoir accepté de m'épauler dans sa réalisation. Merci beaucoup pour ton implication dans ce travail, ta disponibilité, tes conseils, ton soutien et ta confiance. Je suis très admirative de ton parcours en tant que pharmacien, et de ta connaissance pour cette spécialité de l'oncologie. Grâce à toi, j'ai énormément appris dans ce domaine et j'espère que ce travail est à la hauteur de ce que tu imaginais, il représente toute ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Florent Puisset**, Membre du jury,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

## **A ma famille,**

**A Maman,** qui a permis que tout ce parcours se réalise. Tu es mon roc et je ne pourrai jamais assez te remercier de tout ce que tu fais pour moi, tous les jours depuis toujours. Tu es mon indispensable et ma meilleure amie. Si tu n'avais pas autant été là pour moi, tellement de choses auraient été plus difficiles. Merci pour tout, je t'aime.

**A Papa,** merci pour tout l'amour que tu me donnes. Tes conseils et ton calme durant cette période de stress intense m'ont beaucoup aidé. Nos journées ensemble ainsi que nos repas et visionnages de séries sont des moments complices qui vont me manquer. Je suis très heureuse de notre relation de meilleurs potes et je veux que tu saches tout l'amour que j'ai pour toi.

**A JC,** ton génie et zen attitude m'ont toujours impressionné. Tu es réellement un modèle pour moi et j'espère que tu seras fier de mon travail. Je te remercie d'être le tonton et le parrain parfait !!

**A Papy de Paris,** tu n'es plus là aujourd'hui pour me voir soutenir cette thèse mais je sais que tu aurais été très fier et que tu m'aurais légué ton plus beau pot à pharmacie. C'est toi, ancien pharmacien, qui m'a donné l'envie de choisir cette voie et je t'en serai toujours reconnaissante.

**A Isabelle,** ma cousine préférée. Tu es si importante à mes yeux. Je t'admire pour ton intelligence et ta force. Merci de m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets et mes difficultés. Tu vas beaucoup me manquer, mais on sait toutes les deux qu'on est là l'une pour l'autre.

**A Tatie et Doudou,** Merci pour tout l'amour et toute l'aide que vous m'avez apporté depuis tant d'années. J'ai toujours été accueillie comme à la maison et je ne pourrai jamais vous remercier assez.

## **Aux équipes hospitalières,**

**Au Dr Rania Boustany,** je vous remercie pour votre implication dans ce projet. Vos nombreux conseils lors de cette étude ont été une immense aide pour sa réalisation.

**A tous les pharmaciens,** avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon internat, je vous remercie pour tout ce que vous avez pu m'apporter. Merci à tous les préparateurs, médecins, infirmiers, secrétaires qui m'ont entouré et permis d'apprendre tout au long de mon internat.

**A l'équipe de l'ISC,** sans qui cette thèse n'aurait pas existé. Merci à l'équipe pour l'accueil et le soutien pour tous les projets que j'ai eu pendant mon stage avec vous ou plus récemment. Merci aux préparatrices de folie pour leur bonne humeur : Sarah (et un pouce en l'air pour le pot'), Mélissa, Cathy, Karine, Justine, Alex, Delphine, StéphanieS, Audrey et les autres. Merci aux assistantes et pharmaciennes : Bridget pour ta gentillesse, nos covoiturages et nos conversations bouquins, Claire et Reine pour m'avoir appris tant de choses dans la bonne humeur. Et enfin, à Françoise de Crozals, merci de m'avoir formé sur l'oncologie et la pharmacie clinique oncologique. Je sais que cette formation me servira pour tout mon parcours professionnel et je vous en suis très reconnaissante.

**A l'équipe de Salon de Provence,** accueillante et bienveillante. Merci pour mes 6 premiers mois de périph passés à vos côtés. C'est le stage qui m'a donné envie d'être polyvalente et de travailler en périph. J'ai acquis la majorité de mon expérience de pharmacie clinique grâce à vous et je vous en remercie.

**A l'équipe d'Arles,** j'ai tellement aimé travailler avec vous. J'espère vraiment pouvoir faire partie de l'équipe un jour, quand le moment sera venu. Merci à toute l'équipe pour l'accueil que j'ai reçu. Merci à Roselyne, Fred, Virginie et Marie-Do pour tout ce que vous m'avez appris sur la vie hospitalière.

**A l'équipe de Tahiti,** les 7 mois passés avec vous ont été si riches. Merci à tous les pharmaciens et l'équipe PHM pour votre accueil incroyable. J'ai hâte de retrouver cette équipe au top.

**A l'équipe du CHA.** Merci de m'avoir si bien accueilli pour ces 6 derniers mois d'internat, de m'avoir accompagné pendant ma recherche de poste et la rédaction de ma thèse. Un merci tout particulier à Isabelle, grâce à qui je suis devenue bien meilleure en entretien ! Tu m'as beaucoup appris sur la vie active, encore merci. Merci également à Maud et Julie de m'avoir fait confiance, cela m'a permis de prendre confiance en moi et en mes capacités de future pharmacienne.

**A mes amis,**

**Aux copines de fac, les Coquinelles,** tellement de soirées pharma et de souvenirs ensemble, merci de m'avoir toutes soutenue très fort ces derniers mois :

- A Fanny, Merci de m'avoir invité à ton anniversaire en 2<sup>ème</sup> année il y a maintenant 10ans !! Ça a permis de créer notre si joli groupe. Je suis tellement contente de t'avoir eu à mes côtés pour toutes mes épreuves, tu seras toujours ma Fanny rassurante et pleine de bons conseils. Merci d'avoir relu cette thèse pour y apporter tes commentaires toujours pertinents, tu as su me donner le coup de fouet au bon moment. Merci à ma Fafa qui sait toujours tout.
- A Pauline, ma Dynamic Duo, mon meilleur Duo en cours d'anglais et ailleurs ! Notre passion chansons et séries est ce qui me restera le plus de ces années facs ensemble. Tu es tellement généreuse et drôle, merci de m'avoir réconforté dans mes moments les plus difficiles. J'espère que tu sais que si je t'embête toujours tout le temps c'est parce que je t'aime énormément.
- A Charlotte, tu sais qu'on est connectées et que tu m'apportes beaucoup. Parce que tu es celle qui sait me motiver dans les moments difficiles, qui sera toujours positive et qui saura me faire parler quand il faut ou trouver les bons mots au bon moment. Merci d'être là.
- A Claire, ces quelques mots de remerciements ne couvriront jamais tout ce que je te dois. Ensemble depuis le collège à Arles puis binôme de fac à Montpellier puis

co-internes à Tahiti, on aura vécu tellement de choses ensemble !! Merci pour ta générosité et gentillesse sans limite. Ces derniers mois tahitiens à tes côtés ont été plus que parfaits, je te remercie de m'avoir supporté. On passe ensemble cette épreuve de la thèse et je suis fière de nous. Tu seras toujours ma sœur ma Bibi d'amour.

**A mon trio du Sud, les meilleures depuis le collège :**

- A Marion, anciennement VFF, tu es maintenant ma BFF de Normandie. Merci d'être toi, une femme indescriptible qui saura toujours me faire sourire et être là pour moi à n'importe quel moment. Tu me manques beaucoup depuis que tu es là-haut, mais je suis contente de me rendre compte que notre relation reste la même. Je sais que je t'aurai toujours dans ma vie et tu peux compter sur moi aussi.
- A Mathilde, tellement d'années passées ensemble depuis le collège, toujours dans la même classe. Regarde où on en est maintenant !! Tu es une des personnes qui me connaît le mieux et en qui j'ai le plus confiance. Avec tes mots, tu as toujours su m'apaiser et me rassurer quand j'en avais besoin. J'aime ta princesse comme je t'aime et je serai toujours là pour vous.
- A Louise, entre nos années collège/lycée et notre année de colocation à Montpellier en tant que nouvelles étudiantes, on en a passé des bons moments ! Tu me feras toujours rire et je t'admire pour ta force de caractère et ton honnêteté. J'aime ton prince comme je t'aime et je serai toujours là pour vous.

**A Marianne**, mon petit soleil provençal. Parce que même en étant à Paris, tu es la personne la plus ensoleillée que je connaisse. Tu es la bienveillance incarnée et je t'admire pour cela. Merci pour ton soutien sans faille en toute situation.

**A Gus**, je ne t'écris pas aussi souvent que je pense à toi. Mais je crois que tu sais ce que tu représentes pour moi. Merci d'avoir été avec moi pendant mes années pharmacie à Montpellier, d'avoir supporté mes retours de soirée et d'avoir été le coloc parfait.

**A JC et Mélicha**, c'est grâce à vous que j'ai survécu à cette période de retour de Tahiti / travail de thèse intense. Même à des milliers de kilomètres, je savais que je ne vous avais pas loin de moi, à un coup de téléphone de rires et de blagues. Vous êtes incroyable, heureusement que je vous ai dans ma vie !!

**A Manutai**, merci de m'avoir accompagné, soutenu et motivé pendant ces derniers mois. Je te remercierai de vive voix très bientôt.

**A ma famille tahitienne**, les colocs et les amis, merci d'avoir été les compagnons de voyage parfaits et d'avoir su me motiver pendant ces mois de rédaction. Sans nos retrouvailles pleines de souvenirs, je sais que ça aurait été beaucoup plus dur... Je vous aime mes frères et sœurs !

**A Lucas**, tu as été mon pilier pendant de nombreuses années et tu as grandement participé à ma réussite au concours P1 et au concours de l'internat. Merci pour toutes ces années ensemble et pour la relation que nous arrivons à avoir. Elle est très importante pour moi.

**A Flo et Sarah**, j'ai grandi avec vous et vous êtes comme ma famille. Merci d'être toujours disponibles pour moi et d'être à mes côtés aujourd'hui, comme vous l'avez toujours été.

**A Mélodie et Safia**, les meilleures amies d'enfance. Tellement d'années peuvent passer tout en gardant un lien si fort ! Je suis très fière des relations que j'ai avec vous, je vous remercie chacune pour tous les moments que j'ai pu partager avec vous.

**A Magali, Mia, Isabelle, Pascale et Nadia** : Merci à vous d'être mon meilleur fan club. Nos soirées apéros ukulele sur la terrasse vont me manquer.



## **A mes co-internes,**

**Margaux**, mon p'tit boulet Salonnois que j'étais si heureuse de retrouver à Avignon pour ce dernier stage. Nos soirées à Salon en after-work MyBeers resteront gravées ! Merci de m'avoir tant fait rire tous les jours où j'étais avec toi. Merci aussi pour tout ce que tu m'as appris sur la vie active et tes conseils pour la rédaction de cette thèse. Et enfin, merci pour ton soutien dans ma recherche de poste, tu étais la première à y croire !!

**Stéphanie**, ma co-interne d'onco de l'ISC, je te remercie de m'avoir briefé en amont pour cette thèse, en me donnant tous les conseils pour être organisée. Le drive mis à jour régulièrement et le classeur avec toutes les infos feront leurs preuves j'espère !!! J'ai appris l'onco avec toi, et nos révisions du DU de Lyon à l'ISC resteront gravés !

**Camomille**, mon Jean Blaguin rien qu'à moi, on a vécu cette période de stress en parallèle et je suis fière de notre travail. Merci de m'avoir toujours soutenu et aidé quand il le fallait. Tes blagues et nos soirées marseillaises avec nos fous rires sur la mezzanine vont beaucoup me manquer mais je sais que l'on se reverra vite.

**Magui et Marine**, vous êtes mes petites pépites marseillaises. Même si c'est difficile de se capter quand chacune est à l'autre bout du monde, je sais que l'on se retrouvera. Merci d'avoir été là dans des moments difficiles et de m'avoir hébergé pour ces nombreuses nuits marseillaises.

### **Aux autres co-internes marseillais :**

- Doudou : Merci de tout ce que tu m'as appris pendant nos 6 mois passés ensemble. J'utilise toujours tes petits schémas sur les concentrations d'antibiotiques !! Ta bonne humeur était contagieuse et je suis triste de ne plus te voir. En espérant qu'on ne sera pas si loin un jour !
- A Amélie : Tu m'as énormément appris pendant mes premiers semestres à l'hôpital Nord et je sais que ça m'a beaucoup aidé pour la suite de mon parcours,

merci beaucoup. Tu resteras toujours Chef Amélie, avec nos fous rires dans « l'open space » ou dans ta voiture en route pour le ski.

- A la team des Girls avec Eve, Rebecca, Flora, Alison et Victoria, ce stage avec vous aura été l'un des meilleurs. Nos dîners entre filles me manquent et j'espère pouvoir vous revoir très bientôt.
- A mes garçons, Guy, Quentinou, Vince, Xav et Léo : ce semestre à Nord avec vous aura été le plus fou de mon internat. C'était comme être en colo tous les jours au boulot. Tellement de fous rires, de photos dossiers et de vidéos cachées. Vos sourires et vos jeux de mots pourris me manquent beaucoup.
- Manon : On ne se connaissait pas à Montpellier mais je suis contente d'être tombée sur toi à Marseille, avec tous nos gars ! Nos soirées ensemble entre filles m'ont toujours plu. Merci pour ton aide et ton soutien pendant nos écritures simultanées de thèses ! Je suis très fière de nous et j'ai hâte de voir ce que nous réserve la suite. Je te souhaite de vivre ton expérience à l'étranger et de venir me voir très bientôt.

### **A Adrien,**

On dit souvent le meilleur pour la fin. Tu n'es pas avec nous aujourd'hui, mais j'espère que tu es fier de moi. Ce concours de l'internat et tout ce parcours, je l'ai réussi et terminé pour toi, grâce à ta force, malgré la douleur de ton départ. Toutes ces études te sont dédiées, ainsi que ce travail. Je suis allée jusqu'au bout car tu me disais que j'allais y arriver avec ton aide. Maintenant que j'y suis, je ne sais pas quel est le prochain défi que tu me donnes. Tous les pas que je ferai dans ma vie, je les ferai avec et pour toi. Merci d'être ma force de tous les jours.

*« 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 »*

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>1</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS</b>	<b>3</b>
<b>Introduction</b>	<b>5</b>
<b>I) Les thérapies orales en cancérologie en perpétuelle évolution : présentation et problématiques</b>	<b>8</b>
1) Les différentes thérapies orales .....	8
L'évolution de la place des thérapies orales en oncologie .....	8
1. Les chimiothérapies orales.....	10
2. Les thérapies ciblées .....	11
3. L'hormonothérapie .....	12
2) Les raisons du développement des thérapies orales .....	13
3) Les problématiques des thérapies orales.....	14
4) L'évolution des thérapies orales dans nos établissements de santé et la nécessité d'un suivi rapproché.....	17
<b>II) Le suivi des patients à l'initiation d'une thérapie orale</b>	<b>20</b>
1) L'évolution des thérapies orales dans les pharmacies hospitalières : le développement de la pharmacie clinique oncologique.....	20
1. Définition de la pharmacie clinique et contexte actuel.....	20
2. Les différents outils disponibles à la pharmacie clinique .....	21
i) La conciliation médicamenteuse.....	21
ii) Le plan pharmaceutique personnalisé.....	22
iii) La consultation pharmaceutique à l'initiation de la thérapie orale	
24	
2) Les parcours de soins en oncologie .....	25
1. La prise en charge classique à l'initiation d'une thérapie orale.....	25
2. La place pour les nouvelles technologies dans la gestion des thérapies orales	28

3.	Les scores ou arbres décisionnels orientant la prise en charge des patients.....	30
	i) Les différents scores ou arbres décisionnels en oncologie : exemples dans la littérature.....	30
	ii) Les facteurs de risques de survenue d'évènements indésirables en oncologie.....	33
<b>III)</b>	<b>Etude prospective à l'ISC</b>	<b>37</b>
1)	Introduction.....	37
2)	Matériel et méthodes.....	38
	1. Consensus d'experts pour l'aide au choix des critères de l'algorithme	38
	2. Population étudiée.....	40
	3. Recueil des données cliniques et biologiques.....	40
	4. Analyses statistiques.....	43
3)	Résultats.....	44
	1. Résultats du consensus d'experts.....	44
	2. Analyse descriptive de la cohorte de patients.....	45
	3. Régression logistique : analyses univariées et multivariées de nos critères52	
4)	Discussion.....	54
	1. Elaboration de l'arbre décisionnel.....	54
	2. Discussion sur notre étude et nos résultats.....	57
	<b>Conclusion : devenir de l'arbre décisionnel et quelles perspectives organisationnelles ?</b>	<b>62</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>64</b>
	<b>Annexes</b>	<b>74</b>

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

Tableau 1 – Les classes d’hormonothérapie.....	13
Tableau 2 – Echelle de l’Eastern Cooperative Oncology Group .....	35
Tableau 3 – Profils de prise et toxicité associée aux thérapies orales .....	41
Tableau 4 – Valeurs normales des critères biologiques .....	42
Tableau 5 - Caractéristiques oncologiques des patients à l’instauration de la thérapie orale ..	46
Tableau 6 - Caractéristiques cliniques des patients à l’instauration de la thérapie orale .....	49
Tableau 7- Caractéristiques biologiques des patients à l’instauration de la thérapie orale.....	50
Tableau 8 - Caractéristiques pharmaceutiques du traitement des patients à l’instauration de la thérapie orale .....	50
Tableau 9 - Analyses univariées pour le critère : Evènements indésirables à 3mois.....	52
Tableau 10 - Analyses univariées pour le critère : Effets indésirables de grade $\geq 2$ à 3mois ...	54
Figure 1 – Taux d’incidence et de mortalité en France selon l’année (tous cancers) .....	5
Figure 2- Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique (Avril 2016) (5) .....	8
Figure 3 – Répartition des thérapies orales prescrites dans la cohorte.....	47
Figure 4 – Les chimiothérapies associées au protocole de thérapie orale initié.....	47
Figure 5 - Analyse descriptive des évènements indésirables à 3mois de l’initiation.....	51
Figure 6 – Proposition d’arbre décisionnel de prédiction du risque de survenue d’évènements indésirables à trois mois de l’initiation d’une thérapie orale.....	57

## **TABLE DES ANNEXES**

Annexe 1 - Questionnaire G8 (80) .....	74
Annexe 2 - Estimation du risque de chimio-toxicité selon le score CRASH (chemotherapy risk-assessment scale for high-age patients) (81).....	75
Annexe 3 - Estimation du risque de chimio-toxicité selon le score CARG (Cancer and Aging Research Group toxicity tool) (82).....	76
Annexe 4 - Grille d'évaluation de l'autonomie (IADL).....	77
Annexe 5 - Questionnaire du consensus d'expert .....	78
Annexe 6 - Questionnaire IADL4 et consentement utilisé dans notre étude .....	81
Annexe 7 - Résultats du consensus d'experts .....	82
Annexe 8 - Caractéristiques oncologiques à l'instauration par classe de thérapie orale.....	85

## **TABLE DES ABREVIATIONS**

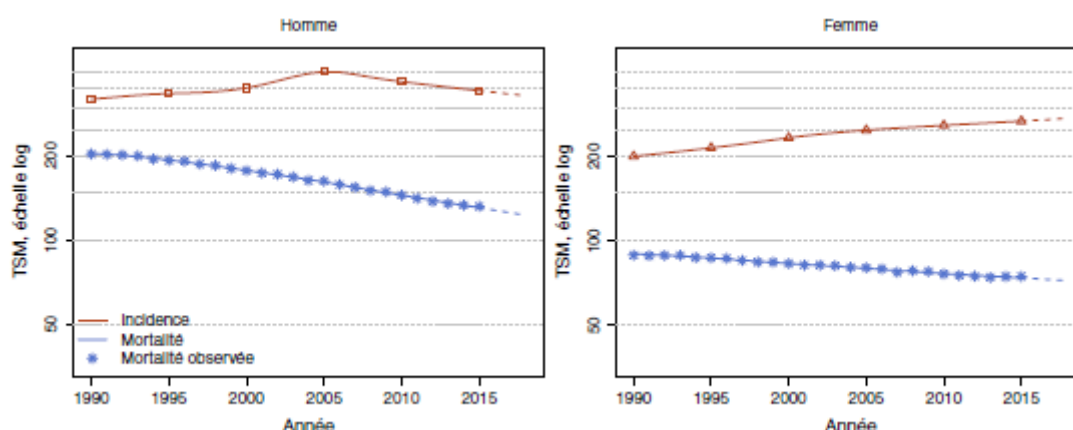
<b>ADN</b>	: Acide DésoxyRibonucléique
<b>AK PO</b>	: Anticancéreux Per-Os
<b>AMM</b>	: Autorisations de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>AOD</b>	: Anticoagulants Oraux Directs
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ATU</b>	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BMO</b>	: Bilan Médicamenteux Optimisé
<b>CAQES</b>	: Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencé des Soins
<b>CDK</b>	: Kinase Cycline-Dépendante
<b>CEPS</b>	: Comité Economique des Produits de Santé
<b>CLCC</b>	: Centre de Lutte Contre le Cancer
<b>CM</b>	: Conciliation Médicamenteuse
<b>CP</b>	: Consultation Pharmaceutique
<b>CRASH</b>	: Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DFG</b>	: Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DGOS</b>	: Direction Générale de l'Offre de Soins
<b>ECOG PS</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
<b>EGA</b>	: Evaluation Gériatrique Approfondie
<b>EGFR</b>	: Epidermal Growth Factor Receptor
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GIST</b>	: Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales
<b>Hb</b>	: Hémoglobinémie
<b>IADL</b>	: Instrumental Activities of Daily Living
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>IDE</b>	: Infirmière Diplômée d'Etat
<b>IDEC</b>	: Infirmière Diplômée d'Etat Coordinatrice
<b>IP</b>	: Intervention Pharmaceutique
<b>IPC</b>	: Institut Paoli Calmette
<b>IRC</b>	: Insuffisance Rénale Chronique



**ISC** : Institut Sainte Catherine  
**IV** : Intraveineux  
**LDH** : Lactate DesHydrogénase  
**LH-RH** : Hormone de libération de la lutéinostimuline  
**LPP** : Liste des Produits et Prestations  
**MMSE** : Mini Mental State Examination  
**MNA** : Mini Nutritional Assessment  
**MT** : Marge Thérapeutique  
**NASH** : Non Alcoholic Steato Hepatitis  
**95%CI** : Intervalle de confiance à 95%  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OMS** : Indice de performance OMS  
**OR** : Odds Ratio  
**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie  
**PACIC** : Patient Assessment of Care for Chronic Conditions  
**PARP** : PolyADP Ribose Polymérase  
**PD(L)1** : Programmed Death (Ligand) 1  
**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles  
**PNN/L** : Polynucléaires Neutrophiles/Lymphocytes  
**PPH** : Préparateur en Pharmacie Hospitalière  
**PPP** : Plan Pharmaceutique Personnalisé  
**PPS** : Plan Personnalisé de Soins  
**PRO** : Patient Reported Outcomes  
**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur  
**SERM** : Selective Estrogen Receptor Modulator  
**Sexe F** : Sexe féminin  
**Sexe M** : Sexe masculin  
**SFPO** : Société Française de Pharmacie Oncologique  
**UTO** : Unité de Thérapie Orale  
**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

## Introduction

Avec près de 150 000 décès chaque année, le cancer reste la première cause de mortalité en France et représente un véritable enjeu de santé publique. En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de cancers est estimé à 382 000 en 2018 (1). Comme le montre la Figure 1, le taux de mortalité diminue chez les hommes et le taux d'incidence est relativement stable, même en légère diminution ces dernières années (- 1,4 % par an entre 2010 et 2018), dû à une diminution du nombre de cancers de la prostate (représentant environ 33% des cancers masculins en 2018). En revanche, on observe chez les femmes une incidence qui continue à progresser (+ 0,7 % par an), lié à l'augmentation de l'incidence des cancers du poumon et du sein (10% et 33% des cancers féminins en 2018) (2). Cette hausse partielle de l'incidence peut s'expliquer par différentes étiologies : la croissance démographique, le vieillissement de la population, l'augmentation des facteurs de risque du cancer, une meilleure politique de dépistage... (3)



**Figure 1 – Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (tous cancers)**

La prévalence totale des cancers en 2017 est de l'ordre de 3,8 millions (1). Ces chiffres amènent l'industrie pharmaceutique à développer de nouveaux traitements pour les différents types de cancers. La majorité des traitements anti-cancéreux sont prescrits par voie intraveineuse, mais cette tendance vient à se modifier depuis plusieurs années (4). Si l'immunothérapie fait partie des nouveaux traitements intraveineux dont les indications ne cessent de s'accroître depuis 2015, les thérapies orales ont également le vent en poupe en cancérologie. En effet, les molécules anticancéreuses par voie orale sont en plein essor : la proportion de traitements anticancéreux par voie orale était d'environ 25 % en 2014 et

pourrait atteindre 50 % d'ici fin 2020 (5). On observe également un développement de la recherche pour ces thérapies orales et un nombre croissant des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte pour ces molécules : plus d'une vingtaine de thérapies ciblées ont été ajoutées à la liste des ATUs en cancérologie depuis moins de 2ans (6). Cet essor montre la volonté de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de rendre disponible le plus rapidement possible de nouveaux traitements pour les patients en oncologie; politique pérenne depuis 2014 (7) qui s'accélère depuis ces 2 dernières années avec la mise en place du dispositif Fast-Track facilitant les essais cliniques et donc l'accessibilité à des molécules innovantes (8).

Cette transition vers la voie orale s'explique de nombreuses manières : le patient est alors acteur de son traitement, avec moins de contraintes, à domicile, libérant les services d'hospitalisation de jour oncologiques, saturés comme beaucoup de services de nos jours. La majorité des patients préfèrent être traités par des formes orales, plutôt que des formes intraveineuses, à condition qu'il n'y ait pas de perte d'efficacité (9). Pourtant, malgré les nombreux avantages que peuvent apporter ces formes orales, elles modifient la prise en charge des patients, au profit d'un mode ambulatoire extrahospitalier, diminuant le nombre de visites avec les oncologues référents. Les patients doivent gérer à domicile, de manière autonome, la prise adéquate des traitements ainsi que la gestion des effets indésirables. Cela nécessite de nouvelles modalités de suivi et de sécurisation pour la gestion des événements indésirables, de l'observance, de l'influence de l'alimentation et des interactions médicamenteuses.

Pour permettre une meilleure prise en charge médicamenteuse à domicile, les Pharmacies à Usage Intérieur, ou PUI, sont encouragées à innover en modélisant des parcours plus personnalisés et plus sécurisés notamment en utilisant des nouvelles technologies (10). En effet, la réforme du gouvernement Ma Santé 2022 qui promeut le déploiement du numérique au service de la santé, incite les établissements à ce genre de démarche notamment à travers des appels à projet dédié. C'est dans ce contexte que l'Institut Sainte Catherine (ISC), Etablissement de Santé Privé d'intérêt collectif prenant en charge des patients atteints de cancers (à l'exclusion de la cancérologie pédiatrique et de l'oncohématologie), a répondu à un appel à projet organisationnel de pharmacie lancé par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). L'institut prend en charge près de 3000 nouveaux patients/an. Il dispose de 3

services d'hospitalisation conventionnelle, d'un service d'hospitalisation de semaine (88 lits), ainsi que de 38 places en ambulatoire et d'un service de radiothérapie. L'objectif du projet DGOS est de créer un schéma organisationnel optimisé et sécurisé de suivi continu du patient traité par thérapie orale, appuyé dans certains cas par une application numérique. Cette organisation innovante, graduée en fonction du niveau de risque de chaque patient, devrait faciliter le travail des médecins, des pharmaciens et des pôles de coordination des soins hospitaliers en lien avec la ville (médecin traitant, pharmacie de ville, infirmière, laboratoire de biologie...). Elle doit permettre de répondre aux prévisions attendues de 50% de traitements oraux en oncologie médicale d'ici 2020 (5). Cette nouvelle prise en charge assurera une meilleure sécurisation de la délivrance des traitements anticancéreux hors de l'hôpital et un suivi optimisé.

L'objectif de cette thèse est de construire un schéma organisationnel (guidé par un arbre décisionnel) de prise en charge permettant de diriger le patient vers le parcours de soins le plus approprié à son niveau de risque d'être sujet à des événements indésirables. Ce niveau de risque prendra en compte les caractéristiques du patient et de la molécule anticancéreuse.

La première partie de ce travail présentera les différentes thérapies orales utilisées en cancérologie de nos jours : leurs différentes classes, leurs avantages mais également leurs inconvénients, ainsi que la nécessité d'un suivi rapproché des patients.

La deuxième partie de ce travail permettra de définir la pharmacie clinique et les différents parcours de soins disponibles en cancérologie, avec les nouveaux outils disponibles (santé numérique, scores...) pour un suivi optimal des patients sous thérapie orale.

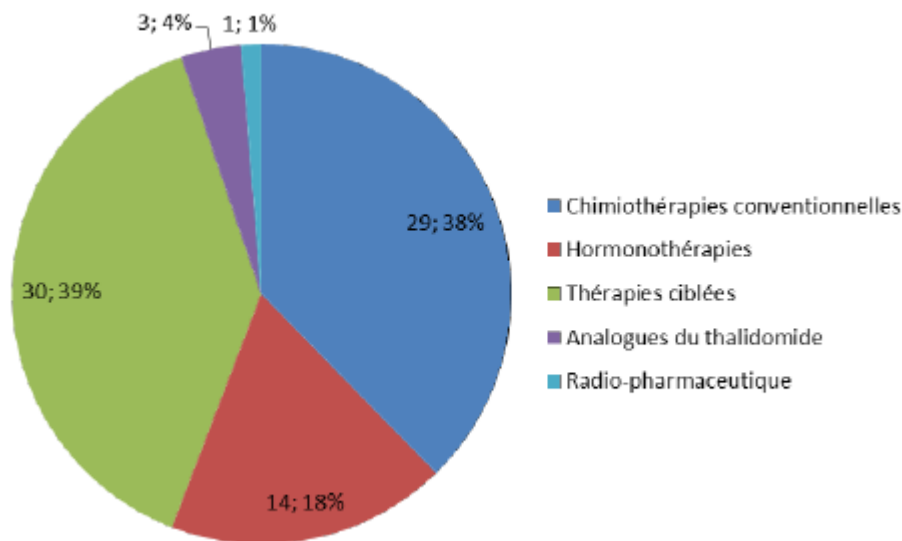
Et enfin la troisième partie de cette thèse comprendra l'étude prospective qui a été menée à l'Institut Sainte Catherine permettant l'élaboration d'un arbre décisionnel prédictif du risque d'évènements indésirables à trois mois de l'initiation d'une thérapie orale : la méthodologie, les résultats et les perspectives à envisager de ce travail y seront présentés.

## I) Les thérapies orales en oncologie en perpétuelle évolution : présentation et problématiques

### 1) Les différentes thérapies orales

#### L'évolution de la place des thérapies orales en oncologie

Depuis l'autorisation de commercialisation du XELODA® (Capécitabine) par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats Unis en 1998 pour le traitement du cancer du sein métastatique, le développement des thérapies orales n'a fait qu'augmenter (11). En 2016, il existait déjà 77 anticancéreux oraux disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La répartition était la suivante : 39% de thérapies ciblées, 38% de chimiothérapies conventionnelles, 18% d'hormonothérapie, 4% d'analogues du thalidomide et 1% de produits radiopharmaceutiques, comme le montre la Figure 2 (5). Ce chiffre a encore augmenté ces dernières années.



**Figure 2- Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique (Avril 2016) (5)**

De nos jours, les différents types de cancer sont traités selon des recommandations officielles comprenant des protocoles de traitements injectables et/ou oraux. L'arrivée de nouvelles molécules de thérapie orale permet le plus souvent leur utilisation séquentielle avec les traitements injectables, sans les remplacer. On peut notamment citer le traitement du cancer

de l'ovaire en rechute, pour lesquels une maintenance par thérapie orale (comme les anti-PARP de type Olaparib, Niraparib et plus récemment le Rucaparib) est possible après la chimiothérapie par voie intra-veineuse. Plus rarement, elles permettent de repousser les traitements injectables à des lignes de traitements plus tardives (3<sup>ème</sup> ligne ou plus). Par exemple dans le cancer du sein, certaines formes métastatiques peuvent être traitées uniquement par voie orale ou sous cutanée (comme les anti-CDK4/6 de type Palbociclib, Abémaciclib ou Ribociclib, avec l'hormonothérapie en première ligne des cancers du sein HER2 négatif).

Il faut cependant souligner que l'essor des thérapies orales n'est pas le seul essor dans le domaine des produits anticancéreux : certains traitements injectables, comme les immunothérapies de type anti-PD1 et anti-PDL1 ont connu un fort développement grâce à leur grande efficacité dans le traitement de certaines pathologies (notamment dans le cancer du poumon). Par exemple en 2015, le nombre d'AMM a été plus élevé pour les traitements injectables que pour les thérapies orales (5). L'association concomitante de diverses classes d'anti-cancéreux (thérapie ciblée, immunothérapie, cytotoxiques) et de modalités d'administration différentes (orale, injectable) se profile comme le traitement de demain et de nombreux essais cliniques sont en cours sur ces combinaisons. On peut par exemple citer l'essai clinique de phase 3 MK-7902-010, initié par le laboratoire Merck, qui évalue la sécurité et l'efficacité de l'association de la thérapie orale Lenvatinib au Pembrolizumab intra-veineux (anti PDL1) dans les carcinomes épidermoïdes de la tête ou du cou (12).

Les thérapies orales concernent aussi bien le domaine de l'oncologie que de l'oncohématologie, leurs indications sont multiples en fonction des classes. Les principales indications dans les cancers solides sont : carcinome du sein, cancer colorectal, cancer de l'ovaire, cancer de la prostate, cancer bronchique et cancer du rein. Les principales indications en oncohématologie sont : myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique, leucémie aigüe et lymphome.

L'évolution des thérapies orales en oncologie porte donc sur leur nombre, leurs indications, mais également leur statut. En effet, dans le sens du plein essor de ces molécules, les ATUs nominatives et de cohorte explosent ces dernières années pour les thérapies orales. On peut citer depuis Mai 2020 pas moins de 7 nouvelles ATUs orales pour diverses indications :

Capmatinib, Mobocertinib et Selumetinib dans le cancer bronchique non à petites cellules, Ripretinib dans les Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales (GIST), Encorafenib dans le cancer colo-rectal, Olaparib dans le cancer du pancréas et Tucatinib dans le cancer du sein HER2 (6). On assiste à une accélération sensible de la mise à disposition de nouvelles thérapies orales ou de thérapies orales rattachées à de nouvelles indications qui font rapidement évoluer les prises en charge des patients non incluables dans les essais cliniques.

## 1. Les chimiothérapies orales

Lors du 20ème siècle, après l'observation des gaz moutarde pendant la seconde guerre mondiale, il se développe en 1946 les premiers anticancéreux injectables : les moutardes à l'azote. A fin des années 1960, une vingtaine de molécules avaient été découvertes et la recherche ne cesse d'évoluer.

Les chimiothérapies orales sont des chimiothérapies conventionnelles qu'on appelle aussi cytotoxiques. Elles inhibent la multiplication et la croissance cellulaire, qu'elle soit normale ou néoplasique : elles manquent donc de sélectivité pour la cellule cancéreuse, et présentent des toxicités proches de celles des anticancéreux injectables (hématotoxicité, toxicité digestive, syndrome mains-pieds, alopecie...).

Les différentes classes agissent à différents niveaux du cycle cellulaire :

- Les alkylants induisent des modifications covalentes de l'ADN (Acide DésoxyRibonucléique) par production de radicaux (comme le Melphalan ou la Lomustine),
- Les antimétabolites inhibent la synthèse de l'ADN en agissant comme faux substrat (comme la Capécitabine ou la Mercaptopurine),
- Les intercalants induisent ou inhibent des coupures de l'ADN (comme l'Etoposide ou le Topotécan)
- Et les poisons du fuseau inhibent la polymérisation de la tubuline, ayant un rôle dans la division cellulaire (comme la Vinorelbine).

Par leur caractère non spécifique, ces thérapies orales conventionnelles sont indiquées dans de multiples types de cancer, solides ou hématologiques. On peut prendre pour exemple les

molécules citées ci-dessus : le Melphalan est indiqué dans le myélome multiple, l'adénocarcinome ovarien et le cancer du sein à des stades particuliers ; l'Etoposide possède différentes indications (cancer testiculaire, cancer du poumon, lymphomes, leucémie aigüe myéloïde, cancer de l'ovaire...) et la Vinorelbine peut être utilisée dans le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du sein métastatique.

## **2. Les thérapies ciblées**

Dans les années 2000, lorsque les chimiothérapies conventionnelles connaissent un essoufflement, les premières thérapies ciblées voient le jour avec le Trastuzumab injectable, indiqué dans le cancer du sein. C'est en 2001 qu'apparaît la première thérapie ciblée orale, l'Imatinib GLIVEC®, indiqué dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). C'est un inhibiteur de protéine kinase qui inhibe puissamment l'activité de la tyrosine kinase BCR-ABL ainsi que plusieurs récepteurs spécifiques. Depuis, le développement de ces molécules est exponentiel : en 2015, 43 thérapies ciblées obtiennent leur AMM, et depuis 3 ans, ce sont 65% d'entre elles qui ont eu leur AMM. Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées et 20 mécanismes d'oncogénèse différents sont bloqués par une ou plusieurs des thérapies ciblées autorisées (13).

Les thérapies ciblées sont des molécules permettant l'inhibition de la croissance et de la propagation des cellules tumorales. Elles agissent grâce à l'inhibition de mécanismes d'oncogénèse, de façon spécifique pour les cellules tumorales et leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (comme les inhibiteurs de la protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (comme les anticorps monoclonaux). C'est pour cette raison qu'on parle de « médecine de précision ». C'est ainsi que la recherche de biomarqueurs, de récepteurs particuliers ou de mutations devient de plus en plus courante lors du diagnostic de cancer. En effet, la présence de ces modifications chez le patient peut permettre une prescription guidée de thérapie ciblée, agissant de façon spécifique pour le type de cancer du patient. Par exemple dans le cancer bronchique non à petites cellules, la recherche de la translocation ALK positive permet la prescription d'Alectinib. Ou encore, l'ATU nominative d'Alpelisib ne peut être prescrite qu'après recherche biologique positive du marqueur PIK3CA dans les cancers du sein RH+ HER2-. Les indications de ces thérapies ciblées sont donc multiples.



Les classes thérapeutiques de ces molécules sont différenciées par leur mécanisme d'action, en voici quelques exemples :

- Les inhibiteurs du protéasome (avec l'Ixazomib NINLARO®)
- Les inhibiteurs de protéine kinase, comme l'Imatinib GLIVEC® ou le Sorafénib NEXAVAR®
- Les inhibiteurs du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), comme l'Aflibercept ZALTRAP®
- Les inhibiteurs de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), comme l'Erlotinib TARCEVA®, le Lapatinib TYVERB® ou l'Osimertinib TAGRISSO®
- Les inhibiteurs des enzymes PARP (PolyADP Ribose Polymérase), comme l'Olaparib LYNPARZA®

Ces thérapies ciblées ont des effets indésirables réduits pour la majorité d'entre eux, par exemple les inhibiteurs de l'EGFR provoquent fréquemment des effets indésirables gastro-intestinaux, mais sans critère de gravité. Cependant, elles peuvent aussi présenter des toxicités spécifiques pouvant survenir sur le long terme, comme le risque d'éruption acnéiforme de l'Erlotinib (inhibiteur EGFR) nécessitant une prescription préventive de doxycycline ou le risque d'hypertension artérielle du Sorafenib et du Sunitinib (inhibiteur de protéines kinases) nécessitant un suivi régulier.

### **3. L'hormonothérapie**

Les premières recherches sur les effets thérapeutiques des œstrogènes sur le cancer datent de 1944 et la découverte du tamoxifène et de son activité SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) de 1971 (9). Différentes molécules sont apparues ensuite avec le Létrozole en 1993, puis le Fulvestrant en 2002.

Dans les tumeurs hormonodépendantes (cancer du sein, cancer de la prostate, cancer de l'endomètre...), l'hormonothérapie a une action antihormonale spécifique et donc antitumorale, en agissant comme agent cytostatique mais aussi cytotoxique. Ils agissent par inhibition compétitive des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes par exemple) ou par inhibition de la biosynthèse d'hormones par blocage d'enzymes (anti-aromatases ou

Abiratérone agissant sur une hydroxylase) provoquant une privation des hormones dans ce types de cancers. Ils ont également une action préventive sur l'apparition de cancers du sein (traitements anti-œstrogènes et anti-aromatases).

Les différentes classes d'hormonothérapie sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous :

Classe pharmaceutique	Molécules
Anti-œstrogènes	Tamoxifène NOLVADEX® Torémifène FARESTON® Fulvestrant FASLODEX®
Inhibiteurs de l'aromatase	Létrozole FEMARA® Anastrozole ARIMIDEX® Exemestane AROMASINE®
Antiandrogènes	Abiratérone ZYTIGA® Bicalutamide CASODEX® Nilutamide ANANDRON® Enzalutamide XTANDI® Cyprotérone ANDROCUR® Mégestrol MEGACE®
Agonistes de la LH-RH	Triptoréline DECAPEPTYL® Leuproréline ENANTONE®, ELIGARD® Nafaréline SYNAREL® Goséréline ZOLADEX®
Antagonistes de la LH-RH	Dégarelix FIRMAGON®

**Tableau 1 – Les classes d'hormonothérapie**

Les effets indésirables classiques de ces traitements sont les effets de la ménopause ou de l'andropause, comme l'asthénie, les bouffées de chaleur, la sécheresse cutanée et des muqueuses, les troubles de la libido, l'impuissance, la prise de poids, la rétention d'eau...

## **2) Les raisons du développement des thérapies orales**

En comparaison aux anticancéreux par voie injectable, les thérapies orales présentent de nombreux avantages. Elles sont habituellement perçues comme apportant plus de confort et

d'autonomie au patient. Les patients décrivent une meilleure qualité de vie, où une vie sociale et professionnelle est possible grâce à une prise du traitement à domicile plus facile ne nécessitant pas l'implantation d'un cathéter, soit un sentiment d'indépendance (14). Dans l'étude de Liu et al, 89% des patients déclarent préférer la voie orale pour leur traitement anticancéreux. Les raisons de ce choix sont les problèmes liés à la voie intraveineuse (douleur et difficultés de pose), convenances personnelles, l'environnement d'administration de la chimiothérapie (domicile versus secteur hospitalier), antécédents de mauvaise tolérance d'une chimiothérapie intraveineuse et volonté de voyager (15). Dans une autre étude, 60% des patients pensent que les thérapies orales sont plus avantageuses et 22% déclarent même être prêts à sacrifier l'efficacité d'une chimiothérapie injectable pour une moindre toxicité et une meilleure qualité de vie avec un protocole oral (16). L'intégration de ces thérapies orales dans le traitement standard des pathologies cancéreuses est donc une forte attente des patients.

Il faut également souligner que le développement de ces thérapies orales a un impact sur les coûts du traitement des cancers dans les établissements de santé : on observe effectivement une diminution des séjours hospitaliers et une augmentation des consultations. Ces changements nécessitent une évolution des modes de tarification, en cours d'élaboration par le ministère en charge de la santé (17). Différentes études ont permis de démontrer que la forme orale de certaines chimiothérapies intraveineuses (comme la Vinorelbine dans le cancer du poumon) permettent de réduire de façon significative le coût annuel du traitement tout en gardant la même efficacité (18). Leur développement s'inscrit dans les volontés des autorités de santé (10). Pourtant, on peut remarquer que le coût des thérapies devient de plus en plus important, les thérapies ciblées représentent 49,2 % des dépenses d'anticancéreux (inscrits sur la liste en sus) pour le secteur public et 72,3 % pour le secteur privé commercial (19).

### **3) Les problématiques des thérapies orales**

Malgré les avantages des thérapies orales, leur marge thérapeutique étroite et leur profil pharmacologique complexe exposent les patients, en dehors du secteur hospitalier sécurisant, à des risques iatrogènes médicamenteux. En effet, les anticancéreux par voie injectable, bien que toxiques, sont administrés dans un environnement hospitalier, avec une surveillance et un suivi approprié selon les recommandations actuelles. Les rendez-vous réguliers des patients en hôpital de jour permettent le soutien aux patients, mais également d'assurer l'observance

du traitement, le suivi des effets indésirables et des différentes interactions avec les traitements personnels.

En revanche, le développement exponentiel des thérapies orales a été plus rapide que l'organisation mise en place par les établissements prescripteurs et professionnels de santé de ville dorénavant sollicités pour un suivi adapté de ces molécules administrées à domicile par les patients eux même (20). Les principales problématiques de ces traitements sont : la complexité de prise des traitements avec des schémas de prise non conventionnels, la présence de toxicités et d'interactions médicamenteuses multiples, la responsabilité entière du patient quant à l'observance et la surveillance des effets indésirables, la distance avec le milieu hospitalier et l'augmentation des prix des thérapies orales (11).

De plus, les patients cancéreux sont des patients particulièrement vulnérables et moins tolérants aux différentes toxicités (21) : la pathologie cancéreuse induit des troubles comme la dénutrition, la réduction du taux de protéines sériques de liaison, la présence d'œdèmes ou d'insuffisance hépatique ou rénale, pouvant modifier le devenir du médicament dans l'organisme. Ces perturbations se surajoutent à celles induites physiologiquement par l'âge du patient (de plus en plus important en cancérologie avec un âge médian au diagnostic de 67,5ans en 2015) (22).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que seulement 50% des patients porteurs d'une pathologie chronique étaient observants pour leur traitement, entraînant une augmentation des dépenses de santé (23). Dans le contexte oncologique, la fragilité des patients requiert une adhérence optimale pour s'assurer d'un traitement efficace. L'adhérence n'est pas uniquement un synonyme d'observance, elle inclut également l'implication du patient dans son traitement : être présent pour les différents suivis oncologiques, avoir un régime alimentaire sain et faire de l'exercice physique. Les taux d'adhérence aux thérapies orales peuvent varier de 40% à 100% (24).

La non-observance constitue un des enjeux majeurs de la santé à la fois en termes de morbidité, de surmortalité et d'efficacité économique. L'absence d'adéquation entre le comportement des patients (prise de médicaments, suivi de régime alimentaire et/ou changement de mode de vie) et les recommandations d'un professionnel de santé est source d'un coût évitable de 9 milliards d'euros en France (25). Pour autant, la sur-observance est

également un phénomène à surveiller. Chez les patients cancéreux, la motivation issue du taux de mortalité du cancer peut les amener à omettre la survenue d'effets indésirables au personnel soignant afin de ne pas arrêter le traitement anti-cancéreux pour éviter une perte de chance. Cette pratique entraîne pourtant une augmentation des effets indésirables, des reports de cycle et des diminutions de dose (26).

Les thérapies orales, comme toute chimiothérapie, sont des molécules engendrant des effets indésirables. Ils sont multiples et largement décrits dans la littérature en fonction des classes thérapeutiques, comme présenté plus haut dans ce travail. Certains effets secondaires restent difficiles à détecter et à prévenir par le patient, comme la toxicité hépatique ou cardiaque des anti-angiogéniques ou l'hypothyroïdie des inhibiteurs de tyrosine kinase. A l'inverse, d'autres effets indésirables peuvent être surveillés par les patients et ils doivent lui être présentés à l'initiation du traitement : la toxicité cutanée ou digestive, l'asthénie, l'hématotoxicité, l'hypertension artérielle...

La délivrance des thérapies orales est également à prendre en compte. La majorité de ces traitements sont disponibles en officine, éloignant le patient des soins spécialisés en oncologie. En effet, les thérapies orales disponibles en rétrocession hospitalière permettent un suivi plus rapproché des patients, avec la possibilité de consultations oncologiques et pharmaceutiques à chaque dispensation. Or, moins d'une dizaine d'anticancéreux par voie orale sont actuellement dispensés par les hôpitaux aux patients ambulatoires, en plus des thérapies orales sous ATU (5). Le suivi et les soins du patient en ville peuvent alors devenir compliqués, en l'absence d'une communication adéquate entre les différents interlocuteurs du patient, à la ville et à l'hôpital (27). En effet, les prescriptions réalisées à l'hôpital peuvent avoir été faites sans connaître le traitement exhaustif du patient, et la dispensation pharmaceutique en ville peut s'effectuer sans que les différents acteurs connaissent le dossier médical du patient. De plus, une étude européenne montre que 64% des pharmaciens officinaux pensent ne pas avoir la formation nécessaire pour dispenser de façon sécurisée les thérapies orales (28).

Cette prise en charge ambulatoire des patients favorise les consultations multiples auprès de différents médecins prescripteurs. Cette pratique présente un risque de polymédication et d'associations inappropriées d'au moins 3 fois supérieur à celui d'un patient suivi par un seul

médecin prescripteur (29). Des hospitalisations peuvent s'ajouter à leur prise en charge, avec de nouveaux risques d'erreurs médicamenteuses aux différents points de transition. Dans l'étude de Nazer et al, 22,9% des admissions en soins intensifs de patients atteints de cancer sont associés à un évènement indésirable médicamenteux (30).

Le risque d'interactions médicamenteuse chez les patients cancéreux sous thérapie orale est élevé. Cela s'explique par les schémas de prise complexe avec l'alimentation, la polymédication fréquente, chez des patients souvent âgés, pratiquant l'automédication et traités par différents professionnels de santé n'ayant pas toujours d'échanges sur les traitements du patient (31). De plus, de nombreux patients atteints de cancer ont recours à des médecines alternatives comme la phytothérapie, connue également pour amener de nombreuses interactions avec les thérapies orales. Leur utilisation doit alors être réévaluée avec les patients (32). Plusieurs études relatent de la fréquence de ces interactions médicamenteuses : Escudero et al rapporte la survenue d'interactions médicamenteuses pour 43% des patients dans une population de 134 patients sous thérapie orale (33). Même si la majorité de ces interactions n'ont pas ou peu de conséquences cliniques, environ 20% d'entre elles peuvent être significatives et conduire à une hospitalisation (34).

#### **4) L'évolution des thérapies orales dans nos établissements de santé et la nécessité d'un suivi rapproché**

Toutes les problématiques évoquées ci-dessus démontrent la nécessité d'un suivi rapproché des patients sous thérapies orales. En effet, la prévalence des différents cancers associée à l'augmentation des thérapies orales disponibles, présentant des toxicités très variables et différentes interactions médicamenteuses, requiert un suivi pharmaceutique organisé pour les patients à plus haut risque de faire des évènements indésirables.

De plus, la levée de la réserve hospitalière pour la majorité des thérapies orales sur le marché français modifie la prise en charge classique des patients cancéreux. La nouvelle dimension extrahospitalière pour la dispensation et l'administration de ces traitements nécessite un accompagnement du patient pour s'assurer de son implication, ainsi qu'une adaptation de l'organisation des parcours de soins permettant une articulation entre l'équipe de ville et

l'hôpital. C'est dans ce contexte que différentes actions sont menées pour accompagner ce virage ambulatoire de la chimiothérapie anticancéreuse.

Le dernier plan cancer 2014-2019, initié par le gouvernement français, dédie des actions de « Sécurisation de l'utilisation des chimiothérapies orales » dans l'objectif 3 « Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques » de l'axe « Guérir plus de personnes malades ». Les principales directives de ce plan sont les suivantes :

- Elaborer des référentiels nationaux de stratégie thérapeutique incluant la nouvelle place des thérapies orales, mais aussi leurs modalités d'utilisation et leurs conditions de prévention et gestion des toxicités,
- Expérimenter des nouveaux modes d'organisation pour la prise en charge de ces patients sous thérapies orale, en ville et à l'hôpital grâce à des appels à projets,
- Développer l'éducation thérapeutique en oncologie en impliquant les équipes hospitalières et les professionnels de santé de premier secours grâce à des programmes de formation pour les professionnels et des guides patients nationaux sur les thérapies orales (pour la prévention et gestion des effets indésirables, l'observance et la sécurité des traitements),
- Sécuriser les conditions de dispensation initiale des thérapies orales en officine grâce à l'accompagnement des professionnels de ville et le suivi rapproché des patients par les équipes hospitalières (10).

En effet, il a été démontré qu'un lien entre les différents professionnels de santé, un suivi régulier avec des informations sur la maladie et les traitements avec remise de supports écrits procurent un sentiment de sécurité aux patients leur permettant une meilleure gestion de leurs traitements (33). Cette éducation thérapeutique pour les thérapies orales doit être réalisée d'une façon compréhensive pour les patients à l'initiation de la molécule et tout au long du traitement (14). De plus, parmi les patients sous thérapie orale qui auront un effet indésirable au cours du premier mois, 9 patients sur 10 en développeront aussi par la suite (33). Leur prise en charge doit donc être globale et continue, dès l'initiation du traitement, afin de ne pas sous-évaluer ces toxicités et de détecter les patients les plus à risques.

Concernant le lien ville-hôpital, celui-ci est encore insuffisamment développé et le manque de collaboration et d'interface entre les systèmes de prescription entraîne une augmentation des

erreurs médicamenteuses (35). Pourtant, l'implication des pharmaciens de ville dans le suivi des patients sous thérapie orale a son efficacité, notamment dans la détection et la gestion des interactions médicamenteuses pour près d'un patient sur cinq (36).

Il est donc primordial que les dispositifs visant à sécuriser le suivi ambulatoire des thérapies orales, prescrites à l'hôpital, s'inscrivent désormais dans une dimension ville-hôpital. Cette dimension est nécessaire pour améliorer la prise en charge médicamenteuse et permettre le développement de parcours de soins spécifique à chaque patient, du diagnostic du cancer à l'administration de la thérapie orale à domicile. Un des objectifs principaux de l'amélioration de ce suivi est la réduction de la perte d'efficacité des thérapies orales due à la mauvaise observance, la mauvaise gestion des effets indésirables et aux interactions médicamenteuses. De nouvelles organisations sont requises pour permettre une réelle coordination entre la ville et l'hôpital, un suivi optimal des patients et leur implication dans la poursuite de leur traitement. La pharmacie clinique, le pharmacien hospitalier, mais également tous les professionnels de santé, ainsi que les pharmacies de ville ont leur rôle à jouer dans cette situation.



## **II) Le suivi des patients à l'initiation d'une thérapie orale**

### **1) L'évolution des thérapies orales dans les pharmacies hospitalières : le développement de la pharmacie clinique oncologique**

#### **1. Définition de la pharmacie clinique et contexte actuel**

La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique regroupant de nombreuses activités et de nombreuses définitions existent dans la littérature. Une des plus anciennes et des plus utilisées reste celle de Charles Walton en 1961 : « La pharmacie clinique représente l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » (37).

Cependant, la définition de la DGOS permet de présenter les différentes activités réalisées : « La pharmacie clinique doit être pensée comme un outil de dialogue et de gestion en interne. Elle recouvre des activités réalisées exclusivement ou non par le pharmacien, notamment l'analyse pharmaceutique des thérapeutiques, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient, le conseil aux patients et aux soignants, la surveillance du traitement, le suivi pharmaceutique des patients, l'évaluation des pratiques professionnelles.

Ces activités concourent, dans les champs sanitaire, médico-social et ambulatoire :

- À la maîtrise de l'iatrogénie médicamenteuse et du bon usage des produits de santé ;
- À l'évaluation de la pertinence et de l'efficacité des traitements ;
- À la sécurisation du parcours du patient aux différents points de transition (intra/extra structures, ville-hôpital-ville) »(38).

La pharmacie clinique contribue donc à l'optimisation du parcours de soins des patients traités par thérapies orales anticancéreuses, mais aussi à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien l'exerce en complément de la nécessaire coordination entre les différents professionnels de santé ville-hôpital et les aidants (37).

Très développée aux États-Unis et au Canada depuis les années 1960, la pharmacie clinique est aujourd'hui une discipline en plein essor qui a transformé le métier de pharmacien hospitalier. On a pu observer un développement lent à partir des années 1980 en France, puis

une accélération ces dernières années grâce à l'impulsion d'une volonté nationale avec les appels à projets DGOS pour promouvoir la pharmacie clinique, le rapport de la Haute Autorité de santé sur la conciliation médicamenteuse, l'intégration de la pharmacie clinique dans le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins (CAQES) des établissements de santé (39). En effet, les actions de pharmacie clinique sont dorénavant inscrites comme de nouvelles missions des pharmacies à usage intérieur au journal officiel dans les instances réglementaires (40).

La majorité des activités de pharmacie clinique sont chronophages et nécessitent des moyens humains et de la coopération médicale. C'est pourquoi leur déploiement reste encore hétérogène dans les établissements de santé en France. Au sein des centres de cancérologie, la pharmacie clinique se déploie au service de l'accompagnement des patients recevant une thérapie orale anticancéreuse, à travers la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique et de consultations pharmaceutiques qui s'ajoutent aux autres consultations de l'équipe médicale et pluridisciplinaire (41).

## **2. Les différents outils disponibles à la pharmacie clinique**

### **i) La conciliation médicamenteuse**

La Haute Autorité de Santé donne une définition de la conciliation médicamenteuse en 2015 : « La conciliation des traitements médicamenteux est 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 pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts » (42). C'est une démarche pluridisciplinaire principalement menée par les établissements de santé, mais qui implique fortement les professionnels de soins de ville, les patients, leur entourage et les aidants.

La conciliation médicamenteuse permet la rédaction du Bilan de Médication Optimisé (BMO). Il est défini comme la liste habituelle exhaustive et complète des médicaments pris ou à prendre par le patient, qu'ils soient prescrits par le médecin traitant ou le spécialiste, ou

qu'ils soient pris en automédication (43). Il se construit grâce à une analyse critique et structurée des médicaments du patient (analyse de pertinence ou analyse pharmaceutique clinique). Le bilan de médication nécessite l'accès à une information exhaustive concernant le patient, dont les données cliniques et biologiques et son traitement médicamenteux. Le BMO validé par le pharmacien, est un socle sur lequel tout professionnel de santé peut s'appuyer pour poursuivre la prise en charge du patient. Il intègre la totalité des traitements du patient, ainsi que les points critiques médicamenteux (automédication et phytothérapie) et physiopathologiques (interactions, contre-indications et posologies).

Les principaux objectifs de la conciliation médicamenteuse sont les suivants (43) :

- Une réduction des erreurs médicamenteuses. En effet, environ 10% des erreurs médicamenteuses interceptées par la conciliation, auraient pu avoir des conséquences majeures, critiques ou catastrophiques pour les patients (44)(45). De plus, environ 40% des patients conciliés possèdent une erreur médicamenteuse sur leur bilan de médication (46). Il peut s'agir de l'interruption inappropriée des médicaments du domicile lors de l'admission du patient, d'une modification erronée de doses ou de formes galéniques ou de modalités d'administration, de la duplication des principes actifs, de la poursuite ou l'ajout de médicaments, de l'absence de reprise des traitements habituels du patient à sa sortie...
- Une diminution du recours à l'hospitalisation comme les passages aux urgences ou les réhospitalisations non programmées grâce à l'action conjuguée de la conciliation des traitements médicamenteux et d'autres programmes tel l'accompagnement thérapeutique du patient à sa sortie (47)(48).
- Une continuité médicamenteuse avec le renforcement du lien ville-hôpital (49) et la poursuite de la conciliation des traitements médicamenteux réalisée en secteur de ville grâce au bilan partagé de médication (50).

## ii) Le plan pharmaceutique personnalisé

Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) peut être défini comme une synthèse écrite et l'élaboration de propositions ciblées à l'équipe de soins ou au patient (ou son entourage) sur un ou plusieurs éléments identifiés, à la suite du BMO (51).

Il est donc réalisé lorsque le bilan de médication identifie des situations à risque et que le parcours de soins n'est pas encore établi. Ce PPP contient différentes étapes (52):

- L'analyse pharmaceutique des données du dossier patient,
- Le développement d'un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient,
- Un avis pharmaceutique présentant les situations à risque et des préconisations d'optimisation (à destination des professionnels de santé ou du patient lui-même).  
L'action développée, de type « suivi pharmaceutique », concerne la gestion de problèmes liés à la thérapeutique, les adaptations posologiques, les effets indésirables...

Le PPP permet donc de formuler des Interventions Pharmaceutiques (IP), s'inscrivant dans le suivi au long cours du patient. Ces IP peuvent par exemple proposer un arrêt ou une substitution de traitement, un suivi thérapeutique spécifique ou une adaptation posologique. Ces différents points d'optimisation peuvent également être associés à la gestion de l'iatrogénie médicamenteuse en collaboration avec le médecin prescripteur en proposant une modification de plan de prise, l'ajout d'un traitement correcteur, l'organisation d'une séance d'éducation thérapeutique ciblée (51). Cette activité nécessite une collaboration pluridisciplinaire autour du patient.

La pharmacie clinique trouve notamment son intérêt pour le suivi des patients oncogériatriques qui reçoivent de multiples traitements pour leurs comorbidités en plus de leur thérapie orale anticancéreuse. Plusieurs travaux récents révèlent que l'intervention du pharmacien clinicien dans la prise en charge médicamenteuse du patient permet une meilleure évaluation des problèmes liés aux traitements (interactions médicamenteuses, effets indésirables iatrogéniques), de l'observance des patients (53) ainsi que de l'identification de médicaments potentiellement inappropriés avec incitation à la déprescription (54)(55). Une revue systématique de la littérature sur les interventions pharmaceutiques auprès de patients traités par thérapie orale anticancéreuse souligne l'impact positif de l'implication du pharmacien dans le parcours de soins de ces patients sur l'observance et la satisfaction du patient (56).

### iii) La consultation pharmaceutique à l'initiation de la thérapie orale

La consultation pharmaceutique (CP) est une activité de pharmacie clinique permettant une prise en charge multidisciplinaire ville-hôpital. Cette activité réalisée par le pharmacien hospitalier spécialisé en oncologie est de plus en plus déployée dans les établissements de santé de France. En effet, une grande majorité des pharmaciens de centres de lutte contre le cancer a initié différentes démarches d'accompagnement du patient, notamment avec la consultation pharmaceutique (41). Sa mise en place est administrativement moins lourde que pour l'éducation thérapeutique et ses différentes étapes sont bien codifiées dans les recommandations de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) (57).

Les objectifs de la CP sont multiples (58):

- Réalisation d'une analyse pharmaceutique grâce à un bilan de médication,
- Evaluation des connaissances du patient et/ou l'aidant (modalités de prise, effets indésirables...) et de l'adhésion à sa prise en charge,
- S'assurer que le schéma de prise a bien été compris,
- Permettre au patient d'identifier, prévenir et limiter les effets indésirables et de connaître la conduite à tenir en cas d'effet indésirable grave,
- Evaluer et améliorer l'observance globale.

Les recommandations préconisent plusieurs CP par patient pour permettre un accompagnement optimal : une CP d'initiation à l'instauration du traitement, une CP de suivi à l'issue du premier mois puis des CP de suivi à échéance régulière (57). Il semble important d'accompagner au mieux le patient avec des informations adaptées et détaillées sur ses traitements. La personnalisation de la consultation permet de s'adapter à l'histoire de la maladie, aux questions et interactions médicamenteuses propres à chaque patient.

L'implémentation et le déploiement des CP se déroulent en fonction des contraintes organisationnelles de chaque établissement. Le pharmacien hospitalier doit définir des critères de choix pour réaliser ces CP. Cette organisation peut s'axer sur la volonté médicale, les moyens pharmaceutiques, les traitements concernés et les profils des patients. Il convient à chaque établissement de définir sa procédure de mise en place progressive des CP.

A l'ISC, des consultations pharmaceutiques sont effectuées pour chaque patient initiant une thérapie orale et pour qui l'oncologue a jugé cet accompagnement pharmaceutique nécessaire. Les thèmes abordés lors de ces rendez-vous (consultation d'environ 30 minutes) sont centrés sur les traitements médicamenteux : explication du principe actif de la thérapie orale et de son bon usage, analyse pharmaceutique des différents traitements à la recherche d'interactions médicamenteuses, y compris la phytothérapie ou autre complément alimentaire, informations sur les principaux effets secondaires et modalités de prévention/gestion au domicile. Des supports documentaires (fiche d'information patient sur le médicament, calendrier pour la gestion des prises et le recueil des effets indésirables, coordonnées téléphoniques de la pharmacie en cas de besoin) et un suivi téléphonique pendant les premières semaines de traitement peuvent également être proposés au patient lors de ces entretiens.

L'optimisation du parcours de soins des patients traités par thérapie orale anticancéreuse requiert une réorganisation hospitalière (coordination interprofessionnelle, disponibilité médicale...) avec un lien ville-hôpital. La pharmacie clinique, grâce à ses différents outils, permet de répondre à la nécessité de sécuriser et d'améliorer la prise en charge médicamenteuse de ces patients. Sa mise en œuvre concerne notamment l'accompagnement pluridisciplinaire, continu, sur le long terme du patient traité par thérapie orale anticancéreuse de l'hôpital jusqu'au domicile.

## **2) Les parcours de soins en oncologie**

### **1. La prise en charge classique à l'initiation d'une thérapie orale**

Un parcours de soins comprend et décrit la prise en charge d'un patient dans lequel interviennent les acteurs du système sanitaire hospitalier et ambulatoire. Il consiste à développer une meilleure coordination des professionnels soignants, lors des phases aiguës de la maladie comme lors de l'accompagnement global du patient sur le long terme. Cette notion de parcours de soins permet ainsi de s'appuyer sur les bonnes pratiques de chaque professionnel mais aussi de développer les actions d'anticipation, de coordination et d'échanges d'informations entre tous les acteurs impliqués (59).

Le premier Plan Cancer en 2003 (60) a permis d'améliorer l'organisation et la coordination pour chaque patient d'un parcours de soin personnalisé et efficace pour assurer une qualité de

prise en charge optimale. Il a installé la mise en place du dispositif d'annonce et la généralisation des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires, ou RCP, pour une meilleure qualité des soins en cancérologie. Le Plan cancer II (61) pérennise et complète ces mesures en insistant sur la nécessité d'amélioration de coordination des soins dans chaque structure mais aussi entre la ville de l'hôpital. Enfin, le dernier Plan Cancer (10) promeut une prise en charge personnalisée en s'adaptant aux besoins du patient et de son entourage, grâce à l'utilisation des programmes personnalisés de soins et de l'après-cancer ainsi que des supports d'information de référence sur sa pathologie et son traitement. On y trouve la volonté de fluidifier et adapter les parcours de soins pour permettre une continuité de cette prise en charge, sans rupture, avec un suivi post-chimiothérapie en ville.

En effet, le parcours de soins d'un patient cancéreux, du diagnostic au retour à domicile, est complexe. La multiplicité des acteurs nécessite une meilleure coordination pour un meilleur accompagnement des malades pendant et après la prise de leur traitement. Les patients demandent que ce parcours de soin soit plus fluide, non compartimenté et facilité pour éviter tout sentiment de rupture et d'abandon, en particulier entre l'hôpital et la ville.

Le parcours de soins en oncologie est pluridisciplinaire et rythmé par une succession d'étapes qui doivent être connues par tous les acteurs de santé. Il débute dès la forte suspicion de cancer ou le diagnostic, il comprend les différentes méthodes diagnostiques comme la biopsie, puis les RCP et le dispositif d'annonce. Il est alors proposé un Programme Personnalisé de Soins (PPS) qui détaille les options thérapeutiques et la mise en place des soins ainsi que leur coordination. Le parcours de soins se déroule ensuite pendant les traitements actifs (par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) et les soins de support, en secteur hospitalier ou à domicile. Il se poursuit au-delà pour la surveillance et le suivi des patients (62).

Actuellement, il n'existe pas de parcours de soins type du patient cancéreux traité par thérapie orale (63). Cependant, à l'initiation d'une thérapie orale, la majorité des Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et des unités d'oncologie d'établissements ont mis en place un système de coordination des soins. La plupart du temps, il s'agit de coordination de soins infirmiers à l'aide d'une IDEC (Infirmière Diplômée d'Etat Coordinatrice) : la coordinatrice travaille au quotidien avec les équipes médicales et interdisciplinaires en intervenant à des moments clefs pour faciliter les liens, détecter les écarts et fluidifier le parcours du patient.

Elle voit le patient en entretien pour des évaluations cliniques, l'évaluation du besoin en soins de supports, orientation et coordination ; elle organise des suivis téléphoniques et peut organiser le lien ville-hôpital. Ce dispositif participe pleinement au déploiement de l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux (64).

A l'ISC, des consultations pharmaceutiques sont en place depuis plusieurs années. Elles sont effectuées pour chaque patient initiant une thérapie orale et pour qui l'oncologue a jugé cet accompagnement pharmaceutique nécessaire. Leur déroulement a été détaillé plus haut dans ce travail. Il a également été mis en place une phase test d'unité de thérapie orale (ou UTO) en sénologie, s'appliquant pour l'instant à 5 molécules (Palbociclib, Abemaciclib, Ribociclib, Everolimus et Capécitabine). Cette prise en charge permet au patient d'avoir des consultations avec l'oncologue, l'IDEC et le pharmacien le même jour lors de l'initiation de la thérapie orale. Le suivi téléphonique s'effectue ensuite par l'IDEC, avec un rythme d'appels spécifique à la molécule et au souhait du patient ; cette dernière fait également le lien avec les soins de supports et les professionnels de santé de ville.

L'étude CHIMORAL, initiée par une équipe hospitalière parisienne, a permis de comparer, en termes de sécurité et continuité des soins, une prise en charge coordonnée versus une prise en charge dite habituelle pour les patients sous thérapie orale (65). La prise en charge coordonnée comprend la remise au patient d'une fiche d'information portant sur la thérapie orale prescrite, un lien pour un module e-learning pour les professionnels de santé de ville et des visites hebdomadaires d'infirmières à domicile pour surveiller l'apparition d'effets indésirables, encourager l'observance du patient et l'aider à compléter le livret de bord. L'étude n'a pas permis de mettre en évidence un impact de cette prise en charge coordonnée sur le recours à la structure hospitalière pour effets indésirables (manque de puissance, difficultés de recrutement et évolution rapide des thérapies orales). Cependant, les résultats confortent le besoin de développement de modèles de parcours de soins de ville.

On peut également mentionner les systèmes de santé anglais et irlandais pour le choix des différents parcours de soins. Les patients ayant terminé leur traitement oncologique sont dirigés vers trois différents parcours de suivi post-chimiothérapie en fonction des séquelles du traitement, du risque de récurrence, de la présence de comorbidités, de la situation clinique et sociale du patient... On distingue alors les patients devant simplement être conseillés dans la



gestion autonome de leur suivi, les patients nécessitant quelques visites en secteur oncologique pour une optimisation de leur surveillance et les patients à haut risque nécessitant un suivi pluridisciplinaire régulier. Ce système de soins est appelé « risk-stratified care » ou soins stratifiés par le risque (66).

## **2. La place pour les nouvelles technologies dans la gestion des thérapies orales**

Les nouvelles technologies peuvent également participer au développement de nouveaux parcours de soins en oncologie. Plusieurs définitions existent dans la littérature, mais la santé connectée (appelée aussi santé numérique ou e-santé) est souvent définie comme un ensemble d'activités et de composantes (objets connectés, applications mobiles...) ayant recours à des moyens électroniques pour délivrer des informations, des ressources et des services en lien avec la santé (67). Cette e-santé se développant depuis les années 2000 est en plein essor et l'impact du numérique dans l'organisation des parcours de soins doit être pris en compte.

Les autorités recommandent leur implémentation et leur utilisation depuis plusieurs années en rédigeant des référentiels de bonnes pratiques (68). Le numérique est également un des axes prioritaires du plan « Ma santé 2022 » rédigé par le gouvernement en 2018 (69). Il y est mentionné une volonté d'accélération du virage numérique avec l'ouverture d'un espace numérique de santé individuel et personnalisable pour chaque patient ainsi que l'aide du numérique pour améliorer les organisations de soins et dégager du temps médical. L'opinion publique se dirige vers ce développement : plus de 90 % des professionnels de santé et 73% des français considèrent que la santé connectée est une opportunité pour améliorer la prévention et la qualité des soins, notamment en matière d'obésité, de diabète ou d'hypertension (70).

En plus de l'accompagnement humain inévitablement nécessaire, l'apport de ces nouvelles technologies (dispositifs e-connectés, applications numériques, télémédecine) pourrait donc renforcer le suivi de l'observance et de la tolérance des thérapies orales anticancéreuses. Dans le domaine de l'oncologie, on observe récemment des avancées avec le premier logiciel de télésurveillance remboursé dans le droit commun en France : Moovcare Poumon®. Un accord entre le fabricant, la société Sivan, et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé), a

permis son inscription à la LPP (Liste des Produits et Prestations) en juin 2020, ouvrant ainsi la voie à la santé connectée en oncologie (71).

Le produit Moovcare Poumon® est un logiciel de type web-application mis à disposition via internet destiné à la télésurveillance médicale des rechutes et complications chez les patients atteints d'un cancer du poumon non progressif. Ce logiciel de suivi n'est pas destiné à se substituer au suivi conventionnel : c'est un outil complémentaire. Un essai clinique multicentrique de phase 3 a mis en évidence que les patients utilisant l'application avaient un allongement significatif de la survie (19 mois contre 12 mois chez les patients qui n'utilisaient pas l'application) et une amélioration de la qualité de vie (72). Le fonctionnement de Moovcare Poumon® repose sur un algorithme qui permet l'analyse de l'évolution des symptômes déclarés par le patient. A partir de cette analyse, si un risque de récurrence ou de complications est détecté, une alerte sous forme de notification par courriel et/ou SMS est adressée instantanément au médecin référent, qui peut adapter la conduite à tenir et décider du suivi à accorder à ces alertes.

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a également présenté lors de son dernier congrès en mai 2020 l'essai randomisé de phase 3 CAPRI. Cette étude permet de mesurer l'impact de l'utilisation des technologies de la santé sur le suivi et la qualité de vie des patients sous thérapie orale. Elle a comparé un suivi combinant un suivi dirigé par des infirmières et une application mobile contre le suivi standard. Les infirmières ont réalisé des suivis téléphoniques réguliers pour évaluer les symptômes, les toxicités, l'observance et les besoins en soins de support. Les patients pouvaient utiliser l'application mobile pour enregistrer les données de suivi et contacter les professionnels de santé. L'intervention a duré 6 mois. Par rapport au suivi standard, l'intervention CAPRI a amélioré la Dose Intensité Relative (93% contre 89%,  $p=0,04$ ), la qualité des soins (mesurée grâce au score PACIC ou Patient Assessment of Care for Chronic Conditions), diminué les hospitalisations et leur durée, ainsi que le taux de toxicités de grade  $\geq 3$  liées au traitement (73). Cette nouvelle organisation du parcours de soins améliore donc significativement le suivi de ces patients sous thérapies orales.

C'est dans ce contexte et dans le cadre du projet DGOS 2017 (projet organisationnel de pharmacie clinique) que s'inscrit le travail de cette thèse. L'Institut Sainte Catherine (en

collaboration avec l'Institut Paoli Calmette) développe également une application numérique pour le suivi des patients sous thérapies orales : Thess®. Cet outil a pour objectif la sécurisation de la prise des thérapies orales à domicile grâce à une meilleure sensibilisation au bon usage, la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse ainsi qu'un meilleur suivi clinique et biologique. Le patient pourra y incrémenter diverses informations et recevoir des notifications relatives à sa prise en charge médicamenteuse. En effet, la déclaration des effets indésirables par les patients eux-mêmes (ou PRO, Patient Reported Outcomes) doit être encouragée et facilitée. Plusieurs études font état d'une sous-déclaration de la part des médecins de certaines toxicités, y compris dans les essais cliniques (74). Les divergences entre les rapports de toxicités des médecins (qui ont tendance à sous-estimer les toxicités) et des patients suggèrent le caractère subjectif de l'appréciation médicale, même établie en prospectif en présence du patient. Grâce à l'outil Thess®, les professionnels de santé dédiés au suivi numérique des patients pourront suivre en temps réel les données d'observance et de tolérance recueillies par le dispositif. Cette application pourra être proposée en priorité aux patients les plus à risque de faire des événements indésirables. L'évaluation de ce risque sera réalisée en routine avec l'aide d'un arbre décisionnel pertinent et validé.

### **3. Les scores ou arbres décisionnels orientant la prise en charge des patients**

#### **i) Les différents scores ou arbres décisionnels en oncologie : exemples dans la littérature**

On trouve dans la littérature différents scores ou arbres décisionnels permettant de classer les patients en fonction de leur risque de développer une pathologie ou de faire des événements indésirables. Quelques-uns de ces scores ont été développés en oncologie, mais aucun dans le cas des traitements par thérapie orale à notre connaissance. Certains exemples ci-dessous peuvent être présentés afin d'en retenir les différentes étapes d'élaboration.

Une équipe anglaise a développé et validé l'algorithme QThrombosis®. Il est capable d'estimer le risque de développer une thromboembolie jusqu'à 5 ans dans le futur. Son objectif est de faire bénéficier de la prophylaxie aux personnes les plus à risque. L'algorithme pourrait également être utilisé pour l'aide à la prescription de traitements avec un risque de thromboembolie veineuse (comme la pilule contraceptive orale, les substituts hormonaux et

les antipsychotiques). Il s'agit d'une étude prospective sur une large cohorte de dérivation et une large cohorte de validation (2 314 701 et 1 240 692 patients après exclusion) où le critère clinique à observer était l'incidence d'une thromboembolie. L'élaboration de l'algorithme a été réalisé en analysant les variables de prédiction des facteurs de risques connus pour cette pathologie (75).

Une équipe espagnole a développé et validé de façon interne un arbre décisionnel, l'Index EPIPHANY®, permettant de prédire les risques de complications d'embolie pulmonaire chez les patients oncologiques (76). Il permettrait d'optimiser le suivi des patients et pourrait être impliqué dans les décisions de parcours de soins (77). La cohorte a été extraite d'un registre observationnel d'embolie pulmonaire associée au cancer et les critères observés sur la cohorte étaient la survenue d'une complication dans un délai de 15 jours après le diagnostic d'embolie pulmonaire et la mortalité à 30 jours. Les variables des patients ont été choisies après revues bibliographiques et consultation d'experts. Cet arbre permet de définir le risque du patient (faible, intermédiaire ou élevé) de faire une complication sérieuse de son embolie pulmonaire et d'adapter ainsi sa prise en charge.

Le score COMPASS-CAT®, élaboré par une équipe française, est un modèle de prédiction du risque de thromboembolie veineuse chez le patient cancéreux (78). Il s'agit d'un essai clinique prospectif sur une cohorte de 1023 patients atteints de cancers du poumon, du sein, colorectal et ovarien, où le critère de jugement principal était la survenue d'un événement thrombotique. Les variables recueillies chez les patients correspondaient aux facteurs de risques connus dans la littérature.

Le développement de ce type d'outils apparaît plus régulièrement dans le domaine de l'oncogériatrie. En effet, l'évaluation de la fragilité potentielle du patient permet aux oncologues de choisir le parcours de soins et la stratégie thérapeutique appropriée, en fonction de la balance bénéfices / risques du traitement anticancéreux (79). Il existe par exemple le score issu du questionnaire G8 (Annexe 1) servant à identifier les personnes âgées à risque de mauvaise tolérance d'un traitement anticancéreux (80) et donc à orienter vers une consultation spécialisée d'oncogériatrie. Il a été élaboré avec une étude multicentrique conduite sur 1 597 patients éligibles (d'âge moyen de 78,2 ans). L'étude de validation du score a ensuite comparé en aveugle l'Evaluation Gériatrique Approfondie (EGA), définie comme le standard de

l'évaluation gériatrique, au nouvel outil de dépistage gériatrique composé de 8 items. La sensibilité de cet outil est de 76,5 % et sa spécificité de 64,4 %. De plus, quand l'EGA prend en moyenne environ 1 heure, le questionnaire G8 est réalisé en moins de 10 minutes.

En revanche, peu d'études s'intéressent au risque d'évènements indésirables chez les patients sous chimiothérapie : on peut citer deux scores existants en oncogériatrie, mais peu utilisés couramment. Une équipe de Floride a développé en 2012 un score prédictif de chimiotoxicité pour une population âgée de 70 ans et plus : le score CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) (81). Les toxicités hématologiques et/ou non hématologiques ont été recueillies et le score final contient des variables gériatriques courantes : le score IADL (Instrumental Activities of Daily Living) définissant la dépendance du patient, le test d'évaluation MMSE (Mini Mental State Examination) évaluant la cognition et l'échelle MNA (Mini Nutritional Assessment) définissant la nutrition. Le score CRASH dépend de la chimiothérapie prescrite (un nombre de points est associé à chaque molécule en fonction de sa toxicité) et il permet de différencier les patients en quatre groupes de risque : faible, moyennement faible, moyennement élevé et haut (Annexe 2).

Il existe également le score CARG (Cancer and Aging Research Group), développé par une équipe américaine en 2016 pour estimer le risque de toxicité sévère chez des patients âgés de plus de 65ans (82). Il ne prend pas en compte le type de molécule prescrite, mais le nombre de traitements associés ainsi que des critères biologiques et l'IADL. Il permet de classer les patients dans trois catégories en fonction de leur risque de toxicité : faible, intermédiaire et élevé (Annexe 3).

Ces deux scores sont recommandés dans la littérature et l'étude allemande d'Ortland et al en 2020 a permis de comparer leur efficacité (83). Les résultats montrent une performance prédictive similaire pour les toxicités globales sévères, avec cependant une supériorité du score CRASH pour les toxicités hématologiques.

A notre connaissance, on ne retrouve pas dans la littérature d'arbres décisionnels pour adapter la prise en charge des patients sous thérapie orale, malgré de nombreuses études ou essais cliniques en cours concernant l'amélioration de leur suivi (programme d'accompagnement des patients ONCORAL ou essai clinique DROP-SFPO-2016 (84) ). On peut cependant citer des arbres décisionnels utilisés en oncogériatrie pour évaluer la fragilité des patients âgés cancéreux et estimer leur pronostic. Une étude française a permis de comparer ces 4

classifications : score de Balducci, SIOG 1, SIOG 2 et l'analyse en classe latente (85). Elles ont toutes démontré de bonnes performances pronostiques sur la mortalité à un an et les hospitalisations non programmées dans les six mois suivant la réalisation d'une évaluation gériatrique approfondie.

Les différentes études citées ci-dessus nous permettent de montrer l'utilité de ce type d'outil et de mieux comprendre l'élaboration d'arbres décisionnels ou de scores en oncologie. Il faut cependant connaître les différents facteurs de risques de survenue d'évènements indésirables sous chimiothérapies connus dans la littérature.

*ii) Les facteurs de risques de survenue d'évènements indésirables en oncologie*

Différents types d'évènements indésirables non attendus peuvent survenir au cours d'un traitement par thérapie orale : hospitalisation, effets indésirables, consultation non programmée et suspension ou arrêt précoce de la molécule. La survenue de ces évènements peut avoir différentes étiologies : fragilité du patient, toxicité de la molécule anticancéreuse, évolutions de la pathologie cancéreuse... On peut s'appuyer sur plusieurs études en oncologie pour dégager des facteurs corrélés à la survenue d'évènements indésirables. La majorité de ces études aborde cependant l'utilisation des chimiothérapies en général, et pas spécifiquement des thérapies orales.

Les bonnes pratiques de prescription, ainsi que les informations données au patient à l'instauration d'une thérapie orale ont été évaluées dans une étude française. Malgré la forte hétérogénéité des pratiques de prescription et de suivi de ces patients, aucune pratique médicale concernant la prescription n'a été associée à la survenue d'effets indésirables graves (86).

Comme déjà évoqué, l'oncogériatrie est un domaine en progression continue. L'évaluation gériatrique approfondie (EGA) recommandée doit évaluer les critères suivants : l'environnement social, le statut fonctionnel (mobilité et autonomie), l'état nutritionnel, cognitif et thymique du patient, les comorbidités et la recherche d'une polymédication (87).

Le questionnaire G8, déjà cité dans ce travail et utilisé en oncogériatrie, permet aux oncologues d'identifier les personnes âgées fragiles et donc à risque de mauvaise tolérance d'un traitement anticancéreux (88) (Annexe 1). Les différents critères de ce score peuvent être définis comme des critères de risque de survenue d'évènements indésirables, reliés à l'état général du patient (80):

- Age supérieur à 80ans
- IMC inférieur à 21
- Troubles neuropsychologiques : Dépression ou démence
- Motricité diminuée : non autonome ou autonome à l'intérieur
- Perte de poids supérieure à 1kg dans les trois derniers mois
- Perte d'appétit dans les trois derniers mois
- Polymédication supérieure à 3 traitements

Le score CRASH utilisé en oncogériatrie utilise également le questionnaire IADL (81). Ce questionnaire, aussi appelé score de Lawton, permet de mesurer une altération significative de la réalisation des activités domestiques du quotidien. Il est utilisé pour identifier les personnes fragilisées par un processus démentiel sous-jacent, pour lesquelles une exploration serait nécessaire (89). Il se réalise grâce à 4 questions concernant l'autonomie du patient à domicile (Annexe 4).

L'OMS définit la polymédication comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments. Celle-ci est connue pour être associée de façon significative à la survenue d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses, de chutes...(90). Tous les médicaments ne sont pas incriminés dans ce risque de survenue d'effets indésirables : les traitements à action locale, les vitamines, les minéraux, la phytothérapie, les vaccins ou l'homéopathie ne sont généralement pas inclus dans le nombre de traitements personnels du patient (91).

L'essai clinique DROP-SFPO-2016 évalue l'impact du programme DROP d'interventions pharmaceutiques (implication conjointe du pharmacien hospitalier et du pharmacien de ville en lien avec les autres professionnels de santé) sur les problèmes médicamenteux liés aux anticancéreux oraux chez les patients ambulatoires présentant des facteurs de risque. Cet essai clinique utilise parmi ses critères d'inclusion (84) : Patient traité par un anticancéreux oral de modalité de prise complexe (association de 2 anticancéreux oraux, ou rythme séquentiel de

prise) et/ou association à une chimiothérapie injectable. Ce critère introduit la notion de complexité du protocole, concernant le schéma de prise de la thérapie orale, et l'association à d'autres chimiothérapies.

Le score pronostic Pronopall permet de différencier deux populations de patients en fonction de leur pronostic de survie et est utilisé en pratique oncogériatrique comme outil d'aide à la décision thérapeutique (92). Les variables de ce score sont : le Performance Status de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS ou communément appelé statut OMS), le nombre de sites métastatiques (0, 1 ou  $\geq 2$ ), le taux de LDH (Lactate Deshydrogénase) (taux  $< 600$ UI/L ou  $\geq 600$ UI/L) et l'albuminémie (taux  $< 33$ g/L ou  $\geq 33$ g/L). L'indice de performance OMS est couramment utilisé en oncologie. Il permet d'évaluer l'état de santé général d'un patient atteint de cancer, en étudiant ses activités quotidiennes, afin d'adapter la prise en charge (93). Cette échelle s'étend sur six valeurs selon les critères présentés dans le Tableau 2 ci-dessous :

Indice OMS	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

**Tableau 2 – Echelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group**



ONCORAL est un programme d'accompagnement destiné aux patients ambulatoires suivis en oncologie aux Hospices Civils de Lyon et traités par une thérapie orale. Il permet le suivi du patient par un pharmacien et une infirmière, grâce à une ligne téléphonique dédiée, et une communication ville-hôpital avec un livret-patient. Les patients sont inclus pendant la consultation avec l'oncologue s'ils présentent au moins 3 critères de risque sur 9 présentés. Ces critères incluent des facteurs sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et psychosociaux (94) : le nombre de sites métastatiques, la ligne du traitement de chimiothérapie, l'association à minimum 2 pathologies chroniques et la présence de fragilités et conditions psycho-sociales à risque. On retrouve également l'association à un autre anti-cancéreux, le rythme de prise discontinu de la thérapie orale le nombre de médicaments  $\geq 5$  ou le DFG  $< 60$  mL/min.

### **III) Etude prospective à l'ISC**

#### **1) Introduction**

L'Institut Sainte Catherine a été sélectionné dans le cadre d'un appel à projet de la DGOS pour son projet organisationnel de pharmacie clinique intitulé « 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. » en collaboration avec l'Institut Paoli-Calmette.

L'objectif principal de ce projet est de s'organiser en pluridisciplinarité pour accompagner les patients dans leur traitement oncologique par voie orale. Cette organisation se veut articulée en plusieurs parcours de suivi adapté au risque du patient, en intégrant selon les besoins un système numérique d'aide à la prise du traitement et au suivi clinique et biologique à domicile. Avec la mise en place de ce projet, nous espérons améliorer et mieux coordonner l'organisation du suivi des patients traités par thérapie orale en fonction de leurs besoins réels. Nous faisons l'hypothèse que la sécurisation de la prise en charge des patients par l'intégration d'un outil de suivi numérique renforcera la diminution de l'iatrogénie et des mésusages, et permettra un suivi plus soutenu des PRO et de l'observance ainsi qu'une meilleure efficacité médico-économique.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude réalisée pour cette thèse d'exercice. Les recherches bibliographiques et les partages d'expériences cliniques ou pharmaceutiques nous ont orienté vers l'élaboration d'un arbre décisionnel nous permettant de proposer aux patients le parcours de soins le plus adapté à leur situation. L'arbre décisionnel a été préféré à l'élaboration d'un score pour sa facilité d'utilisation et d'interprétation. En effet, il devra être constitué de peu de critères, objectifs et faciles à obtenir. Réalisé à l'initiation de la thérapie orale, l'objectif sera de l'utiliser pour déterminer le risque du patient de faire des événements indésirables avec le traitement. Les événements indésirables pouvant apparaître au domicile sont : la survenue d'effets indésirables, l'arrêt précoce de la thérapie (avant 3 mois) et la nécessité d'une hospitalisation ou d'une consultation non programmée.

Le niveau de risque attribué au patient permettra de l'orienter vers différents parcours de suivi :

- Si le niveau de risque identifié est faible, le patient sera pris en charge dans un parcours de suivi standard par une infirmière ou un préparateur, avec un appel téléphonique à 8 jours de l'initiation de la thérapie orale puis tous les mois.
- Si le niveau de risque identifié est intermédiaire, le patient sera orienté vers un parcours de suivi où la prise en charge à l'initiation se fera par un binôme pharmacien/IDEC (Infirmière Diplômée d'Etat Coordinatrice). Il pourra bénéficier d'un suivi téléphonique hebdomadaire et/ou disposer d'une application numérique pour une meilleure sensibilisation au bon usage, à la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse et un meilleur suivi clinique/biologique (échanges possibles avec les soignants via une messagerie).
- Si le niveau de risque identifié est élevé, le patient pourra disposer d'un dispositif médical de délivrance sécurisée en plus d'un monitoring quotidien via l'application numérique. Le suivi de la tolérance et de l'observance médicamenteuse pourra être effectué via cette application numérique qui sera alimentée par le patient de manière quotidienne.

L'objectif précis de cette étude est donc d'élaborer un arbre décisionnel prédictif d'évènements indésirables à trois mois de l'initiation d'une thérapie orale, afin d'orienter les patients vers un de ces trois parcours de soins en fonction de leur risque. La construction de cet arbre sera faite grâce à l'analyse statistique de critères recueillis à l'initiation (critères liés au patient ou à la molécule), mis en corrélation avec les évènements indésirables des patients survenus à trois mois du début du traitement par voie orale. Cette étude est une étude prospective monocentrique réalisée à l'Institut Sainte Catherine.

## **2) Matériel et méthodes**

### **1. Consensus d'experts pour l'aide au choix des critères de l'algorithme**

Le recours à un consensus d'experts pour confirmer le choix de certains critères est une méthodologie régulièrement utilisée dans la littérature. Parmi les méthodologies existantes, la méthode de Delphi est la plus utilisée dans le domaine de la santé pour l'élaboration d'indicateurs de qualité. Elle est définie comme une technique d'expertise en groupe permettant de rassembler et de synthétiser les connaissances d'un groupe d'individus

géographiquement éloignés, qui ne s'est jamais rencontré (95). Elle a pour objectif de définir un avis global du groupe pour différents critères, sur la base de l'expérience des experts (96).

Nous avons rédigé un questionnaire avec différents critères extraits de la littérature susceptibles d'être des facteurs de risque de survenue d'évènements indésirables à 3mois de l'initiation d'une thérapie orale (partie II/2/3/ii). Ils ont été catégorisés en critères liés au patient (âge, comorbidités, polymédication, environnement au domicile, état général du patient), critères liés à la maladie (symptômes cliniques, nombre de sites métastatiques, ligne de traitement, taux sanguin de LDH) et critères liés au traitement oncologique (toxicité de la molécule, schéma de prise, représentation psychique initiale du traitement par voie orale). Nous avons envoyé ce questionnaire (Annexe 5) par mail à un groupe de professionnels identifiés comme experts (professionnels de santé disposant d'une expérience solide dans le suivi des patients traités par thérapies orales), composé de 17 professionnels de santé de 2 centres de cancérologie :

- A l'Institut Paoli Calmette : 4 oncologues, 1 hématologue, 3 IDE (Infirmière Diplômée d'Etat) et 1 pharmacien,
- A l'Institut Sainte Catherine : 3 oncologues, 2 pharmaciens, 2 IDE (Infirmière Diplômée d'Etat) et 1 cadre PPH (Préparateur en Pharmacie Hospitalière).

Ce panel hétérogène pluridisciplinaire renforce la pertinence de la méthode (95).

La cotation individuelle par chaque expert consistait à cocher le risque de survenue d'évènements indésirables (faible, intermédiaire ou élevé) associé à chaque critère. Si un critère était jugé non pertinent par l'expert, il pouvait le rayer de la liste. Enfin, si un critère qui semblait pertinent par l'expert n'apparaissait pas sur le consensus, il pouvait le rajouter.

Le retour du questionnaire s'est effectué par mail pour chaque expert, avec un délai maximum autorisé de 15jours. Les réponses ont été rassemblées sous forme de tableau Excel. Le consensus d'experts a comporté un seul tour (contre deux tours recommandés par la méthode Delphi). En effet, un seul tour a suffi pour obtenir consensus sur une dizaine de critères qui ont pu être utilisés dans l'étude de recherche de facteurs prédictifs.

## **2. Population étudiée**

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective observationnelle. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient suivi à l'Institut Sainte Catherine atteint de cancer, âgé de plus de 18ans, pour lequel un traitement par thérapie orale a été prescrit, ayant signé un consentement éclairé de participation relatif à l'utilisation des données à caractère personnel. Dans notre étude, les thérapies orales incluaient les anticancéreux cytotoxiques, les thérapies ciblées et les hormonothérapies.

A l'Institut Sainte Catherine, tous les patients ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique à l'initiation d'une thérapie orale du 15 septembre 2019 au 25 octobre 2019 ont pu être inclus dans cette étude. Lors de cette consultation, les patients inclus dans l'étude ont tous signé un consentement autorisant l'utilisation de certaines données de leur dossier médical dans le cadre d'une étude de recherche interne menée à l'ISC.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patient âgé de moins de 18ans, patient non disponible pour la consultation pharmaceutique à l'instauration de la thérapie orale et refus de signature du consentement.

## **3. Recueil des données cliniques et biologiques**

Les données cliniques et biologiques du patient à l'initiation de la thérapie orale ont été recueillies en prospectif via le logiciel Onco®, logiciel "maison" interne à l'Institut Sainte Catherine.

Les données démographiques suivantes ont été recueillies : le sexe et la date de naissance.

Les données oncologiques suivantes ont également été recueillies : la date d'initiation de la thérapie orale ainsi que le nom de la molécule initiée, le statut de prise de la molécule initiée (prise complexe ou prise simple), l'association ou non à une autre chimiothérapie intraveineuse ou orale, la localisation de la pathologie cancéreuse, la ligne de traitement actuelle et la toxicité de la thérapie orale.

Le schéma de prise de la thérapie orale était défini comme simple s'il s'agissait d'un traitement en continu, avec une ou deux prises par jour. A l'inverse, les schémas de prises complexes étaient associés aux molécules nécessitant une pause dans le cycle ou un rythme de prise discontinu. La toxicité des thérapies orales (faible ou modérée/sévère) ont été définies après concertation pharmaceutique au sein de l'équipe de l'ISC.

Le Tableau 3 ci-dessous résume les différents profils de prises et de toxicité des molécules rencontrées dans notre étude :

Thérapie orale	Schéma de prise	Toxicité associée
Abemaciclib	Simple	Modérée/Sévère
Abiratérone	Simple	Faible
Cabozantinib	Simple	Modérée/Sévère
Capécitabine	Complexe	Modérée/Sévère
Enzalutamide	Simple	Faible
Everolimus	Simple	Modérée/Sévère
Navelbine	Complexe	Modérée/Sévère
Palbociclib	Complexe	Modérée/Sévère
Pazopanib	Simple	Modérée/Sévère
Regorafenib	Complexe	Modérée/Sévère
Sorafénib	Simple	Modérée/Sévère
Trifluridine/Tipiracil	Complexe	Modérée/Sévère

**Tableau 3 – Profils de prise et toxicité associée aux thérapies orales**

Le recueil comprenait également les données cliniques suivantes : l'indice de performance OMS, l'Indice de Masse Corporelle IMC, la perte de poids dans les trois derniers mois (1 à 3kg ou >3kg) ou non, la perte d'appétit dans les trois derniers mois ou non, le nombre de comorbidités, le score au questionnaire IADL4 et la présence d'une aide à domicile pour la gestion des traitements ou non.

Les comorbidités incluses étaient les pathologies chroniques à risque évolutif, ayant un impact sur la survenue d'évènements indésirables avec un risque de décompensation, tout en s'appuyant sur les index de comorbidités du score de Charlson (97). Les comorbidités suivantes étaient exclues : l'hypertension artérielle équilibrée sous traitement, localisation

cancéreuse de plus de 5ans, hypothyroïdie équilibrée sous traitement et syndrome dépressif sous traitement depuis le diagnostic de cancer.

Le questionnaire IADL4 est une version simplifiée du score de Lawton, plus rapide à réaliser. Elle évalue l'autonomie du patient concernant l'utilisation du téléphone, des moyens de transport, la responsabilité pour la prise des médicaments et la capacité à gérer son budget. L'autonomie est cotée 1 et pour un score inférieur à 3 le patient est considéré dépendant (89). Le questionnaire a été rempli par les patients pendant la consultation pharmaceutique d'initiation, et a également servi de consentement pour participation à l'étude. (Annexe 6)

Les données biologiques recueillies devaient être issues d'un bilan sanguin effectué le jour de l'initiation de la thérapie orale ou dans la semaine précédant l'initiation. Les critères recueillis étaient les suivants : le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG en mL/min selon la formule CKDEPI), l'albuminémie (en g/L), le ratio PNN/lymphocytes (en g/L), l'hémoglobine (en g/dL) et le taux de LDH sérique (en UI/L).

Les valeurs normales des critères biologiques recueillis sont présentées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Critère biologique	Valeurs usuelles chez l'adulte
DFG selon la formule CKDEPI (mL/min)	90-140
Albuminémie (g/L)	38-48
Hémoglobine (g/dL)	12-17
LDH sérique (UI/L)	<248

**Tableau 4 – Valeurs normales des critères biologiques**

Enfin, les derniers critères relevés à l'initiation étaient les données pharmaceutiques : le nombre de traitements personnels et la présence d'une molécule à marge thérapeutique étroite dans ces traitements. Les traitements personnels étaient définis comme les traitements chroniques du patient hors indication oncologique. Les molécules exclues des traitements personnels étaient : les traitements à prendre en conditionnel, l'homéopathie, les vaccins, la phytothérapie, les vitamines, les minéraux et les médicaments à action topique/locale (91). Les traitements à marge thérapeutiques étroites sont des traitements pour lesquels il y a peu de différence entre la concentration efficace et la concentration toxique. Dans cette étude, ils ont été définis comme : les antiépileptiques (Lamotrigine, Lévétiracétam, Pregabaline,

Topiramate, Valproate de sodium et Zonisamide), les anticoagulants (anti-vitamine K, aspirine, héparines, anticoagulants oraux directs ou AOD), la Lévothyroxine, les immunosuppresseurs (Azathioprine, Ciclosporine, Evérolimus et Mycophénolate mofétil) et la Digoxine.

Une dernière donnée a été recueillie à baseline : l'avis du clinicien concernant le profil du patient. Pour chaque patient vu en consultation pharmaceutique et inclus dans l'étude, un mail état envoyé à l'oncologue prescripteur afin de lui demander dans quelle catégorie il placerait son patient : risque faible, intermédiaire ou élevé de faire des événements indésirables sous thérapie orale.

Trois mois après l'initiation de la thérapie orale, les événements indésirables survenus sous la thérapie orale durant les 3 derniers mois ont été recueillis via le même logiciel Onco® : arrêt précoce de la molécule ou décès sous traitement, hospitalisations, consultations non programmées, effets indésirables de grade  $\geq 2$  et  $\geq 3$  d'après les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (98). Ce recueil a été effectué à partir du dossier informatisé du patient, où figurent les comptes rendus de consultation avec l'oncologue, les comptes rendus des consultations pharmaceutiques et les transmissions ciblées des infirmières coordinatrices, ainsi que les bilans biologiques.

Les événements indésirables ont été recueillis selon la méthodologie « Oui/Non » pour une analyse statistique simplifiée sans nécessité de pondérer nos événements.

#### **4. Analyses statistiques**

Nous avons réalisé une analyse descriptive des critères recueillis à l'initiation. Les variables quantitatives sont décrites par le nombre d'observations (n), la médiane, le minimum, et le maximum, la moyenne et l'écart-type. Les tests de T de Student, Kruskal-Wallis ou Wilcoxon ont été utilisés pour la comparaison des distributions des variables quantitatives. Les variables qualitatives sont décrites par le nombre d'observations (n) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les catégories manquantes ont été dénombrées. Les pourcentages ont été calculés par rapport à la population totale hors données manquantes. Le test du Chi-2 a été utilisé pour la comparaison des proportions (ou test exact de Fisher si les fréquences



attendues sont inférieures à 5). Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) sont calculés par la méthode exacte Binomiale. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 5% ( $p < 0.05$ ).

L'analyse statistique de nos données à 3mois de l'initiation doit nous permettre d'extraire les différents facteurs de risques significatifs de faire des évènements indésirables lors d'un traitement par thérapie orale et de connaître leur degré de corrélation significative pour pouvoir élaborer un arbre décisionnel. Nous avons donc réuni les évènements indésirables recueillis à 3mois en trois critères d'intérêts : évènements indésirables (oui/non), évènements indésirables  $\geq 2$  (oui/non) et effets indésirables de grade  $\geq 2$  (oui/non).

Nous avons alors réalisé des analyses univariées (modèle de régression logistique univariée) entre chaque variable et les critères d'intérêts à 3mois séparément. Les résultats seront présentés en terme d'Odd-Ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Ensuite, un modèle multivarié a été réalisé pour chaque critère. Seules les variables significatives au seuil de 15% ont été retenues dans les modèles multivariés initiaux. Enfin, une procédure de sélection des variables, manuelle pas à pas descendante, a été réalisée afin d'obtenir les modèles multivariés finaux. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS v9.3 ou STATA v16.0.

Dans le cadre de ce travail, l'arbre décisionnel a ensuite été élaboré en interne en comparant les différents critères qui ont été définis comme significativement corrélés à la survenue d'évènements indésirables à 3mois.

### **3) Résultats**

#### **1. Résultats du consensus d'experts**

Il a été décidé que les critères qui avaient été associés à un risque (faible, intermédiaire ou élevé) par au moins 10 experts (soit 60%) étaient les plus pertinents et ceux à recueillir pour notre étude.

Le résultat du consensus d'experts est disponible en Annexe 7.

La majorité des critères a obtenu plus de 10 votes et a donc été désigné comme critère à recueillir : âge, comorbidités, polymédication, environnement au domicile, état général du

patient, toxicité de la molécule et schéma de prise. En revanche, le nombre de sites métastatiques, l'IMC, la ligne de traitement et la valeur de LDH sérique, ne sont pas ressortis comme des critères pertinents pour la survenue d'évènements indésirables d'après notre groupe d'experts.

Deux oncologues de l'Institut Sainte Catherine ont suggéré l'ajout du critère « Ratio PNN/Lymphocytes » lors de ce consensus, il a donc été recueilli avec les autres données biologiques à l'initiation. Ce ratio Polynucléaires Neutrophiles / Lymphocytes, ou Ratio PNN/L, ou NLR, a été étudié dans de nombreuses études qui prouvent que l'inflammation associée au cancer est un déterminant des résultats thérapeutiques chez les patients atteints de cancer. Ce ratio aurait une valeur pronostique dans une grande variété de localisations (99).

Le recueil de certains critères s'est révélé difficile avec la seule utilisation du logiciel Onco®. En effet, la présence de symptômes cliniques ou de troubles neuropsychiatriques était certaines fois non renseignée dans le dossier patient, ou trop peu détaillée. C'est la raison pour laquelle ces critères n'ont pas été retenus dans cette étude. Enfin, le critère « Représentation initiale négative du traitement par thérapie orale » avait été désigné comme pertinent par notre consensus d'experts. Ce critère a cependant été écarté pour des raisons évidentes de subjectivité et de difficulté d'évaluation non compatibles avec les qualités requises pour un critère d'arbre décisionnel.

## **2. Analyse descriptive de la cohorte de patients**

Durant la période du 15 septembre 2019 au 25 octobre 2019, 38 patients ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique ont été inclus dans l'étude à la suite de la signature du consentement. Par la suite, un seul de ces patients a été exclu car il a finalement refusé de débiter la chimiothérapie. Les résultats de cette étude ont donc été réalisés grâce aux données recueillies pour trente-sept patients inclus. La cohorte avait un âge moyen de 72ans, avec une médiane de 73 ans (étendue : 42 – 89). Le sex-ratio femmes/hommes de 0,76, avec 43,2% de femmes (n=16) et 56,8% d'hommes (n=21).

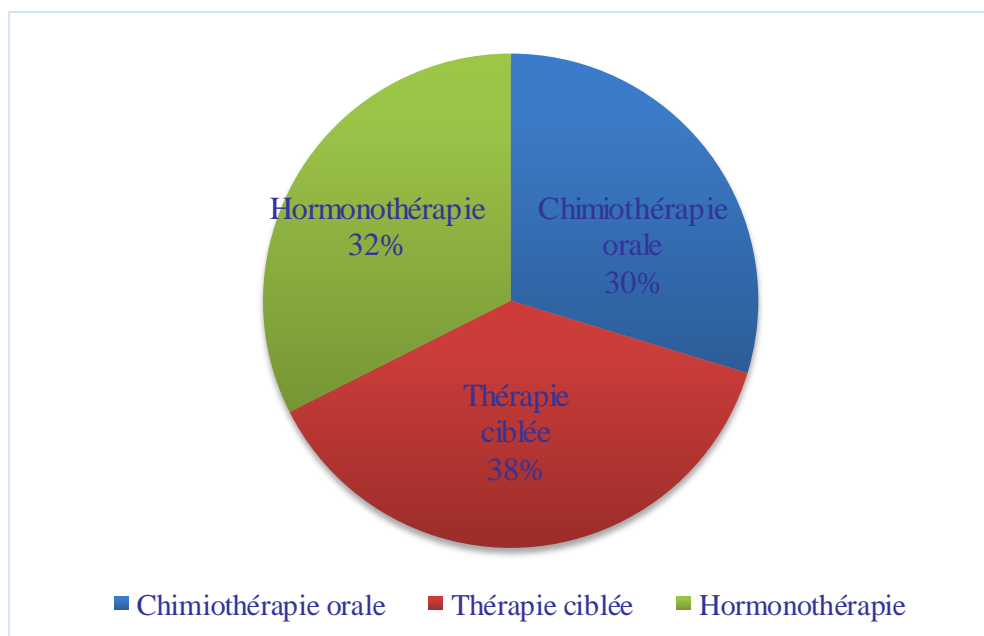
Les différentes caractéristiques oncologiques des patients (N=37) à l'initiation sont rapportées dans le Tableau 5 ci-dessous :

Localisation cancer - n (%)		
	Canal anal	1 (3)
	<b>Colon</b>	<b>6 (16)</b>
	Estomac	1 (3)
	Foie	2 (5)
	Pancréas	1 (3)
	<b>Prostate</b>	<b>12 (32)</b>
	Rein	3 (8)
	<b>Sein</b>	<b>11 (30)</b>
Ligne de traitement - n (%)		
	Adjuvant	3 (8)
	<b>1</b>	<b>10 (27)</b>
	<b>2</b>	<b>14 (38)</b>
	3	4 (11)
	4	1 (3)
	5	4 (11)
	RCC	1 (3)
Thérapie orale initiée - n (%)		
	Abemaciclib	1 (3)
	<b>Abiratérone</b>	<b>9 (24)</b>
	Cabozantinib	1 (3)
	<b>Capécitabine</b>	<b>8 (22)</b>
	Enzalutamide	3 (8)
	Everolimus	2 (5)
	Trifluridine, Tipiracil	2 (5)
	Navelbine	1 (3)
	<b>Palbociclib</b>	<b>5 (14)</b>
	Pazopanib	1 (3)
	Regorafenib	2 (5)
	Sorafénib	2 (5)
Schéma de prise du médicament – n (%)		
	Simple	19 (51,4)
	Complexe	18 (48,6)
Toxicité modérée/sévère de la molécule – n (%)		
	<b>Oui</b>	<b>25 (67,6)</b>
Association à une autre molécule anti-cancéreuse – n (%)		
	Oui	14 (38)

**Tableau 5 - Caractéristiques oncologiques des patients à l'instauration de la thérapie orale**

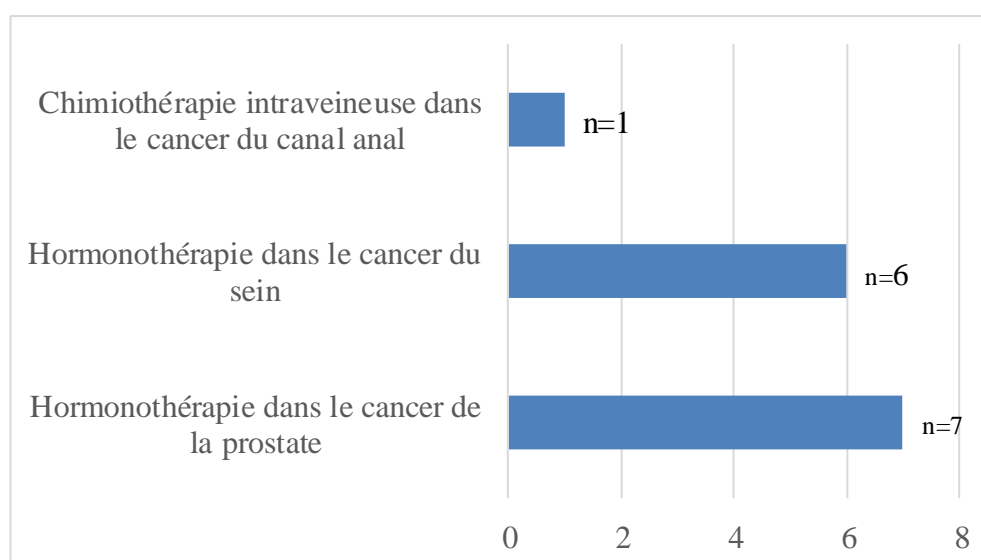
La majorité des patients inclus dans l'étude est atteinte d'un cancer de la prostate (32%) ou d'un cancer du sein (30%). Les patients sont traités en première ligne pour 27% d'entre eux et en deuxième ligne pour 38%.

La répartition des thérapies orales prescrites est représentée dans la Figure 3 suivante :



**Figure 3 – Répartition des thérapies orales prescrites dans la cohorte**

Pour 38% des patients (n=14), la thérapie orale est associée à une autre chimiothérapie. Les différentes chimiothérapies associées sont représentées dans la Figure 4 suivante :



**Figure 4 – Les chimiothérapies associées au protocole de thérapie orale initié**

Il y a cinq patients de notre cohorte (13,5%) qui sont sous hormonothérapie seule dans le cancer de la prostate.

Les différentes caractéristiques oncologiques des patients peuvent aussi être présentées par classe de thérapie orale, comme le tableau présenté en Annexe 8. Les patients sous thérapie ciblée semblent plus jeunes que dans les autres classes, avec une moyenne d'âge de 68ans (versus 71ans pour les chimiothérapies orales et 77ans pour les hormonothérapies). Les chimiothérapies orales sont très peu associées à d'autres chimiothérapies (seulement pour 1 patient, soit 9%). Les patients traités par hormonothérapie sont uniquement des hommes atteints du cancer de la prostate. A l'inverse, les chimiothérapies orales et les thérapies ciblées sont prescrites dans différentes localisations et dans les deux sexes.

Les différentes caractéristiques cliniques des patients (N=37) sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous :

OMS - n (%)		
	<b>OMS 0</b>	<b>14 (38)</b>
	<b>OMS 1</b>	<b>17 (46)</b>
	OMS 2	5 (14)
	OMS 3	1 (3)
IMC (N=31)		
	Moyenne (Ecart-type)	26,1 (4,6)
	Médiane [Min-Max]	25,6 [19 ;38]
Perte de poids dans les trois mois AVANT l'initiation - n (%)		
	1-3kg	9 (24)
	>3kg	5 (14)
	<b>Non</b>	<b>23 (62)</b>
Perte d'appétit dans les trois mois AVANT l'initiation - n (%)		
	Oui	6 (16)
	<b>Non</b>	<b>31 (84)</b>
Comorbidités associées - n (%)		
	<b>0</b>	<b>15 (41)</b>
	<b>1</b>	<b>18 (49)</b>
	2	3 (8)
	3	1 (3)

Résultats du score IADL4 - n (%)		
	0	1 (3)
	1	2 (5)
	2	2 (5)
	3	3 (8)
	<b>4</b>	<b>29 (78)</b>
Aide à domicile pour la gestion des médicaments - n (%)		
	Oui	8 (22)
	<b>Non</b>	<b>29 (78)</b>

**Tableau 6 - Caractéristiques cliniques des patients à l'instauration de la thérapie orale**

A l'initiation de la thérapie orale, la majorité des patients sont en bon état général : 38% ont un indice de performance OMS à 0 et 46% à 1. De plus, 78% de la cohorte est autonome à domicile (ayant un IADL=4). On remarque aussi que la majorité d'entre eux n'ont pas perdu de poids ou d'appétit (62% et 84%) dans les trois mois précédant l'initiation de la thérapie orale.

Les comorbidités rencontrées sont les suivantes : Diabète de type 1 et 2, Gammopathie monoclonale, Maladie de Parkinson, Insuffisance mitrale, Accidents ischémiques transitoires sous Kardégic, Coronaropathie stentée, Myotonie de Steinert, Angor, Thrombocytopénie essentielle, Trouble bipolaire, Cirrhose, Hépatopathie NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis), Apnée appareillée, Arythmie cardiaque et Ostéoporose. La comorbidité la plus fréquente est le diabète (n=10 ; 27%).

Les données biologiques n'ont pas pu être recueillies pour tous les patients, le nombre d'observations N sera précisé pour chaque critère dans les résultats présentés dans le Tableau 7 suivant. Excepté pour la fonction rénale et les anémies : les moyennes de ces critères sont normales pour notre population.

DFG CKDEPI (mL/min) (N=37)		
	Moyenne (Ecart-type)	86,1 (24,6)
	Médiane [Min-Max]	88,0 [39;150]
	DFG < 90 - n (%)	20 (54)
Hémoglobinémié (g/dL) (N=37)		
	Moyenne (Ecart-type)	12,7 (1,7)
	Médiane [Min-Max]	12,7 [9;16]
	Hémoglobinémié <10,5 - n (%)	5 (14)

Albuminémie (g/L) (N=25)		
	Moyenne (Ecart-type)	38,1 (5,1)
	Médiane [Min-Max]	38,2 [23;46]
	Albuminémie < 33 - n (%)	3 (8)
Ratio PNN/Lymphocytes (N=36)		
	Ratio >4	9 (24)
	Ratio >3	14 (38)
Taux sérique de LDH (UI/L) (N=22)		
	Moyenne	219

**Tableau 7- Caractéristiques biologiques des patients à l'instauration de la thérapie orale**

Enfin, les dernières données recueillies à l'initiation de la thérapie orale étaient les données pharmaceutiques, elles sont présentées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Nombre de traitements personnels - n (%)		
	0	8 (22)
	1	6 (16)
	2	6 (16)
	3	4 (11)
	4	7 (19)
	≥ 5	6 (16)
Au moins 1 médicament à marge thérapeutique étroite - n (%)		
	Oui	14 (38)

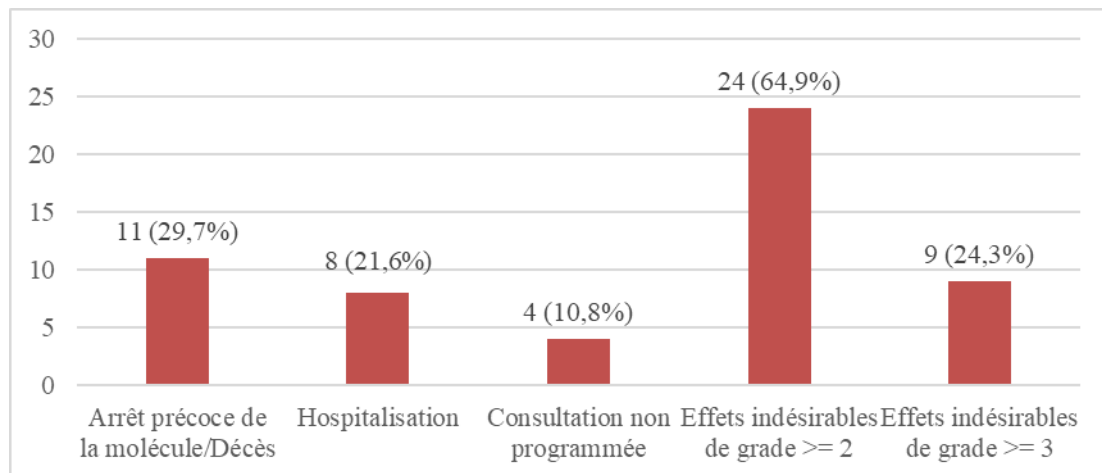
**Tableau 8 - Caractéristiques pharmaceutiques du traitement des patients à l'instauration de la thérapie orale**

Une minorité (22% des patients) ne prend aucun traitement personnel hors traitement oncologique. En revanche, 13 patients (35%) prennent au moins 4 traitements personnels en plus de leur traitement oncologique. Ce seuil est considéré comme polymédication à risque.

Les évènements indésirables survenus dans les 3mois après l'initiation de la thérapie orale ont été recueillis selon le critère « Oui/Non » pour chaque patient (si un patient a été hospitalisé deux fois, l'observation recueillie est uniquement « Oui »).

Ces évènements indésirables sont présentés dans la Figure 5 ci-dessous. L'évènement indésirable le plus fréquent dans notre cohorte (64,9% des patients) est « Effet indésirable de grade  $\geq 2$  », avec une majorité d'effets indésirables de grade=2. Il semble y avoir une

corrélation logique entre la survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 3$  et la survenue d'une hospitalisation ou d'un arrêt précoce de la thérapie orale (environ 25%).



**Figure 5 - Analyse descriptive des évènements indésirables à 3mois de l'initiation**

Dans cette cohorte, 26 patients (70,3%) ont présenté au moins un évènement indésirable dans les trois mois post-initiation de la thérapie orale. La répartition du nombre de type d'évènements indésirables rencontrés est la suivante : 11 patients (42,3%) ont présenté un seul type d'évènement indésirable, 10 patients (38,5%) ont présenté 2 types d'évènements indésirables et 5 patients (19,2%) ont présenté 3 ou 4 évènements indésirables différents.

Un seul patient a présenté les 4 types d'évènements indésirables (Arrêt précoce de la molécule, Hospitalisation, Consultation non programmée et Effet indésirable de grade  $\geq 2$ ). Deux patients sont décédés dans les trois mois après l'initiation : ils étaient sous Capécitabine et le décès est survenu quelques jours après l'arrêt de la thérapie orale.

Enfin, l'avis du clinicien à baseline concernant le risque attendu de survenue d'évènements indésirables pour le patient a été recueilli pour 32 patients (86,5%). Cet avis va pouvoir être confronté aux évènements indésirables survenus dans les trois mois post instauration et au résultat de notre arbre décisionnel.



### 3. Régression logistique : analyses univariées et multivariées de nos critères

Dans les analyses descriptives, le test exact de Fisher observe une association significative entre le sexe et la survenue d'évènements indésirables à trois mois ( $P < 0,001$ ), avec 61,5% de survenue chez les femmes et 38,5% chez les hommes. Seuls des hommes ne présentent pas d'évènements indésirables à trois mois. On observe également une association significative entre la survenue des évènements et la toxicité de la thérapie orale ( $P < 0,001$ ), l'hémoglobine ( $P = 0,042$ ) et le schéma de prise complexe du traitement ( $P < 0,001$ ). De plus, la survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$  semble corrélée à la survenue d'évènements à 3 mois.

La modélisation de l'association de nos critères recueillis avec la survenue d'évènements indésirables est présentée dans le Tableau 9 ci-dessous :

		Univariée N=37		
		OR	95% CI	p-value
Sexe	F vs M*	-	[- ; -]	p=0.948
Age > 75 ans	Non vs Oui*	1.33	[0.32; 5.55]	p=0.692
IMC > 25	Non vs Oui*	0.45	[0.08; 2.49]	p=0.360
DFG < 90 (mL/min)	Non vs Oui*	1.75	[0.41; 7.45]	p=0.449
Albuminémie < 33g/L	Non vs Oui*	-	[- ; -]	p=0.963
Ratio PNN/Lymphocytes > 3	Non vs Oui*	0.11	[0.01; 1.01]	<b>p=0.051</b>
Hb < 10,5 (g/dL)	Non vs Oui*	-	[- ; -]	p=0.958
OMS $\geq 2$	Non vs Oui*	0.42	[0.04; 4.09]	p=0.455
Toxicité modérée/sévère de la molécule	Non vs Oui*	0.03	[0.00; 0.20]	<b>p&lt;0.001</b>
Schéma de prise du médicament	Complexe vs Simple*	-	[- ; -]	p=0.944
Chimio IV ou AK PO $\geq 2$	Non vs Oui*	1.57	[0.37; 6.62]	p=0.536
Ligne de traitement $\geq 2$	Non vs Oui*	0.64	[0.15; 2.67]	p=0.536
Nombre traitements personnels (hors onco) $\geq 4$	Non vs Oui*	0.60	[0.13; 2.81]	p=0.517
Au moins 1 médicaments à MT étroite	Non vs Oui*	0.26	[0.05; 1.44]	<b>p=0.123</b>
Aide pour traitement	Non vs Oui*	1.58	[0.30; 8.18]	p=0.589
Perte appétit les 3 derniers mois	Non vs Oui*	0.42	[0.04; 4.09]	p=0.455
IADL $\leq 3$	Non vs Oui*	0.74	[0.12; 4.41]	p=0.742
Nombre comorbidités $\geq 1$	Non vs Oui*	0.75	[0.18; 3.12]	p=0.692

**Tableau 9 - Analyses univariées pour le critère : Evènements indésirables à 3 mois**

L'analyse univariée fait ressortir de façon significative la toxicité des molécules ( $p < 0,01$ ). Le ratio PNN/Lymphocytes  $> 3$  et la présence d'un traitement personnel à marge thérapeutique étroite paraissent également associés à la survenue d'événements indésirables dans une moindre mesure ( $p = 0,051$  et  $p = 0,123$  respectivement).

Enfin, l'analyse multivariée par régression logistique révèle que la toxicité modérée ou sévère de la thérapie orale est significativement associée à la survenue d'événements indésirables à 3 mois. En effet, les patients ne présentant pas de toxicité modérée ou sévère semblent avoir une probabilité de survenue réduite de 97% (OR=0,03 ; IC 95% : [0 – 0,20],  $p < 0,001$ ), indépendamment des valeurs des autres variables incluses.

Ensuite, en ce qui concerne la survenue de 2 événements indésirables ou plus dans les trois mois, l'analyse descriptive observe une association significative entre le sexe ( $P = 0,023$ ), un ratio PNN/Lymphocytes  $> 3$  ( $P = 0,006$ ) et la toxicité modérée ou sévère de la thérapie orale ( $P = 0,011$ ). L'analyse multivariée révèle également que la variable ratio PNN/Lymphocytes  $> 3$  est significativement associée à la survenue d'au moins 2 événements indésirables ou plus à 3 mois. En effet, les patients présentant un ratio PNN/Lymphocytes  $\leq 3$  semblent avoir une probabilité de survenue réduite de 88% comparé à ceux présentant un ratio  $> 3$  (OR = 0,12 ; IC 95% : [0,03 – 0,54],  $p = 0,006$ ), indépendamment des valeurs des autres variables incluses.

La survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$  semble associé au sexe ( $P = 0,002$ ), à la toxicité de la thérapie orale ( $P < 0,001$ ) et à la complexité du schéma de prise ( $P < 0,001$ ) dans notre analyse descriptive.

L'analyse univariée de l'association de nos critères recueillis avec la survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$  est présentée dans le Tableau 10 ci-dessous.

Enfin, l'analyse multivariée par régression logistique révèle que la variable « Schéma de prise de la thérapie orale » est significativement associée à la survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$  à 3 mois. En effet, les patients présentant un schéma de prise du médicament complexe semblent avoir une probabilité de survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$  à 3 mois 29.1 fois plus élevée par rapport à ceux présentant un schéma de prise du médicament simple (OR = 29,1 ; IC 95% : [3,16 – 268,0],  $p = 0,003$ ), indépendamment des valeurs des autres variables incluses.

		Univariée N=37		
		OR	95% CI	p-value
Sexe	F vs M*	20.0	[2.21; 180.]	<b>p=0.008</b>
Age > 75 ans	Non vs Oui*	0.88	[0.22; 3.48]	p=0.850
IMC > 25	Non vs Oui*	0.87	[0.18; 4.14]	p=0.856
DFG < 90 (mL/min)	Non vs Oui*	0.99	[0.25; 3.82]	p=0.985
Albuminémie <33g/L	Non vs Oui*	-	[- ; - ]	p=0.970
Ratio PNN/Lymphocytes >3	Non vs Oui*	0.39	[0.08; 1.83]	p=0.234
Hb < 10,5 (g/dL)	Non vs Oui*	0.42	[0.04; 4.18]	p=0.457
OMS >= 2	NON vs OUI*	0.32	[0.03; 3.05]	p=0.320
Toxicité modérée/sévère de la molécule	Non vs Oui*	0.06	[0.01; 0.34]	<b>p=0.001</b>
Schéma de prise du médicament	Complexe vs Simple*	29.1	[3.16; 268.]	<b>p=0.003</b>
Chimio IV ou AK PO >= 2	Non vs Oui*	1.71	[0.43; 6.83]	p=0.445
Ligne de traitement >= 2	Non vs Oui*	0.58	[0.15; 2.32]	p=0.445
Nombre traitements personnels (hors onco) >= 4	Non vs Oui*	0.74	[0.18; 3.12]	p=0.683
Au moins 1 médicaments à MT étroite	Non vs Oui*	0.35	[0.08; 1.62]	p=0.181
Aide pour traitement	Non vs Oui*	1.14	[0.22; 5.78]	p=0.874
Perte appétit les 3 derniers mois	Non vs Oui*	0.91	[0.14; 5.78]	p=0.920
IADL <= 3	Non vs Oui*	0.55	[0.09; 3.19]	p=0.501
Nombre comorbidités >= 1	Non vs Oui*	0.70	[0.18; 2.75]	p=0.609

**Tableau 10 - Analyses univariées pour le critère : Effets indésirables de grade  $\geq 2$  à 3mois**

#### 4) Discussion

##### 1. Elaboration de l'arbre décisionnel

L'objectif de notre arbre décisionnel est de désigner les patients qui ont un risque de survenue d'évènements indésirables graves inattendus dans les trois premiers mois de traitement par thérapie orale. Pour son élaboration, nous nous appuyons sur les tendances extraites des régressions logistiques univariées et multivariées de l'analyse statistique. Il est pertinent de placer en haut de l'arbre le(s) variable(s) associée(s) à une forte corrélation avec notre critère d'intérêt, qui est la survenue d'évènements indésirables dans les 3 mois de l'initiation d'une thérapie orale (76)(81).

D'après l'analyse statistique, c'est la « Toxicité modérée ou sévère de la molécule » qui a tendance à être le plus significativement corrélé à notre critère d'intérêt avec un  $p < 0,001$  en

analyse multivariée. Cependant, il s'agit d'un critère subjectif qui a été défini en interne pour les thérapies orales rencontrées chez nos patients (Tableau 3). Il paraît compliqué de le définir à grande échelle pour toutes les thérapies orales du marché pour l'élaboration d'un arbre décisionnel standardisé. En effet, notre expérience en pharmacie clinique révèle que chaque molécule a une toxicité propre pour chaque patient, en fonction de sa fragilité et de la localisation du cancer. C'est pour cette raison que ce critère n'a pas été retenu dans la construction de l'arbre.

Le « Schéma de prise complexe » est le second critère le plus pertinent dans nos analyses. Il a une p-value à 0,003 dans l'analyse multivariée pour la survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$ . Cette notion de complexité de prise est mentionnée dans plusieurs études, les erreurs médicamenteuses proviennent d'erreurs de prise pour 13,4% des patients dans une étude espagnole par exemple (100). C'est aussi un critère utilisé dans des essais cliniques sur les thérapies orales (84). Pour ces raisons, nous avons décidé de placer ce critère en haut de notre arbre décisionnel.

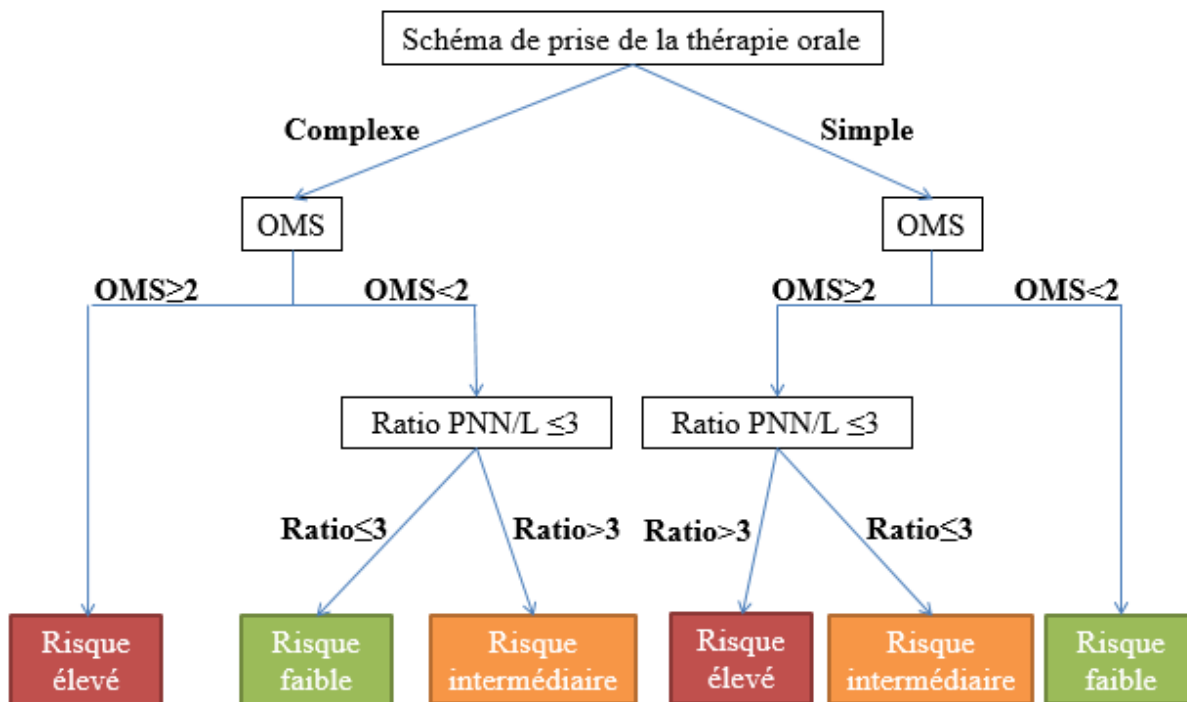
Le sexe féminin est un critère qui ressort significatif dans notre cohorte ( $p=0,008$  dans l'analyse univariée pour la survenue d'effets indésirables de grade  $\geq 2$ ). En effet, on retrouve différentes études, notamment dans le cancer colorectal, où les femmes ont plus de toxicité pour les chimiothérapies en termes de fréquence et de gravité (101)(102). Cette plus grande sensibilité serait due à des différences de pharmacocinétiques entre les deux sexes (103). Cependant, cette donnée est à prendre avec précaution. Dans ce travail, les 12 patients (32,4%) sous hormonothérapie sont uniquement des hommes traités dans le cancer de la prostate ; ceux-ci n'ont eu que très peu d'évènements indésirables dans les trois mois après l'initiation de leur thérapie orale. Nous pensons que c'est pour cette raison que le sexe féminin paraît plus associé à la survenue d'effets indésirables dans cette petite cohorte. Pour cette raison et malgré des études révélant plus de toxicités sous certaines thérapies ciblées chez les femmes (103), nous avons décidé d'exclure ce critère pour notre arbre décisionnel.

Dans nos analyses statistiques, les critères cliniques (IMC, perte d'appétit et de poids dans les 3 derniers mois, comorbidités, IADL, aide à domicile et OMS) ne sont pas corrélés significativement à notre critère d'intérêt. La non-significativité du critère OMS  $\geq 2$  est étonnante quand on connaît sa large utilisation en oncologie pour évaluer l'admissibilité des

patients aux traitements dans les essais cliniques, la tolérance aux traitements ou les besoins d'aide à domicile (104)(93). Ce score est étroitement corrélé à la survie et au pronostic clinique (105). Nous allons évoquer les différentes raisons possibles de ces résultats. Tout d'abord, 31 patients (83,8%) ont un OMS <2 dans notre cohorte, ce qui est cohérent avec un bon état général nécessaire pour la prescription d'une thérapie orale. Cependant, au vu de notre petite cohorte, cela ne permet pas aux 6 autres patients (OMS  $\geq 2$ ) d'avoir un impact significatif dans les statistiques. De plus, des études révèlent que ce Performance Status (OMS) est souvent sous-estimé par les oncologues, en comparaison à l'auto-estimation des patients de leur état général (106). Dans une autre étude, seulement 42% des patients estiment juste l'OMS attribué par l'oncologue (107). Les statuts OMS de notre cohorte sont peut-être biaisés. Malgré sa non-significativité dans notre cohorte et pour sa lourde significativité connue dans la littérature en oncologie, nous avons tout de même choisi de retenir l'OMS comme critère dans notre arbre décisionnel.

Enfin, le « Ratio PNN/Lymphocytes >3 » est un critère qui apparaît plusieurs fois dans nos analyses comme significatif ou quasi-significatif ( $p=0,051$  dans l'analyse univariée pour la survenue d'évènements indésirables et  $p=0,06$  dans l'analyse univariée pour la survenue de plus de 2 évènements indésirables). Ce ratio est connu pour son utilité comme valeur pronostique dans de nombreux cancers. Il serait plus élevé en cas de cancers plus évolués ou agressifs, chez des patients représentant donc une population à haut risque (99). Plusieurs méta-analyses ont également démontré son intérêt prédictif de rechute après chirurgie, radio-chimiothérapie ou chimiothérapie dans le cancer pulmonaire (108). On peut aussi citer une étude dans le cancer du sein suggérant qu'un ratio PNN/Lymphocytes élevé pourrait identifier les patientes à plus haut risque d'avoir une mauvaise réponse à la chimiothérapie et donc un plus mauvais pronostic (109). Sa présence dans notre arbre décisionnel permet d'y ajouter une dimension biologique et inflammatoire du cancer.

Cet arbre décisionnel, présenté dans la Figure 6 ci-dessous, contient donc une dimension pharmaceutique avec le schéma de prise de la thérapie orale, une dimension clinique avec l'OMS et une dimension biologique avec le ratio PNN/Lymphocytes.



**Figure 6 – Proposition d’arbre décisionnel de prédiction du risque de survenue d’évènements indésirables à trois mois de l’initiation d’une thérapie orale**

Cet arbre décisionnel n’est qu’une première ébauche d’un travail restant à accomplir. En effet, nos analyses statistiques ont été réalisées sur une petite cohorte et elles permettent seulement de révéler des tendances significatives ou à la limite de la significativité. Il conviendra, dans un 2<sup>ème</sup> temps, de valider la pertinence des différents critères en utilisant l’arbre décisionnel sur une plus grande cohorte de patients multicentrique. Cette deuxième étude pourrait permettre d’obtenir une plus grande significativité dans nos résultats statistiques, notamment pour les critères biologiques ou l’OMS.

## **2. Discussion sur notre étude et nos résultats**

Avant de commenter les résultats, il faut rappeler que notre analyse statistique a été réalisée à des fins descriptives et exploratoires et que l’interprétation doit être faite avec précaution. En effet, le nombre de patients étant faible, il est possible d’obtenir des résultats différents avec une cohorte de patients plus importante. Nous pouvons uniquement parler de tendances dans cette analyse.

L'analyse statistique descriptive de notre cohorte révèle une cohorte en bon état général (28 patients ont un OMS  $\leq 1$ , soit 75,7%), homogène au niveau du sexe et des classes de thérapies orales prescrites. On observe une prédominance des cancers de la prostate et du sein, en revanche les cancers de la sphère ORL (Oto-Rhino-Laryngologie), pulmonaires et les cancers hématologiques ne sont pas représentés. Le faible nombre d'observations pour certains critères biologiques (par exemple l'albuminémie ou le taux de LDH) ne permet pas l'analyse de la cohorte entière, ni de conclure sur l'association significative ou non de la majorité de ces critères biologiques avec la survenue d'évènements indésirables.

La majorité des patients ont eu la survenue d'au moins un évènement indésirable dans les trois premiers mois de prise de la thérapie orale (70,3% - n=26). Certaines études dépassent même ce chiffre, avec environ 80% de survenue d'évènements indésirables durant le premier mois de thérapie orale (100).

En général lors d'une modélisation multivariée, plusieurs variables restent significatives, ce n'est pas le cas dans ces analyses où une seule variable est expressive pour chaque critère d'intérêt. Ceci est probablement dû au faible effectif de notre cohorte. C'est une des limites de cette étude et il faudra augmenter les effectifs afin de retravailler les modèles dans un deuxième temps. Notre analyse multivariée révèle donc trois variables significativement associées à la survenue d'évènements ou effets indésirables à 3 mois de l'initiation d'une thérapie orale : la toxicité modérée ou sévère de la molécule ( $p < 0,01$ ), le schéma de prise complexe de la molécule ( $p = 0,003$ ) et le ratio PNN/Lymphocytes ( $p = 0,006$ ). Seulement deux de ces critères ont été inclus dans notre arbre décisionnel pour les raisons expliquées dans la partie précédente.

Certains critères cliniques ou pharmaceutiques ne sont pas corrélés à la survenue d'évènements indésirables dans notre analyse. C'est le cas pour l'OMS  $\geq 2$  comme évoqué plus haut, mais aussi pour l'âge, le nombre de comorbidités ou la polymédication. Pourtant, des études indiquent que les patients âgés devraient être priorités pour un suivi plus soutenu (100)(110), tout comme les patients ayant plusieurs comorbidités (111). Une étude révèle également que la polymédication provoque une incidence de 46% d'interactions médicamenteuses chez des patients sous thérapie orale et qu'elle est associée à la survenue d'évènements indésirables (112). Les résultats de notre étude sont donc à prendre avec

précaution et une deuxième étude avec un plus grand effectif permettra de confirmer ou infirmer ces tendances.

Pour évaluer la pertinence de notre arbre décisionnel (présenté en Figure 6), nous l'avons utilisé sur notre cohorte et comparé son résultat à la survenue réelle des évènements indésirables et à l'avis des oncologues à l'initiation.

Nous avons donc défini pour chaque patient de notre cohorte quel risque aurait dû lui être associé à l'initiation (faible, intermédiaire ou élevé) en fonction des évènements indésirables survenus au cours des trois mois :

- Le risque faible est attribué pour des patients n'ayant eu aucun évènement indésirable.
- Le risque intermédiaire est attribué lorsque l'évènement indésirable survenu est un arrêt de traitement précoce ou une consultation non programmée. En effet, nous avons décidé de ne pas définir ces types d'évènements comme graves : un arrêt de traitement pouvant être dû à un effet indésirable de grade 1 qu'on ne souhaite pas voir s'aggraver ou à une progression de la maladie, et une consultation non programmée pouvant porter sur un simple besoin d'accompagnement du suivi du patient
- Le risque élevé est attribué aux patients ayant eu une hospitalisation ou un effet indésirable de grade  $\geq 3$  (des effets indésirables de grade  $\geq 2$  sont survenus chez 64,9% de nos patients et ce critère n'était pas assez déterminant pour les analyses).

La comparaison des différents risques attribués aux patients a été réalisée :

- L'avis du clinicien concorde avec le risque associé aux évènements survenus pour 62,5% des patients (n=21 sur 32 patients),
- Le même risque a été attribué aux patients pour 53,1% (n=17 sur 32 patients) par l'arbre décisionnel et l'avis clinicien,
- Les résultats de l'arbre décisionnel concordent avec les évènements à seulement 43,2% (n=16 sur 37 patients).

La concordance entre l'avis du clinicien et le risque associé à la survenue des évènements révèle que notre attribution du risque en fonction des évènements survenus est plutôt cohérente. En effet, des articles révèlent que l'avis des cliniciens concernant l'état général de leurs patients ou l'estimation du pronostic est pertinent dans 23 à 78% des cas (113). En revanche, les résultats de notre arbre décisionnel ne sont pas convaincants pour notre cohorte, avec seulement 43,2% de prédiction juste concernant la survenue d'évènements indésirables.



Dans notre étude, l'avis du clinicien semble plus précis pour prédire le risque d'évènements indésirables à 3 mois de l'initiation d'une thérapie orale, en comparaison à notre arbre décisionnel. Un biais dans les données recueillies d'OMS de notre cohorte pourrait être une explication. Il est nécessaire de valider notre arbre décisionnel en l'appliquant à une plus grande cohorte afin de valider les critères choisis et démontrer les avantages de ce nouvel outil, en complément de l'avis du clinicien.

Les points forts de notre étude sont les suivants. L'utilisation préalable d'un consensus d'experts nous a permis de cibler certaines variables pouvant être pertinemment corrélées à notre critère d'intérêt. Nous n'avons cependant pas souhaité trop restreindre le nombre de variables afin d'extraire le plus d'informations possible et révéler plusieurs variables corrélées à la survenue d'évènements indésirables. Les variables recueillies sont les facteurs de risque connus de survenue d'évènements indésirables en oncologie, que nous avons recherché après analyse de différentes études s'intéressant aux risques des patients. Enfin, contrairement à plusieurs études sur les thérapies orales (114), notre travail inclut les patients sous hormonothérapie seule (hors sénologie). En effet, cette classe présente des toxicités qui ne doivent pas être négligées (115)(116) et notre arbre décisionnel pourra ainsi être utilisé pour toutes les thérapies orales.

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, le faible nombre de patients inclus pour le grand nombre de variables recueillies ne permettent pas de conduire une analyse statistique puissante pour confirmer une corrélation significative entre les critères de risque et la survenue d'évènements indésirables. Deuxièmement, on peut souligner un biais dans le recueil des données à 3mois : ce recueil a été effectué uniquement à l'aide du logiciel Onco®, logiciel "maison" interne à l'ISC qui n'est probablement pas exhaustif. Par exemple, les consultations non programmées chez le médecin traitant n'y figurent pas toujours. De plus, des études ont révélé que les médecins déclaraient moins d'évènements indésirables, en termes de fréquence et de gravité, que les patients eux-mêmes (74). La mise en place d'appels réguliers du patient aurait permis un meilleur recueil. Troisièmement, on peut constater que les thérapies orales indiquées en hématologie ne figurent pas dans notre étude : l'Institut Sainte Catherine pratiquant très peu cette spécialité, nous n'avons inclus aucun patient avec une pathologie onco-hématologique durant notre recrutement. Cette population et ce type de thérapie orale ne sont donc pas représentés dans notre étude. Les hormonothérapies prescrites

dans le cancer du sein sont également absentes dans cette étude : les consultations pharmaceutiques de l'ISC ne sont pas réalisées pour les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante seule. Il s'agit d'un biais dans la représentation des hormonothérapies de notre cohorte. Enfin, la méthode de Delphi appliquée pour notre consensus d'experts n'est pas complète car le deuxième tour n'a pas pu être réalisé.

Les premiers résultats de cet arbre décisionnel pour notre cohorte ne répondent pas à nos attentes en termes de prédiction d'évènements indésirables. D'autres approches méthodologiques pourraient être envisagées, comme l'élaboration de plusieurs arbres décisionnels en fonction de la localisation du cancer ou du type de thérapie orale prescrite, afin de révéler des critères plus significatifs sur différentes cohortes.

## **Conclusion : devenir de l'arbre décisionnel et quelles perspectives organisationnelles ?**

Les thérapies orales modifient les pratiques de prise en charge des patients en oncologie qui nécessitent la mobilisation de tous les acteurs du parcours de soins en ville comme à l'hôpital : le patient s'administre lui-même le traitement et surveille ses toxicités au domicile, les praticiens de ville doivent se former sur ces nouvelles molécules, et les praticiens hospitaliers et extrahospitaliers ont la responsabilité de construire une nouvelle organisation pour ce suivi. Avec l'essor de ces thérapies orales en cancérologie, les autorités de santé recommandent un accompagnement organisé et sécurisé des patients. La pharmacie clinique a un rôle à jouer dans cette nouvelle organisation et elle est en plein déploiement dans de nombreux établissements. La mise en place de consultations pharmaceutiques par les pharmaciens hospitaliers participe notamment à un meilleur accompagnement et suivi des patients.

Avec ce projet, l'ISC s'inscrit dans une vraie dynamique de volonté d'organiser l'accompagnement pluridisciplinaire des patients traités par thérapie orale. L'organisation d'un suivi adapté au niveau de risque du patient est le socle de ce projet. Le risque a été défini comme la probabilité de survenue d'évènements indésirables graves et inattendus dans les 3 mois qui suivent l'initiation d'une thérapie orale. Nous avons distingué 3 niveaux de risque : faible, intermédiaire et élevé, pour lesquels la prise en charge des patients va être différente. L'objectif de cette étude est d'élaborer un outil organisationnel permettant d'orienter le patient vers le suivi le plus adapté à son risque.

Après recherche bibliographique sur les méthodologies possibles permettant de catégoriser une population sur la base de critères prédictifs : nous avons décidé que l'élaboration d'un arbre décisionnel, d'utilisation simple et rapide par les praticiens à l'initiation de la thérapie orale, était la meilleure option. L'analyse statistique de notre cohorte de patients de l'ISC nous a permis d'établir un premier arbre décisionnel composé de trois critères : la complexité du schéma de prise de la thérapie orale (axe pharmaceutique), l'état général du patient avec le statut OMS (axe clinique) et le ratio PNN/Lymphocytes (axe biologique).

Afin d'évaluer sa qualité de prédiction, nous avons appliqué cet arbre sur notre cohorte et comparé son résultat à la survenue réelle des événements indésirables. Ces résultats ne sont pas satisfaisants mais peuvent s'expliquer par la petite taille de la cohorte et la non-significativité de l'OMS (critère inclus dans l'arbre) dans notre étude. Une étude prospective, multicentrique incluant un plus grand nombre de patients est nécessaire pour valider la pertinence de cet arbre décisionnel. Une fois validé, nous espérons l'utiliser en premier lieu pour l'organisation du suivi des patients de la nouvelle Unité de Thérapie Orale (UTO) de l'ISC.

Le développement de nouvelles organisations des parcours de soins est requis pour permettre une réelle pluridisciplinarité et un suivi optimal des patients sous thérapie orale. Ce travail, accompagné de la pharmacie clinique et des nouvelles technologies de santé (applications numériques, téléconsultation, pilulier connecté) s'inscrit au service du suivi des patients pour une amélioration des pratiques de prise en charge.

## **Bibliographie**

1. Institut National du Cancer. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
2. Santé Publique Française. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: </import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2018;68(6):394-424.
4. Dhellemmes A, Melan C, Sordes F. Qualité de vie des patients atteints de cancer traités à domicile : étude comparative des différentes voies d'administration de la chimiothérapie. Bulletin du Cancer. déc 2019;106(12):1124-31.
5. Institut National du Cancer. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes [Internet]. 2016 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>
6. ANSM. Référentiel des ATU nominatives [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/4)
7. ANSM. Point d'information - L'ANSM facilite la mise à disposition de nouvelles thérapies en cancérologie [Internet]. 2014 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-facilite-la-mise-a-disposition-de-nouvelles-therapies-en-cancerologie-Point-d-information>
8. ANSM. Point d'information - L'ANSM met en place un dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) [Internet]. 2018 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/afssaps/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-place-un-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track-Point-d-Information>
9. Krohe M, Eek D, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. PPA. août 2016;Volume 10:1609-21.

10. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
11. Solomon JM, Ajewole VB, Schneider AM, Sharma M, Bernicker EH. Evaluation of the prescribing patterns, adverse effects, and drug interactions of oral chemotherapy agents in an outpatient cancer center. *J Oncol Pharm Pract.* oct 2019;25(7):1564-9.
12. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab and Lenvatinib as 1L Intervention in a PD-L1 Selected Population of Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) (LEAP-010). [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 sept [cité 10 sept 2020]. Report No.: NCT04199104. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199104>
13. Institut National du Cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
14. Tadic D, Spasojevic IB, Tomasevic ZI, Dejanovic SD. Oral administration of antineoplastic agents: the challenges for healthcare professionals. *J BUON.* juin 2015;20(3):690-8.
15. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *JCO.* janv 1997;15(1):110-5.
16. Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nolè F, et al. Perception that Oral Anticancer Treatments are Less Efficacious: Development of a Questionnaire to Assess the Possible Prejudices of Patients with Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* août 2005;92(3):265-72.
17. Institut National du Cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014 - Notes d'analyses [Internet]. 2015 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
18. Le Lay K, Myon E, Hill S, Riou-Franca L, Scott D, Sidhu M, et al. Comparative cost-minimisation of oral and intravenous chemotherapy for first-line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. *Eur J Health Econ.* juin 2007;8(2):145-51.
19. Institut National du Cancer. Les cancers en France en 2017- L'essentiel des faits et chiffres [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/content/download/231145/3165097/file/Les\\_cancers\\_en\\_France\\_en\\_2017\\_L\\_essentiel\\_des\\_faits\\_et\\_chiffres\\_mel\\_20180327.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/231145/3165097/file/Les_cancers_en_France_en_2017_L_essentiel_des_faits_et_chiffres_mel_20180327.pdf)
20. Morin C, Rochefort D. Thérapies orales en oncologie : comment s'y retrouver ? *Quebec Pharmacie.* Aout 2018;27.
21. Müller T. Typical Medication Errors in Oncology: Analysis and Prevention Strategies. *Oncol Res Treat.* 2003;26(6):539-44.
22. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. 2019 [cité 20 août 2020]. Disponible sur:

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

23. Krikorian S, Pories S, Tataronis G, Caughey T, Chervinsky K, Lotz M, et al. Adherence to oral chemotherapy: Challenges and opportunities. *J Oncol Pharm Pract.* oct 2019;25(7):1590-8.
24. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review: Adherence to oral treatment in cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* janv 2014;23(1):22-35.
25. Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique. Améliorer l'observance : Traiter mieux et moins cher [Internet]. 2014 [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>
26. Allen J, Williamson S. Over compliance with capecitabine oral chemotherapy. *Int J Clin Pharm.* avr 2014;36(2):271-3.
27. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care. *Qual Saf Health Care.* févr 2007;16(1):34-9.
28. Hammond L, Marsden E, O'Hanlon N, King F, Henman MC, Keane C. Identification of risks associated with the prescribing and dispensing of oral anticancer medicines in Ireland. *Int J Clin Pharm.* déc 2012;34(6):893-901.
29. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ.* 15 avr 1996;154(8):1177-84.
30. Nazer LH, Hawari F, Al-Najjar T. Adverse Drug Events in Critically Ill Patients With Cancer: Incidence, Characteristics, and Outcomes. *Journal of Pharmacy Practice.* avr 2014;27(2):208-13.
31. Riu-Viladoms G, Martín ECS, Martín-Conde MT, Creus N. Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *European Journal of Cancer Care.* 2019;28(1):e12944.
32. Huet M. Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bulletin du Cancer.* 1 mai 2013;100(5):485-95.
33. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. *Eur J Cancer Care.* mai 2017;26(3):e12463.
34. Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm.* août 2014;21(4):216-21.
35. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: Oral chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1 mai 2007;64(Supplement 5):S4-7.

36. Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug–drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci.* oct 2010;32(5):575-80.
37. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* mars 2019;54(1):56-63.
38. Instruction no DGOS/PF2/2016–49 du 19 février 2016 relative à l’appel à projet de mise en oeuvre de la pharmacie clinique en établissement de santé. [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste\\_20160003\\_0000\\_0072.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0072.pdf)
39. Serin D, Adnot, S, Allieux, C. Compte rendu du congrès SFSPM 2018 - Congrès de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (Avignon, 7-9/11/18). *Oncologie*(2018)20:145-189.
40. Journal Officiel de la République Française. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur - Légifrance [Internet]. 2016 [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033616692/>
41. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. Implication du pharmacien dans l’accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). *Bulletin du Cancer.* sept 2017;104(9):727-34.
42. Loulière B, Alquier I, Briçon S, Thilly N, Empereur F, Gendarme S. Initiative des HIGH 5s - Rapport d’expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. Rapport d’expérimentation HAS. sept 2015;125.
43. HAS. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. 2018 [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide\\_conciliation\\_des\\_traitements\\_medicamenteux\\_en\\_etablissement\\_de\\_sante.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf)
44. Dufay E, Morice S, Dony A, Baum T, Doerper S, Rauss A, et al. The clinical impact of medication reconciliation on admission to a French hospital: a prospective observational study. *Eur J Hosp Pharm.* juill 2016;23(4):207-12.
45. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications At Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) Study: An Analysis of Medication Reconciliation Errors and Risk Factors at Hospital Admission. *J GEN INTERN MED.* mai 2010;25(5):441-7.
46. Dufay E, Baum T, Doerper S, Conrard E, Dony A, Piney D, et al. Conciliation des traitements médicamenteux : détecter, intercepter et corriger les erreurs médicamenteuses à l’admission des patients hospitalisés. *Risques et Qualités.* 2011;8(2):130-8.



47. Rennke S, Nguyen OK, Shoeb MH, Magan Y, Wachter RM, Ranji SR. Hospital-Initiated Transitional Care Interventions as a Patient Safety Strategy: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 5 mars 2013;158(5):433-41.
48. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, Greenwald JL, Sanchez GM, Johnson AE, et al. A Reengineered Hospital Discharge Program to Decrease Rehospitalization. *Ann Intern Med.* 3 févr 2009;150(3):178-87.
49. Alix L, Dumay M, Cador-Rousseau B, Gilardi H, Hue B, Somme D, et al. Conciliation médicamenteuse avec remise d'une fiche de conciliation de sortie dans un service de Médecine Interne : évaluation de la perception des médecins généralistes. *La Revue de Médecine Interne.* juin 2018;39(6):393-9.
50. Lehmann H. Un nouveau dispositif d'accompagnement du patient en officine : le « bilan partagé de médication ». *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 1 juill 2019;77(4):265-75.
51. Allenet B, Cabelguenne D, Lepelletier A, Prot-Labarthe S, Mouchoux C, Colomb R, et al. Le plan pharmaceutique personnalisé et le nouveau modèle de pharmacie clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* sept 2017;52(3):306-9.
52. Ordre national des pharmaciens. La pharmacie clinique - État des lieux et perspectives d'une discipline en développement [Internet]. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. 2018 [cité 2 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf>
53. Amaral PA do, Mendonça S de AM, Oliveira DR de, Peloso LJ, Pedroso R dos S, Ribeiro MÂ. Impact of a medication therapy management service offered to patients in treatment of breast cancer. *Braz J Pharm Sci.* 26 juill 2018;54(2):e00221.
54. 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.* déc 2018;26(12):4105-13.
55. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *JCO.* 1 mai 2015;33(13):1453-9.
56. 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.* août 2017;42(4):414-24.
57. Petit-Jean E, Pourroy B. Recommandations SFPO sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en oncologie. oct 2017;10.
58. Babin M, Folliard C, Robert J, Sorrieul J, Kieffer H, Augereau P, et al. Consultations pharmaceutiques en oncologie : mise en place, bilan à un an et perspectives. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* sept 2019;77(5):426-34.

59. HAS. Questions/Réponses - Parcours de soins [Internet]. 2012 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/quest-rep\\_parcours\\_de\\_soins.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/quest-rep_parcours_de_soins.pdf)
60. Plan cancer 2003-2007 [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
61. Plan Cancer 2009-2013 [Internet]. 2013 [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
62. Pennetier A, Falcowski S, Picard N. Parcours de soins d'un patient atteint de cancer, du diagnostic à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*. oct 2018;57(579):46-9.
63. Institut National du Cancer. Organisation des soins en cancérologie - Ref: RECOMGOSK16 [Internet]. 2016 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Organisation-des-soins-en-cancerologie>
64. Pinheiro C, Morel H, Burgunder M, Dixmier A, Barisien J, Vlas C, et al. Infirmière coordinatrice de soins en oncologie par filière/parcours complexes : expérience en filière thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2017;34:A196.
65. Maritaz C, Gault N, Roy C, Tubach F, Burnel S, Lotz J-P. Impact d'une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux : CHIMORAL, une étude comparative. *Bulletin du Cancer*. sept 2019;106(9):734-46.
66. Alfano CM, Mayer DK, Bhatia S, Maher J, Scott JM, Nekhlyudov L, et al. Implementing personalized pathways for cancer follow-up care in the United States: Proceedings from an American Cancer Society–American Society of Clinical Oncology summit. *CA A Cancer J Clin*. mai 2019;69(3):234-47.
67. Becuwe A, Thebaut C. Les impacts des nouvelles technologies sur les systèmes de santé. *L'Harmattan*. févr 2020;2020/2(38):9-13.
68. HAS. Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et les objets connectés en santé [Internet]. 2016 [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/has\\_ref\\_apps\\_oc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/has_ref_apps_oc.pdf)
69. Ministère des solidarités et de la santé. Ma Santé 2022 - Dossier de presse [Internet]. 2018 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ma\\_sante\\_2022\\_pages\\_vdef\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ma_sante_2022_pages_vdef_.pdf)
70. Séroussi B, Bouaud J. Applications mobiles de santé et objets connectés : vers une labellisation ? *Cordiam Le point sur*. mai 2017;6.
71. Propositions de l'assurance maladie pour 2021 [Internet]. 2020 [cité 8 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Rapport\\_charges\\_et\\_produits\\_pour\\_2021.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_charges_et_produits_pour_2021.pdf)

72. HAS. Avis de la CNEDiMTS - Moovcare Poumon [Internet]. 2019 [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682\\_MOOV CARE%20POUMON\\_09\\_avril\\_2019\\_\(5682\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOV CARE%20POUMON_09_avril_2019_(5682)_avis_occultation.pdf)
73. Mir O, Ferrua M, Fourcade A, Mathivon D, Duflot-Boukobza A, Dumont SN, et al. Intervention combining nurse navigators (NNs) and a mobile application versus standard of care (SOC) in cancer patients (pts) treated with oral anticancer agents (OAA): Results of CapRI, a single-center, randomized phase III trial. *JCO*. 20 mai 2020;38(15 Suppl):2000-2000.
74. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic Toxicities Experienced During Anticancer Treatment: Agreement Between Patient and Physician Reporting in Three Randomized Trials. *JCO*. 10 mars 2015;33(8):910-5.
75. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ*. 16 août 2011;343(aug11):d4656-d4656.
76. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Font C, Fenoy F, Otero R, Beato C, et al. Predicting serious complications in patients with cancer and pulmonary embolism using decision tree modelling: the EPIPHANY Index. *Br J Cancer*. avr 2017;116(8):994-1001.
77. Sánchez Cánovas M, Cejuela Solís M, De la Haba Vacas I, Gómez D, Casado Elía D, Fernandez Montes A, et al. Optimizing management of the oncological patient with pulmonary embolism: Validation of the epiphany index—PERSEO study. *JCO*. 20 mai 2020;38(15 Suppl):12085-12085.
78. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS—Cancer-Associated Thrombosis Study. *The Oncol*. oct 2017;22(10):1222-31.
79. Pamoukdjian F, Liuu E, Caillet P, Gisselbrecht M, Herbaud S, Boudou-Rouquette P, et al. L'évaluation gériatrique et les scores pronostiques chez le patient âgé atteint de cancer: une aide à la décision thérapeutique? *Bulletin du Cancer*. nov 2017;104(11):946-55.
80. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *JCO*. 20 mai 2011;29(15 Suppl):9001-9001.
81. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: CRASH Score. *Cancer*. 1 juill 2012;118(13):3377-86.
82. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *JCO*. 1 sept 2011;29(25):3457-65.

83. Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs AH, et al. Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. juill 2020;11(6):997-1005.
84. APHM. Synopsis de l'essai clinique en cancérologie : DROP-SFPO-2016 [Internet]. 2019 [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <http://essais-oncologie.ap-hm.fr/essais-oncologie/Pages/frmDetailEssaiClinique.aspx?TitreAbrege=DROP-SFPO-2016>
85. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange J-L, et al. Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *JCO*. 1 mars 2017;35(7):766-77.
86. Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey. *Annals of Oncology*. févr 2014;25(2):500-4.
87. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 20 août 2014;32(24):2595-603.
88. Institut National du Cancer. Oncodage - Outil de dépistage gériatrique en oncologie [Internet]. *Soin et vie des malades*; 2012 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
89. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*. 1 sept 1969;9(3 Part 1):179-86.
90. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population: *Drugs & Aging*. déc 2009;26(12):1039-48.
91. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Questions d'économie de la santé - IRDES*. déc 2014;(204):8.
92. Bourgeois H, Tallec VJ-L, Decker LD, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Validation du score Pronopall chez des patients oncogériatriques en situation palliative. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 1 sept 2019;5(5):267-74.
93. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group: *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. déc 1982;5(6):649-56.
94. Perez T, Montaleytang M, Boisseranc C, De Crozals F, Darbon F, Gérardin E, et al. Retour d'expérience en pharmacie clinique oncologique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. janv 2020;78(1):70-5.
95. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLOS ONE*. 9 juin 2011;6(6):e20476.
96. HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique - Méthode « Recommandations par consensus formalisé » [Internet]. 2010 [cité 5 sept 2020].

Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodologique\\_cf\\_40\\_pages\\_2011-11-03\\_15-40-2\\_278.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf)

97. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. janv 1987;40(5):373-83.
98. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - v4.03 [Internet]. 2010 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
99. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. oct 2013;88(1):218-30.
100. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. avr 2016;38(2):280-8.
101. Cristina V, Mahachie J, Mauer M, Buclin T, Van Cutsem E, Roth A, et al. Association of Patient Sex With Chemotherapy-Related Toxic Effects: A Retrospective Analysis of the PETACC-3 Trial Conducted by the EORTC Gastrointestinal Group. *JAMA Oncol*. 1 juill 2018;4(7):1003.
102. Abdel-Rahman O. Impact of Sex on Chemotherapy Toxicity and Efficacy Among Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of 5 Randomized Trials. *Clinical Colorectal Cancer*. 1 juin 2019;18(2):110-115.e2.
103. Schmetzer O, Flörcken A. Sex Differences in the Drug Therapy for Oncologic Diseases. In: Regitz-Zagrosek V, éditeur. *Sex and Gender Differences in Pharmacology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 4 oct 2020]. p. 411-42. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 214). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30726-3\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30726-3_19)
104. Bachelot T, Ray-Coquard I, Catimel G, Ardiet C, Guastalla JP, Dumortier A, et al. Multivariable analysis of prognostic factors for toxicity and survival for patients enrolled in phase I clinical trials. *Annals of Oncology*. févr 2000;11(2):151-6.
105. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple Prognostic Model for Patients With Advanced Cancer Based on Performance Status. *JOP*. 12 août 2014;10(5):e335-41.
106. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. déc 2001;85(11):1634-9.
107. Popovic G, Harhara T, Pope A, al-Awamer A, Banerjee S, Bryson J, et al. Patient-Reported Functional Status in Outpatients With Advanced Cancer: Correlation With Physician-Reported Scores and Survival. *Journal of Pain and Symptom Management*. juin 2018;55(6):1500-8.

108. Zhao Q-T, Yang Y, Xu S, Zhang X-P, Wang H-E, Zhang H, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis including 7,054 patients. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2731-8.
109. Rivas M, Acevedo F, Dominguez F, Galindo H, Camus M, Oddo D, et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal B Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1 juill 2019;20(7):2209-12.
110. Yeoh TT, Tay XY, Si P, Chew L. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Geriatric Oncology.* juill 2015;6(4):280-7.
111. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment: *Cancer and Comorbidity.* CA: A Cancer Journal for Clinicians. juill 2016;66(4):337-50.
112. 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.* mars 2013;108(5):1071-8.
113. White N, Reid F, Harris A, Harries P, Stone P. A Systematic Review of Predictions of Survival in Palliative Care: How Accurate Are Clinicians and Who Are the Experts? Thompson Coon J, éditeur. *PLoS ONE.* 25 août 2016;11(8):e0161407.
114. Jacobs JM, Ream ME, Pensak N, Nisotel LE, Fishbein JN, MacDonald JJ, et al. Patient Experiences With Oral Chemotherapy: Adherence, Symptoms, and Quality of Life. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 11 mars 2019;17(3):221-8.
115. Dalenc F. Toxicité et effets secondaires à long terme de l’hormonothérapie adjuvante – Sequels after hormonal treatment for breast cancer. *La Lettre du Sénologue.* juin 2009;(44):5.
116. de La Taille A, Drouin S-J, Rouprêt M, Perrin P, Zerbib M. Étude observationnelle CAPITAL et prescription de l’hormonothérapie par les urologues français dans la pratique quotidienne. *Progrès en Urologie.* avr 2009;19:S20-5.

## Annexes

### Annexe 1 - Questionnaire G8 (80)

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) <sup>2</sup>	< 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	

## Annexe 2 - Estimation du risque de chimio-toxicité selon le score CRASH (chemotherapy risk-assessment scale for high-age patients) (81)

Variables	Points			Total	Risque estimé (%)
	0	1	2		
<b>Toxicité hématologique</b>					
Pression artérielle diastolique (mmHg)	≤ 72	> 72		0-1	7
IADL	26-29	10-25		2-3	23
LDH (UI/L)	≤ 459	-	> 459	4-5	54
				6	100
<b>Toxicité non hématologique</b>					
ECOG-PS	0	1-2	3-4	0-2	33
MMSE	30	-	< 30	3-4	46
MNA	28-30	-	< 28	5-6	67
				7-8	93

Pondération relative au type de chimiothérapie (ajouter les points correspondants au score total) : 0 : capécitabine 2 g, cisplatine/permetrexed, dacarbazine, docétaxel hebdomadaire, FOLFIRI (irinotécan + 5-fluoro-uracil + leucovorin), gemcitabine 1 g ou 1,25 g 3 semaines sur 4, paclitaxel hebdomadaire, permetrexed ; 1 : capécitabine 2,5 g, carboplatine/gemcitabine AUC 4-6/1 g j1-j8, carboplatin/permetrexed, carboplatine/paclitaxel toutes les 3 semaines, cisplatine/gemcitabine j1-j8, ECF (épirubicine + cisplatine + 5-fluoro-uracil), fludarabine, FOLFOX 85 mg (acide folinique + 5-fluoro-uracil + oxaliplatine), gemcitabine 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4, gemcitabine/irinotécan, PEG doxorubicine 50 mg toutes les 4 semaines, topotécan hebdomadaire, XELOX (capécitabine + oxaliplatine) ; 2 : 5-FU/LV (5-fluoro-uracil + leucovorin) avec ou sans bévacizumab, CAF (cyclophosphamide + doxorubicine + 5-fluoro-uracil), carboplatine/docétaxel toutes les 3 semaines, CHOP (cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone), cisplatine/docétaxel 75/75, cisplatine/étoposide, cisplatine/gemcitabine j1-j8-j15, cisplatine/paclitaxel 135 - 24 h toutes les 3 semaines, CMF classique (cyclophosphamide + méthotrexate + 5-fluoro-uracil), doxorubicine toutes les 3 semaines, FOLFOX 100-130 mg, gemcitabine/permetrexed j8, irinotécan toutes les 3 semaines, paclitaxel toutes les 3 semaines, docétaxel toutes les 3 semaines, topotécan mensuel. ECOG-PS : *eastern cooperative oncology group performance status* ; IADL : *instrumental activity of daily living* ; MMSE : *mini mental state examination* ; MNA : *mini nutritional assessment*.



### Annexe 3 - Estimation du risque de chimio-toxicité selon le score CARG (Cancer and Aging Research Group toxicity tool) (82)

Variables	Points	Total	Risque estimé (%)
Âge $\geq$ 72 ans	2	0-5 (faible)	30
Cancer gastro-intestinal ou génito-urinaire	2	6-9 (modéré)	52
Chimiothérapie à dose standard	2	10-19 (élevé)	83
Polychimiothérapie	2		
Hémoglobine	3		
< 11 g/dL (homme)			
< 10 g/dL (femme)			
Clairance de la créatinine < 34 mL/min	3		
Altération de l'audition	2		
Au moins une chute dans les 6 derniers mois	3		
Aide dans la prise des médicaments	1		
Limitation à la marche	2		
Diminution parfois de l'activité sociale en raison de problèmes de santé (physiques ou émotionnels)	1		

## Annexe 4 - Grille d'évaluation de l'autonomie (IADL)

### Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)<sup>1</sup>

<u>Identification du Patient</u> :				
	Date :			
<b>Capacité à ...</b>	<i>Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :</i>			
<b>A – ... Utiliser le téléphone</b>				
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>B – ... Faire les courses</b>				
1 – Fait les courses de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4 – Totalement incapable de faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>C – ... Préparer les repas</b>				
1 – Prévoit, prépare et sert les repas de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>D – ... Entretien le domicile</b>				
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>E – ... Faire la lessive</b>				
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Lave les petites affaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>F – ...Utiliser les moyens de transport</b>				
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5 – Ne se déplace pas du tout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>G – ... Prendre les médicaments</b>				
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Incapable de les prendre de lui-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>H – ... Gérer son budget</b>				
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<u>Identification de l'IDE (Paraphe) :</u>				

<sup>1</sup> Instrumental Activities of Daily Living

## Annexe 5 - Questionnaire du consensus d'expert

		Risque associé à la survenue d'évènements indésirables* pendant le traitement par thérapie orale			
		Faible	Intermédiaire	Elevé	
<b>Critères liés au patient</b>					
Age <sup>(1)</sup>	< 75 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	75-80 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	80-85 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	>85 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comorbidités	≥ 2 pathologies chroniques associées <sup>(2)</sup>	Diabète, IR, IC, IH, hépatite, VIH, HTA, BPCO...			
	IRC	Clr > 60 ml/min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Clr entre 30-60ml/min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Clr < 30 ml/min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Albuminémie (g/L) <sup>(3, 4)</sup>	≥ 33	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		< 33	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		< 30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IMC <sup>(5)</sup>	< 18,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	18,5-25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	>25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Polymédication	≥ 4 traitements, hors nouvel anticancéreux <sup>(6, 7)</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Au moins 1 médicament à marge thérapeutique étroite (Anticoagulants (AVK, aspirine, héparine, NACO), antiépileptiques, digoxine, lévothyroxine, médicament antirejet...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Association à un protocole de chimiothérapie injectable ou nombre d'anticancéreux oraux ≥ 2 <sup>(6)</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Environnement au domicile	Entourage aidant/soignant <sup>(8, 9)</sup>	IDE au domicile ou suivi IDEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Sans aidant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Sans médecin traitant, accessibilité aux soins limité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Autonomie dans la gestion des traitements <sup>(10)</sup>	Oui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Etat général du patient	Perte d'appétit. Le patient a-t-il moins mangé les 3 derniers mois par perte d'appétit, problème digestif, difficulté de mastication ou de déglutition ? (1)	Anorexie sévère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Anorexie modérée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Perte de poids dans les 3 derniers mois (4)	>3kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Entre 1 et 3kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Absence de perte de poids	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Score OMS (2)	< 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		≥ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trouble neuropsychiatrique (1)	Démence ou dépression sévère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Démence ou dépression modérée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Absence de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Critères liés à la maladie</b>				
Symptômes cliniques	Oui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nombre de sites métastatiques (2)	≤ 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	≥ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ligne de traitement (2)	1ère ligne de traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	≥ 2ème ligne de traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LDH (UI/L) (4)	< 600	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	≥ 600	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Critères liés au traitement oncologique</b>					
Toxicité de la molécule	Faible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Modérée (molécule avec suivi biologique rapproché, EI impactant sur la qualité de vie (syndrome main-pieds, diarrhées...) ou EI sévère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schéma de prise (6)	Simple	- 1 prise ou 2 prises par jour - En continu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Complexe	- Pause dans le cycle - Prise 1 jour sur 2 - Plusieurs comprimés de plusieurs dosages pour faire une prise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Représentation initiale négative du traitement par voie orale (inefficacité, impact sur la qualité de vie, peur de l'inobservance, peur d'être moins bien suivi...) (11)	Oui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**\*toxicité liée au traitement, consultation non programmée, hospitalisation, sollicitation fréquente des soignants (appels entrants), inobservance**

- (1) Score GB
- (2) Oncoral – Hospices Civils de Lyon
- (3) HAS. Diagnostoc de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Nov 2019
- (4) Score pronostic Pronopell – OMEDIT pays de la Loire
- (5) OMS
- (6) DRDP – Hospices Civils de Lyon
- (7) IRDES. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. Revue de la littérature et tests de mesure. Déc 2014
- (8) A. Fiéhon et al. Sécurisation des parcours des patients sous traitement anti-tumoraux oraux : recommandations pour une meilleure organisation des services et gestion des appels entrants. Bulletin du cancer Mars 2019
- (9) C. Manitz et al. Impact d'une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux : CHIMORAL, une étude comparative. Bulletin du cancer Mars 2019
- (10) Score IADL
- (11) C. Charles et al. The importance of individual beliefs about cancer treatments for therapeutic decisions. Bulletin du cancer. Oct 2013

## Annexe 6 - Questionnaire IADL4 et consentement utilisé dans notre étude

### IADL 4 : Evaluation de l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne

Nom :	Molécule instaurée :
Prénom :	
Nip :	
Date :	

Cocher la phrase adéquate pour chaque activité :

<b>UTILISER MON TELEPHONE</b>		
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros etc.		1
Je compose un petit nombre de numéros bien connus.		1
Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas.		0
Je suis incapable d'utiliser le téléphone.		0

<b>UTILISER LES TRANSPORTS</b>		
Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun ou avec ma propre voiture).		1
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, mais pas en transport en commun.		1
Mes déplacements se limitent au taxi ou à la voiture, mais avec l'assistance d'un tiers.		0
Je ne me déplace pas du tout.		0

<b>PRENDRE MES MEDICAMENTS</b>		
Je prends mes médicaments tout(e) seul(e), à l'heure voulue et à la dose prescrite.		1
Je prends mes médicaments tout(e) seul(e) mais avec des oublis occasionnels.		1
Je prends mes médicaments tout(e) seul(e) s'ils sont préparés à l'avance.		0
Je suis incapable de les prendre moi-même.		0

<b>GERER MES FINANCES</b>		
Je suis totalement autonome (budget, chèques, loyer, factures...).		1
Je gère mes finances de manière indépendante mais j'oublie parfois de payer le loyer/une facture ou mon compte bancaire peut être à découvert.		1
Je suis indépendant pour mes achats journaliers mais j'ai besoin d'aide pour mon budget sur le long terme.		0
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à mes dépenses.		0

TOTAL =

Le résultat de ce questionnaire ainsi que certaines données de votre dossier médical (dont traitements personnels et antécédents médicaux) sont susceptibles d'être utilisés dans le cadre d'une étude de recherche interne menée à l'Institut. Toute donnée utilisée sera anonymisée.

Acceptez-vous l'utilisation de ces données par l'Institut Sainte Catherine ?

OUI - NON

Signature :

## Annexe 7 - Résultats du consensus d'experts

		Risque associé à la survenue d'évènements indésirables pendant le traitement par thérapie orale				
		Faible	Intermédiaire	Elevé	Non réponse	
<u>Critères liés au patient</u>						
Age	< 75 ans	11	4		2	
	75-80 ans	2	13	2		
	80-85 ans	1	4	12		
	>85 ans	1	2	14		
Comorbidités	≥ 2 pathologies chroniques associées		8	7	2	
	IRC	Diabète, IR, IC, IH, hépatite, VIH, HTA, BPCO...				
		Clr > 60 ml/min	12		1	4
		Clr entre 30-60ml/min	4	9	1	3
	Albuminémie (g/L)	Clr < 30 ml/min	2	3	10	2
		≥ 33	12	1	1	3
		< 33	4	9	1	3
	IMC	< 30	2	8	5	2
		< 18,5	4	5	5	3
18,5-25		8	4	1	4	
	>25	5	5	3	4	
Polymédication	≥ 4 traitements, hors nouvel anticancéreux		11	5	1	
	Au moins 1 médicament à marge thérapeutique étroite (Anticoagulants (AVK, aspirine, héparine, NACO), antiépileptiques, digoxine, lévothyroxine, médicament antirejet...)	2	10	4	1	

	Association à un protocole de chimiothérapie injectable ou nombre d'anticancéreux oraux $\geq 2$ (6)	1	6	9	1	
Environnement au domicile	Entourage aidant/soignant	IDE au domicile ou suivi IDEC	11	4	2	
		Sans aidant	1	10	5	1
		Sans médecin traitant, accessibilité aux soins limité		6	10	1
	Autonomie dans la gestion des traitements	Oui	11	2	4	
Non			5	9	3	
Etat général du patient	Perte d'appétit. Le patient a-t-il moins mangé les 3 derniers mois par perte d'appétit, problème digestif, difficulté de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère	1	1	13	2
		Anorexie modérée	3	10	2	2
		Pas d'anorexie	12	2		3
	Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3kg	7	6	2	2
		Entre 1 et 3kg	7	7		3
		Absence de perte de poids	12	2		3
	Score OMS	< 2	10	5		2
		$\geq 2$	1	2	13	1
	Trouble neuropsychiatrique	Démence ou dépression sévère		6	10	1
		Démence ou dépression modérée	2	10	4	1
Absence de trouble psychiatrique		14			3	
<b>Critères liés à la maladie</b>						
Symptômes cliniques	Oui	3	10	2	2	
	Non	11	2		4	
Nombre de sites métastatiques	$\leq 1$	5	7		5	
	$\geq 2$	3	5	3	6	



Ligne de traitement	1ère ligne de traitement		4	9		4
	≥ 2ème ligne de traitement		2	8	4	3
LDH (UI/L)	< 600		5	4		8
	≥ 600		1	3	5	8
<b><u>Critères liés au traitement oncologique</u></b>						
Toxicité de la molécule	Faible		15	1		1
	Modérée (molécule avec suivi biologique rapproché, EI impactant sur la qualité de vie (syndrome main-pieds, diarrhées...) ou EI sévère		1	6	10	
Schéma de prise	Simple	1 prise ou 2 prises par jour En continu	14	3		
	Complexe	Pause dans le cycle Prise 1 jour sur 2 Plusieurs comprimés de plusieurs dosages pour faire une prise	2	7	8	
Représentation initiale négative du traitement par voie orale (inefficacité, impact sur la qualité de vie, peur de l'inobservance, peur d'être moins bien suivi...)	Oui		3	10	2	2
	Non		7	2	1	7

### Annexe 8 - Caractéristiques oncologiques à l'instauration par classe de thérapie orale

		Chimiothérapie orale		Hormonothérapie		Thérapie ciblée	
Nombre patients - n (%)		11 (29,7)		12 (32,4)		14 (37,9)	
Sexe - n (%)	Hommes	3 (27,3)		12 (100)		6 (42,9)	
	Femmes	8 (72,7)		0		8 (57,1)	
Age (Moyenne)		71		77		68	
Association à une autre chimiothérapie - n (%)		1 (9)		7 (58,3)		6 (42,9)	
Localisation et ligne de traitement - n (%)		Colon - Adjuvant	3 (27,3)	Prostate - 2ème ligne	8 (66,7)	Sein - 1ère ligne	3 (21,4)
		Sein - 2ème ligne	3 (27,3)	Prostate - 1ère ligne	4 (33,3)	Sein - 2ème ligne	2 (14,4)
		Sein - 5ème ligne	1 (9)			Sein - 3ème ligne	2 (14,4)
		Pancréas - 1ère ligne	1 (9)			Rein - 5ème ligne	2 (14,4)
		Estomac - 3ème ligne	1 (9)			Foie - 1ère ligne	2 (14,4)
		Canal anal - RCC	1 (9)			Colon - 4ème ligne	1 (7)
		Colon - 3ème ligne	1 (9)			Colon - 5ème ligne	1 (7)
						Rein - 2ème ligne	1 (7)

## *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.*