



HAL
open science

Étude prospective de vraie vie analysant trois mois de suivi pharmaceutique chez des patients initiant une thérapie anticancéreuse : place du pharmacien dans le suivi patient

Manon Orsucci

► To cite this version:

Manon Orsucci. Étude prospective de vraie vie analysant trois mois de suivi pharmaceutique chez des patients initiant une thérapie anticancéreuse : place du pharmacien dans le suivi patient. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02974956

HAL Id: dumas-02974956

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974956>

Submitted on 22 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 DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 16 octobre 2020

Par Mme ORSUCCI Manon
Née le 26 juillet 1993

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

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**ETUDE DE VRAIE VIE PROSPECTIVE ANALYSANT TROIS MOIS DE
SUIVI PHARMACEUTIQUE CHEZ DES PATIENTS INITIANT UNE
THERAPIE ANTICANCEREUSE : PLACE DU PHARMACIEN DANS LE
SUIVI PATIENT**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE

Membres : Madame le Docteur Julie COUSSIROU

Madame le Docteur Céline DE BORTOLI

Monsieur le Docteur Philippe CESTAC

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

Soutenu le 16 octobre 2020

Par Mme ORSUCCI Manon
Née le 26 juillet 1993

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

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**ETUDE DE VRAIE VIE PROSPECTIVE ANALYSANT TROIS MOIS DE
SUIVI PHARMACEUTIQUE CHEZ DES PATIENTS INITIANT UNE
THERAPIE ANTICANCEREUSE : PLACE DU PHARMACIEN DANS LE
SUIVI PATIENT**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE

Membres : Madame le Docteur Julie COUSSIROU

Madame le Docteur Céline DE BORTOLI

Monsieur le Docteur Philippe CESTAC

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

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

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A mon jury de thèse,

A Monsieur le Professeur Bruno Lacarelle, Président de Jury

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Julie Coussirou

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Même si cela n'a pas été facile, nous y sommes arrivées. Merci pour tes conseils et ta patience. Tu as toujours été présente afin de me rassurer lors des moments de doute, de panique. Tu as su partager tes connaissances en oncologie et me passionner à mon tour. Je te remercie pour ta gentillesse et ta disponibilité. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

A Madame le Docteur Celine De Bortoli,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Il était très important pour moi que vous en fassiez partie et je suis très touchée que vous ayez accepté. Mon tout premier stage a commencé avec vous. Vous m'avez formée, accompagnée durant mes débuts : j'étais le fœtus de la pharmacie comme vous aimiez me le dire. Merci pour tout ce que vous m'avez apportée.

A Monsieur le Professeur Philippe Cestac

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Aux équipes de professionnel hospitalier,

A tous les pharmaciens, que j'ai pu rencontrer durant mon internat, je tenais à vous remercier pour le savoir que vous m'avez transmis.

Au Dr Françoise De Crozals, passer ma thèse à Sainte Catherine était un souhait depuis le début de mon internat. De l'avoir accepté a été une joie pour moi. Merci pour le choix du sujet qui m'a tant passionné et pour toute l'aide que vous m'avez apporté durant cette thèse.

Au Docteur Cédric Muziotti, merci pour ce semestre à Hyères et ton soutien pendant l'écriture de cette thèse. Tu as su me rassurer et me remonter le moral quand j'arrivais en pleurs dans ton bureau ... Merci de ton écoute, de ton aide et de tes conseils.

Au Docteur Philippe Debourdeau, merci pour votre investissement tout au long de cette thèse. Votre aide m'a été précieuse dans sa réalisation et son écriture. Un grand merci pour tous vos conseils.

A l'équipe d'Orange, pour mon tout premier stage d'internat, je ne pouvais pas rêver mieux : un petit cocon. Merci pour toutes ces séances de papotages au petit dej, et merci pour tous ces moments passés avec vous.

Aux préparateurs de Sainte Catherine, ce fut un plaisir de venir travailler tous les jours. C'était ma deuxième maison pendant ma dispo. Je n'ai passé que de bons moments en votre compagnie. Un grand merci à toute l'équipe.

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 matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	4
Introduction	5
1 Prise en charge des patients atteints d'un cancer	7
1.1 Epidémiologie.....	7
1.2 Les traitements du cancer	8
1.2.1 Chimiothérapie orale	10
1.2.2 Thérapie ciblée	11
1.2.2.1 Récepteur HER ou ErbB.....	12
1.2.2.2 Transduction du signal et les seconds messagers	13
1.2.2.3 Angiogenèse	13
1.2.2.4 Tolérance	13
1.2.3 L'hormonothérapie.....	14
1.2.3.1 Hormonothérapie dans le cancer du sein	14
1.2.3.2 Hormonothérapie dans le cancer de la prostate	15
1.2.3.3 Tolérance	15
1.2.4 Immunothérapies spécifiques	15
1.2.4.1 Anti-CTLA4	16
1.2.4.2 Anti-PD1.....	16
1.2.4.3 Anticorps bispécifiques	17
1.2.4.4 Tolérance	17
2 Pharmacie clinique et consultation pharmaceutique	19
2.1 Pharmacie clinique	19
2.1.1 Définition	19
2.1.2 Activité du pharmacien clinicien.....	19
2.1.3 Pharmacie clinique en oncologie.....	20
2.2 Consultation pharmaceutique	21
2.2.1 Définition	21
2.2.2 Consultations pharmaceutiques en oncologie des thérapies orales	23

2.2.2.1	Observance des patients.....	23
2.2.2.2	Gestion des effets indésirables	26
2.2.2.3	Interactions médicamenteuses	26
2.2.2.3.1	Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.....	27
2.2.2.3.1.1	Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	27
2.2.2.3.1.2	Modificateurs de pH	28
2.2.2.3.2	Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques	29
2.2.2.3.3	Interaction avec les médecines alternatives ou complémentaires.....	29
2.2.2.4	Enjeux économiques.....	30
2.2.3	Consultation pharmaceutique pour les immunothérapies	31
2.2.4	Exemples de consultations en France.....	32
2.2.5	Satisfaction des patients	32
2.3	Lien ville-hôpital	33
3	Etude prospective sur l'évaluation de la place du pharmacien dans le suivi des patients dès l'initiation d'une thérapie anticancéreuse.....	35
3.1	Consultations pharmaceutiques de primo-prescription à Sainte Catherine Institut du Cancer Avignon-Provence.....	35
3.2	Objectif.....	36
3.3	Matériel et méthode	36
3.3.1	Population étudiée.....	36
3.3.2	Données des patients	37
3.3.2.1	A l'instauration.....	37
3.3.2.2	Suivi à 1 mois et 3 mois.....	38
3.3.3	Analyses statistiques	38
3.4	Résultat.....	39
3.4.1	Données générales.....	39
3.4.2	Appels entrants à la pharmacie.....	45
3.4.3	Observance thérapeutique	46
3.4.3.1	Observance à 1 mois.....	46
3.4.3.2	Observance à 3 mois.....	48
3.4.4	Arrêt précoce	50
3.4.5	Toxicité du traitement	52
3.4.5.1	Toxicité à 1 mois	53
3.4.5.2	Toxicité survenue à partir du 2 ^{ème} mois.....	54
3.4.6	Modification du schéma thérapeutique	56

4. Discussion	58
4.1 Traitement pris par les patients	59
4.1.1 Polymédication	59
4.1.2 Association thérapie anticancéreuse et antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP..	60
4.2 Observance thérapeutique.....	62
4.3 Tolérance du traitement	63
4.4 Place du pharmacien	65
4.4.1 Appels entrants.....	65
4.4.2 Le suivi pharmaceutique	65
Conclusion	69
Références bibliographiques	71
Annexe	79

Liste des abréviations

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANAP = Agence Nationale d'Appui à la Performance

ANSM = Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATB = Antibiotique

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC = Aire sous la courbe

CPA = Cellules Présentatrices d'Antigènes

CPTS = Communautés Professionnelles Territoriales de Santé

CSP = Code de Santé Publique

CTLA-4 = Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4

DCC = Dossier Communicant de Cancérologie

ESOP = European Society of Oncology Pharmacy

HAS = Haute Autorité de Santé

HER = Human Epidermal growth factor Receptor

HPST = Hôpital, Patient, Santé et Territoire

ICAP = Institut du Cancer Avignon-Provence

INCa = Institut National du Cancer

IPA = IDE exerçant en Pratiques Avancées

IPP = Inhibiteur de Pompe à Proton

ISOPP = International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

MAC = Médecines Alternatives ou Complémentaires

PD-1 = Programmed Death-1

PDL-1 = Programmed Death-1 Ligand

PPS = Programmes Personnalisés de Soins

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP = Réunions de Concertations Pluridisciplinaires

SFPC = Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO = Société Française de Pharmacie Oncologique

SG = Survie Globale

SSP = Survie Sans Progression

VEGF = Vascular Endothelial Grow Factor

Liste des figures

Figure 1 : Classification des médicaments anticancéreux	8
Figure 2 : Comparaison du nombre d'AMM autorisés en cancérologie de 2010 à 2015	9
Figure 3 : Nombre d'hospitalisation en séjours et séances avec ou pour une chimiothérapie de 2011 à 2014	10
Figure 4 : Nombre d'AMM initiale ou ATU de cohorte octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2010 et 2015	11
Figure 5 : Tolérance des thérapies ciblées	14
Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4	17
Figure 7 : Cinétique d'apparition des toxicités	18
Figure 8 : Nombre de consultations pharmaceutiques mensuelles réalisées en 2019	39
Figure 9 : Nombre de médicaments pris les patients	41
Figure 10 : Répartition des localisations cancéreuses des thérapies anticancéreuses	41
Figure 11 : Répartition des localisations cancéreuses des thérapies orales anticancéreuses ...	42
Figure 12 : Résultat du questionnaire d'évaluation de l'observance à 1 mois de l'initiation de la thérapie orale selon le test de Girerd	46
Figure 13 : Résultat du questionnaire d'évaluation de l'observance à 3 mois de l'initiation de la thérapie orale selon le test de Girerd	48
Figure 14 : Proportion des effets indésirables induits par les thérapies anticancéreuses au cours des trois mois	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'instauration de la thérapie anticancéreuse.....	40
Tableau 2 : Répartition des consultations pharmaceutiques en fonction de la thérapie anticancéreuse	43
Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon la thérapie anticancéreuse initiée.....	44
Tableau 4 : Description des appels entrants	45
Tableau 5 : Caractéristiques des patients en fonction du degré d'observance à 1 mois.....	47
Tableau 6 : Caractéristiques des patients en fonction du degré d'observance à 3 mois.....	49
Tableau 7 : Evolution de l'observance thérapeutique à 1 mois et 3 mois	50
Tableau 8 : Description des motifs d'arrêt du traitement	50
Tableau 9 : Caractéristiques des patients en fonction des arrêts précoces	51
Tableau 10 : Répartition des effets indésirables induits par les thérapies anticancéreuses au cours des trois mois	53
Tableau 11 : Caractéristiques des patients en fonction de la toxicité à 1 mois	54
Tableau 12 : Caractéristiques des patients en fonction de la toxicité survenue à partir du 2ème mois	55
Tableau 13 : Evolution de la toxicité à 1 mois et 3 mois	56
Tableau 14 : Caractéristiques des patients en fonction des modifications du schéma thérapeutique	57

Introduction

En 2018, près de 382 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués. Ce taux a augmenté de 65% depuis près de 30 ans dû notamment à une augmentation et un vieillissement de la population. Cependant, la part des décès attribuable au cancer, a, quant à lui diminué de 54% chez l'homme et de 25% chez la femme dû notamment aux progrès thérapeutiques (1).

L'essor des traitements par voie orale oblige les établissements de santé à s'adapter. En 2025, la proportion des thérapies anticancéreuses orales devrait atteindre 50%. La voie orale apporte de nombreux avantages et un certain confort au patient. Cependant, la prise en charge ne se faisant pas à l'hôpital, il peut apparaître une mauvaise gestion de la toxicité des thérapies ainsi qu'une mauvaise observance. Il est indispensable de mettre en place une organisation pluridisciplinaire associant les professionnels de ville et d'hôpital afin de garantir l'efficacité et la sécurité des thérapies orales anticancéreuses. Ce dernier point s'inscrit dans le plan cancer 2014-2019 (2).

Le pharmacie clinique, discipline de santé centrée sur le patient, fait partie des missions des pharmaciens hospitaliers dès 2016. Cette activité est en pleine expansion et ne cesse d'évoluer. Les consultations pharmaceutiques font partie du déploiement de la pharmacie clinique. Elles permettent notamment d'appréhender au mieux la gestion des effets indésirables, d'améliorer l'observance ainsi que l'iatrogénie médicamenteuse. Les interactions médicamenteuses avec les thérapies orales font partie des principaux facteurs responsables d'iatrogénies du fait d'une forte implication du métabolisme hépatique. Le pharmacien a donc un rôle très important à jouer lors de l'instauration d'une thérapie orale.

L'immunothérapie est également responsable d'effets secondaires pouvant nécessiter un arrêt du traitement et induire la mise en jeu du pronostic vital. Les effets immuno-induits étant liés à une activation excessive du système immunitaire, le pharmacien a son rôle à jouer dans l'information de ces risques auprès des patients pour permettre une vigilance, une détection précoce et une prise en charge rapide. De plus, la consommation non appropriée de certains traitements peut mettre en péril l'efficacité de l'immunothérapie : la prudence doit être rappelée aux patients et aux professionnels susceptibles de les prendre en charge sur l'utilisation de médicaments corticoïdes et immunosuppresseurs notamment. La réalisation de consultations pharmaceutiques pourrait aussi présenter un intérêt à l'initiation d'une immunothérapie.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la place du pharmacien dans le suivi des patients dès l'initiation d'une thérapie orale anticancéreuse ou d'une immunothérapie.

Dans un premier temps, nous présenterons les généralités concernant la prise en charge des patients atteints d'un cancer.

Dans un deuxième temps, nous évaluerons l'implication du pharmacien dans la prévention et la détection des effets indésirables, des interactions médicamenteuses ainsi que sur l'amélioration de l'observance.

Pour finir, l'étude prospective réalisée à Sainte Catherine, Institut du Cancer Avignon-Provence sur des patients suivis pendant 3 mois sera présentée : la méthodologie, les résultats et les perspectives à envisager seront développés.

1 Prise en charge des patients atteints d'un cancer

1.1 Epidémiologie

Le nombre de personnes de 15 ans et plus, vivant avec un cancer en 2018 est estimé à 3,8 millions.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en France métropolitaine est estimé à 382 000 par l'Institut National du Cancer (INCa) dont 204 600 hommes et 177 400 femmes. Depuis 1990, ces taux ont augmenté de 65% chez l'homme (124 000 cas en 1990) et de 93% chez la femme (91 800 en 1990) (1). Les taux d'incidence s'élèvent à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes.

Le cancer de la prostate (50 430 cas en 2015), le cancer du poumon (31 231 cas en 2018) et le cancer colorectal (23 216 cas en 2018) sont les cancers les plus fréquents chez l'homme. Chez la femme, c'est le cancer du sein qui prédomine (58 459 cas en 2018) suivi de loin par le cancer colorectal (20 120) et le cancer du poumon (15 132 cas).

En 2018, le nombre de décès par cancer s'élève à 157 400 dont 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme. Depuis 1990, ce taux a augmenté de 6% chez l'homme (84 400 en 1990) et de 26% pour les femmes (54 000 en 1990). Cette élévation est dû en grande partie, à l'augmentation et vieillissement de la population : 17% et 34% respectivement pour la femme et 12% et 48% chez l'homme. Cependant, le nombre de décès attribuable au cancer lui-même a diminué de 25% chez la femme et de 54% chez l'homme. Les taux de mortalité sont de 123,8 et de 72,2 pour respectivement 100 000 hommes et 100 000 femmes.

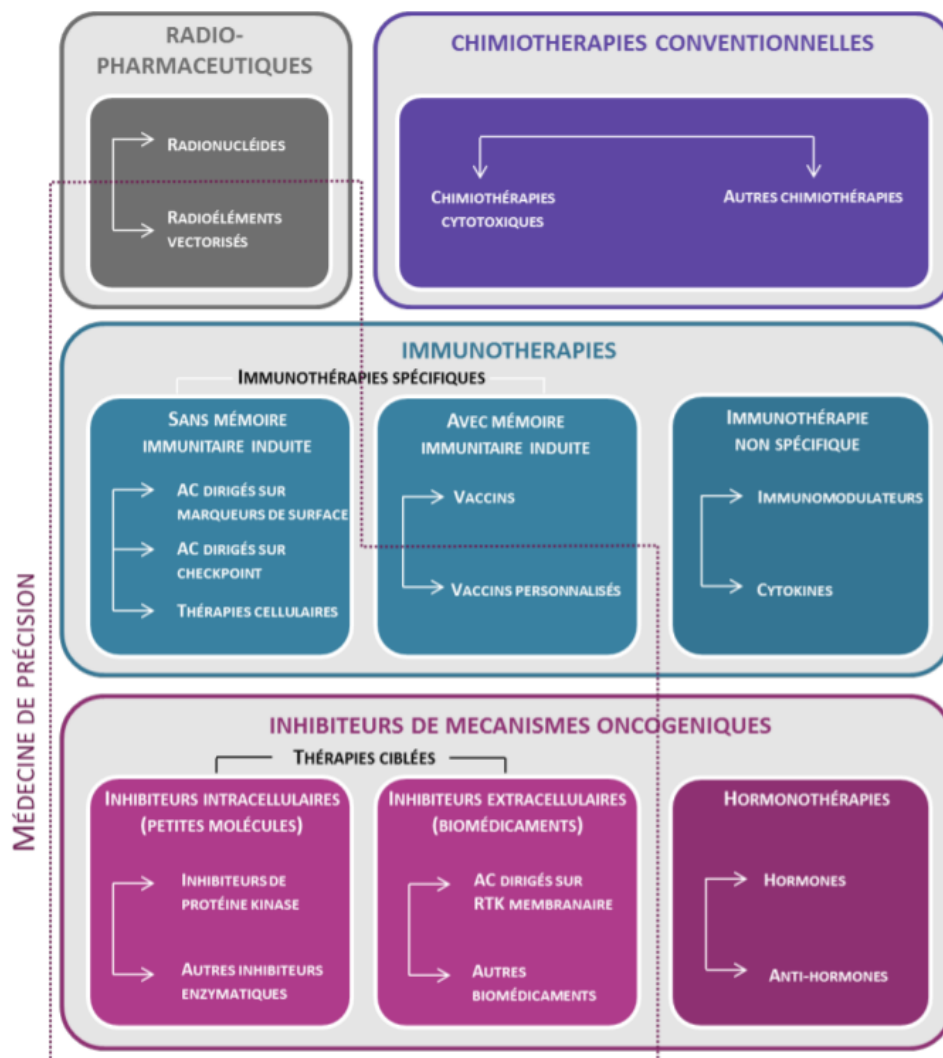
Le cancer du poumon est la première cause de mortalité chez l'homme (22 761 décès en 2018) suivi du cancer colorectal (9 209 décès) et du cancer de la prostate (8 115 décès). Chez la femme, il s'agit du cancer de sein (12 146 décès) devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès) (3).

1.2 Les traitements du cancer

L'INCa a classé les médicaments anticancéreux en quatre catégories (*figure 1*) :

- Les produits radio-pharmaceutiques
- Les chimiothérapies conventionnelles
- Les immunothérapies
- Les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques

Nous pouvons trouver parmi les chimiothérapies conventionnelles ou les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques, les thérapies orales.



Abréviations : AC : anticorps ; RTK : récepteur tyrosine kinase

Figure 1 : Classification des médicaments anticancéreux (4)

A l'heure actuelle, la prise en charge du cancer associe plusieurs stratégies : chirurgie, curiethérapie et radiothérapie. Elle peut également nécessiter l'utilisation de traitements pharmacologiques et l'association concomitante de médicaments de différentes classes thérapeutiques dont les thérapies ciblées, les immunothérapies et/ou les cytotoxiques.

En 2016, le nombre de thérapie orale ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en cancérologie était de 77 (5). Il regroupe les thérapies ciblées (39%), les chimiothérapies conventionnelles (38%), les hormonothérapies (18%), les analogues du thalidomide (cytotoxiques immunomodulateurs, 4%) et les produits radio-pharmaceutiques (1%). L'essor des chimiothérapies orales et donc l'augmentation de la prise en charge ambulatoire nécessitent une étroite collaboration entre les professionnels de santé de ville et de l'hôpital. En effet, la grande majorité des anticancéreux oraux sont délivrés en officine : moins d'une dizaine de thérapies sont délivrées en rétrocession par les hôpitaux. Depuis 2010, de nombreux traitements par voie orale ont reçu une AMM : de 2012 à 2014, une augmentation accrue de thérapie orale est observée (*Figure 2*).

Cependant en 2015, un nombre plus important de traitements injectables par rapport aux thérapies orales ont reçu une AMM avec notamment l'arrivée de deux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire : le nivolumab et le pembrolizumab (5).

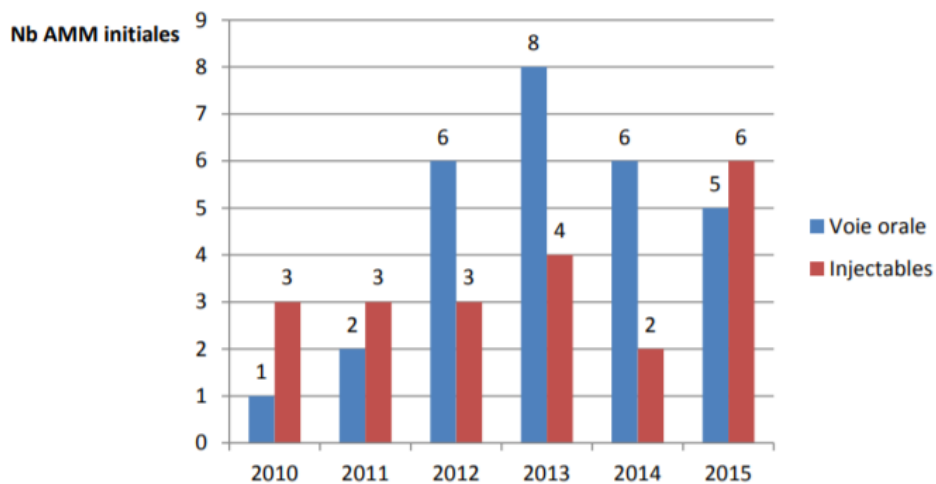


Figure 2 : Comparaison du nombre d'AMM autorisés en cancérologie de 2010 à 2015 (5)

De plus, l'augmentation des thérapies orales n'est pas synonyme d'une diminution des séjours hospitaliers. En effet, qu'il s'agisse d'une simple hospitalisation ou d'une séance de chimiothérapie, aucune baisse n'est constatée. Plusieurs explications sont possibles : d'une part, l'utilisation concomitante ou séquentielle d'une thérapie par voie orale et d'une chimiothérapie par voie injectable nécessitant une hospitalisation, d'autre part, une faible proportion de patients traités par thérapies ciblées. L'augmentation des thérapies orales ne se fait donc pas au détriment des thérapies injectables (*Figure 3*) (5).

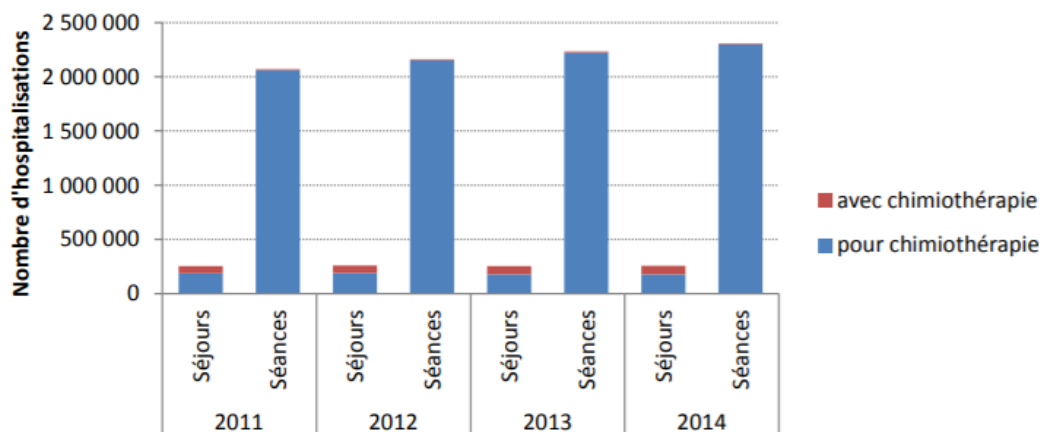


Figure 3 : Nombre d'hospitalisation en séjours et séances avec ou pour une chimiothérapie de 2011 à 2014 (5)

1.2.1 Chimiothérapie orale

Dans les années 1930, les premiers anticancéreux voient le jour : il s'agit notamment des agents alkylants et moutardes à l'azote. Il a cependant fallu patienter jusqu'en 1953 pour voir apparaître les premières chimiothérapies orales avec l'arrivée du méthotrexate et de la mercaptopurine. Si un grand nombre de chimiothérapie se sont d'abord développées pour une administration par voie injectable, l'essor de la voie orale se confirme. Dès les années 2000, de nouvelles thérapies issues de la formulation d'anciennes molécules voient le jour : ces dernières initialement administrées par voie injectable, se développent par voie orale : prodrogues du fluorouracile capécitabine (Xeloda®) et uracile tégarur (UFT®), vinorelbine orale (Navelbine®) (6).

Les chimiothérapies ont pour cible les cellules qui se développent et se divisent. Leur mécanisme d'action est de s'attaquer à l'ADN des cellules et/ou de compromettre la division cellulaire en ayant ainsi une action cytotoxique. Les cellules cancéreuses se développant plus rapidement, sont une cible privilégiée de la chimiothérapie. Cependant, il n'y a pas de spécificité d'action de la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales et peut donc entraîner l'apparition d'effets indésirables tels qu'une toxicité hématologique, des troubles digestifs, une alopecie ...

1.2.2 Thérapie ciblée

La première thérapie ciblée orale commercialisée est l'imatinib (Glivec®) en 2001. Le Trastuzumab est la première thérapie ciblée injectable ayant eu une AMM en 2000. De 2000 à 2003, seulement deux thérapies ciblées ont été autorisées. De 2012 à 2015, ce n'est pas moins de 26 thérapies ciblées qui ont reçu une AMM (*Figure 4*). Fin 2015, 98 indications thérapeutiques différentes sont notifiées. Ces molécules peuvent être administrées par voie injectable et voie orale mais cette dernière reste très majoritaire : 33 thérapies sur 43 (77%) en juillet 2016 sont destinées à une prise par voie orale (4).

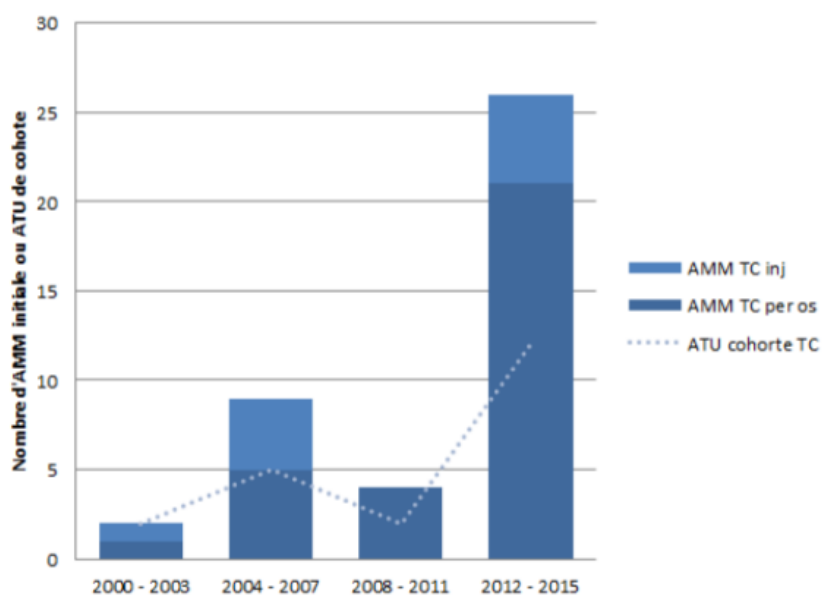


Figure 4 : Nombre d'AMM initiale ou ATU de cohorte octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2010 et 2015 (4)

Les thérapies ciblées sont des traitements dont l'objectif est de stopper la croissance et/ou la propagation de la cellule tumorale. Elles sont dirigées contre une cible moléculaire de la tumeur. Il peut s'agir d'un récepteur, gène ou d'une protéine impliquée dans différentes voies de signalisation intracellulaire ou de bloquer la signalisation au niveau extracellulaire des récepteurs de la cellule. Elles vont cibler une activité sur un processus impliqué dans l'oncogénèse. Il peut s'agir des systèmes récepteurs membranaires/ligands tels que le récepteur C-KIT ou la famille HER (Human Epidermal growth factor Receptor) par le biais d'anticorps monoclonaux mais également des petites molécules telles que les inhibiteurs de protéines kinases. Il y a désormais de nombreuses autres cibles moléculaires mises en évidence. La majorité de ces thérapies sont indiquées pour des maladies métastatiques.

Nous retrouvons donc deux familles d'agents de thérapies moléculaires ciblées : les anticorps monoclonaux, qui vont se lier spécifiquement à certaines protéines présentes à la surface de la cellule cancéreuse ou présentes sur des cellules de son environnement, et les inhibiteurs pharmacologiques. Les anticorps monoclonaux sont des molécules de grande taille à la différence des inhibiteurs pharmacologiques. Ces derniers sont sélectifs mais non spécifiques permettant l'inhibition simultanée de plusieurs voies oncogéniques. L'administration se faisant par voie orale, des interactions médicamenteuses peuvent survenir tout comme une modification de leur absorption par l'alimentation, ce qui n'est pas retrouvé avec les anticorps administrés par voie parentérale (voie intraveineuse ou sous-cutanée) (7).

Les principales cibles moléculaires sont :

- Les récepteurs de la famille HER ;
- La transduction du signal et les seconds messagers ;
- L'angiogénèse

1.2.2.1 Récepteur HER ou ErbB

HER ou Human Epidermal growth factor Receptor également appelé ErbB est une famille de récepteurs membranaires à activité de tyrosine kinase : HER1, HER2, HER3 et HER4, et sont impliqués dans la croissance, la différenciation et la prolifération cellulaire. Ce sont des facteurs de mauvais pronostics et sont donc des cibles thérapeutiques de premier choix. HER1 et HER2 sont les cibles privilégiées dont l'inhibition est assurée soit par des anticorps monoclonaux soit par des inhibiteurs pharmacologiques de l'activité de tyrosine kinase.

1.2.2.2 Transduction du signal et les seconds messagers

Une molécule extracellulaire va se lier à un récepteur membranaire entraînant ainsi une modification des molécules intracellulaires : il s'agit de la transduction du signal. Il va s'en suivre une cascade de signaux à l'intérieur de la cellule puis une activation intracellulaire du gène RAS. Cependant, les protéines des gènes RAS sont mutées dans 30% des cancers. La prise en charge thérapeutique va donc cibler plusieurs mécanismes :

- Inhibiteurs de tyrosine kinase
- Molécule agissant sur la voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR
- Molécules agissant directement sur Ras

1.2.2.3 Angiogénèse

L'angiogénèse, correspondant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins est un processus indispensable au développement tumoral. Le facteur de croissance vasculaire endothélial VEGF (Vascular Endothelial Grow Factor), élément clé de l'angiogénèse est donc une cible thérapeutique. L'inhibition de ce dernier n'éradique par la tumeur mais permet de contrôler sa croissance et doit donc être utilisé en association avec une chimiothérapie classique, en relais pour stabiliser une maladie résiduelle voire en traitement de maintenance (8).

1.2.2.4 Tolérance

Lors du développement de ces thérapies ciblées, la notion d'une bonne tolérance a été mise en avant. Cependant, elle n'est pas dénuée de toxicité et ainsi avoir un impact social et fonctionnel. Les toxicités peuvent être variées et différentes selon les classes thérapeutiques : toxicité cutanée, cardiaque, digestive ...(*Figure 5*) (7).

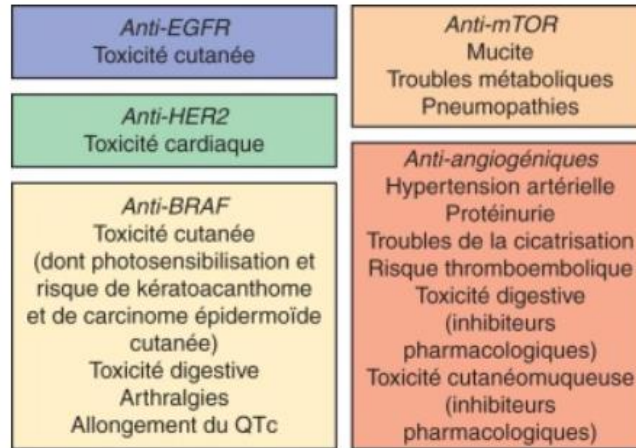


Figure 5 : Tolérance des thérapies ciblées (7)

1.2.3 L'hormonothérapie

Certains cancers sont dits hormonosensibles ou hormono-dépendants. C'est le cas, notamment, du cancer du sein et de la prostate. Les hormones sexuelles vont stimuler la croissance des cellules cancéreuses. L'inhibition d'un récepteur hormonal sur ces cellules cancéreuses entrainera ainsi une inhibition de leur prolifération. Elles peuvent donc être rapprochées des thérapies ciblées pour leur action inhibitrice des mécanismes oncogéniques. L'hormonothérapie est utilisée à tous les stades de la maladie : en traitement adjuvant et métastatique. Ces thérapies peuvent être administrées par voie orale, en intramusculaire ou en sous-cutanée.

1.2.3.1 Hormonothérapie dans le cancer du sein

Nous retrouvons trois classes médicamenteuses dans le cancer du sein : les anti-œstrogènes, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH.

Les anti-œstrogènes provoquent l'inhibition des œstrogènes empêchant la stimulation des cellules cancéreuses. Le tamoxifène et le Toremifene sont utilisés dans le cancer du sein. Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) inhibent la production d'oestrogène chez la femme ménopausée. Le Létrozole, l'Anastrozole et l'Exémestane sont les plus utilisés en France. Pour finir, les analogues de la LH-RH entraîne une inhibition de la fabrication d'hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée. Cependant, il n'existe pas de thérapie administrée par voie orale (Goséréline, Leuproréline) (9).

1.2.3.2 Hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Les médicaments pouvant être utilisés sont les analogues de la LH-RH, les anti-androgènes et des molécules dites de nouvelle génération.

Les analogues ou antagonistes de la LH-RH bloquent la production de testostérone par les testicules (castration chimique) et sont administrés par injection. Les analogues les plus courants sont la leuproréline, la goséreline, la buséreline, la triptoréline et l'histréline. Le dégarelix est un antagoniste de la LH-RH. Les anti-androgènes inhibent une hausse transitoire de testostérone en prenant la place de ce dernier au niveau des récepteurs hormonaux des cellules. Parmi les anti-androgènes, on retrouve le flutamide, le bicalutamide, le nilutamine et l'acétate de cyprotérone, administrés par voie orale. Enfin, deux molécules d'hormonothérapie de nouvelle génération, prises par voie orale sont également disponibles : l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide (10).

1.2.3.3 Tolérance

L'hormonothérapie, comme tout traitement, peut engendrer des effets secondaires. Ces derniers peuvent survenir dans les jours ou les mois qui suivent voir même des années après. Parmi l'ensemble des effets indésirables, nous retrouvons la fatigue, la prise de poids, des bouffées de chaleur, le dysfonctionnement érectile, des troubles de la fertilité, des douleurs musculaires ou articulaires (11) ...

1.2.4 Immunothérapies spécifiques

Plusieurs types d'anticorps monoclonaux sont actuellement identifiés : les anticorps monoclonaux appartenant à la classe des thérapies ciblées (exemple : trastuzumab, bevacizumab) et les anticorps monoclonaux appelés immunomodulateurs.

L'immunothérapie spécifique repose sur la compréhension de l'échappement des tumeurs au système immunitaire : les cellules tumorales interagissent directement avec les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. L'objectif est donc de restaurer la réponse immunitaire antitumorale avec des anticorps agissant sur les points de contrôle immunitaire également appelés inhibiteurs de checkpoints immunologiques.

Parmi ces points de contrôle, les récepteurs CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4) et le couple PD-1/PD-L1 (Programmed Death-1/PD Ligand-1), présents à la surface des lymphocytes T, sont particulièrement étudiés. L'immunothérapie ne va donc pas détruire directement la tumeur mais stimule le système immunitaire afin d'entraîner sa reconnaissance et sa destruction. Les anticorps développés vont venir inhiber ce rétrocontrôle (12).

L'administration se fait uniquement en injectable : il n'existe aucune immunothérapie par voie orale.

1.2.4.1 Anti-CTLA4

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les cellules dendritiques, reconnaissent les antigènes tumoraux et le présentent aux lymphocytes T : le CD-28 se lie alors au récepteur B7 afin d'activer le lymphocyte T. Un autre récepteur est également présent sur le lymphocyte T : le CTLA-4. Cependant, ce dernier présente une plus forte affinité pour le ligand B7 que le CD-28. La liaison du ligand B7, présent à la surface des CPA, au récepteur CTLA-4 entraîne l'inactivation des lymphocytes T. L'ipilimumab, inhibiteur du CTLA-4, va lever ce frein permettant ainsi l'activation des lymphocytes T (*Figure 6*).

1.2.4.2 Anti-PD1

Le récepteur PD-1 est présent à la surface des lymphocytes T. Ce dernier peut interagir avec deux ligands présents sur la CPA : PD-L1 et PD-L2. Leur interaction entraîne l'inactivation des lymphocytes T. Le PD-L1 peut également être exprimé par les cellules tumorales : sa liaison au PD-1 du lymphocyte va entraîner l'échappement immunitaire des cellules tumorales (*Figure 6*).

En 2015, les premiers inhibiteurs de checkpoint ont vu le jour : le pembrolizumab (Keytruda®) et le nivolumab (Opdivo®). Ces derniers, inhibiteurs du PD-1, vont empêcher l'interaction et permettre la restauration de l'immunité antitumorale.

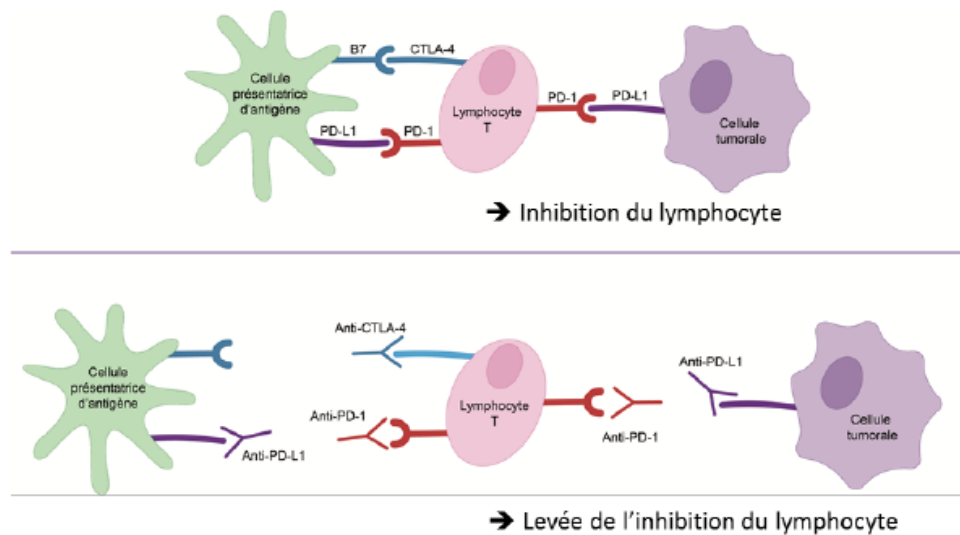


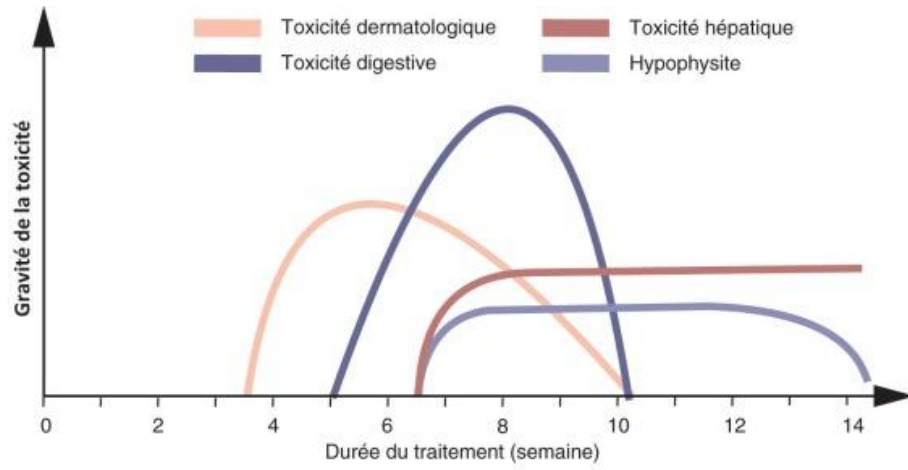
Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 (13)

1.2.4.3 Anticorps bispécifiques

Une autre catégorie d'anticorps s'est développée récemment : les anticorps bispécifiques. Ils reconnaissent simultanément deux cellules, une cellule cancéreuse et une cellule immunitaire. C'est l'exemple du blinatumomab, indiqué dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (14).

1.2.4.4 Tolérance

La tolérance sous immunothérapie paraît meilleure que celle sous chimiothérapie cytotoxique. Cependant, la levée de l'inhibition des lymphocytes T peut provoquer une hyperactivation du système immunitaire. Ce dernier pouvant se déréguler, des réactions d'ordre auto-immunes peuvent se développer : asthénie, toxicité dermatologique, endocrinienne, gastro-intestinal ... Ils sont généralement rares (moins de 1% des cas) mais potentiellement sévères et apparaissent à certaines périodes du traitement avec une certaine précocité de la toxicité cutanée (figure 7). Devant la survenue de toxicité, un traitement symptomatique pourra être mis en place. Un arrêt temporaire ou définitif pourra être envisagé mais aucune modification de posologie ne sera réalisée (12).



nlr

Figure 7 : Cinétique d'apparition des toxicités (12)

2 Pharmacie clinique et consultation pharmaceutique

2.1 Pharmacie clinique

2.1.1 Définition

La notion de pharmacie clinique est apparue dès les années 60 aux États-Unis. Celle-ci a été définie en 1961 par Charles Walton : « La pharmacie clinique est l'utilisation optimale de 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 ».

Cependant, il a fallu patienter jusqu'au début des années 80 pour voir le développement de la pharmacie clinique. En 1983, la société française de pharmacie clinique (SFPC) est créée et ce concept ne fut intégré au programme d'étude en France qu'en 1985 avec la création de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire et de l'internat en pharmacie et du Diplôme d'Etudes Spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités.

En 2016, la SFPC met à jour la définition de la pharmacie clinique qui devient « une discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants ». Au cours de cette même année, l'ordonnance 2016-1729 apparue le 15 décembre 2016, introduit la pharmacie clinique parmi les missions des pharmacies à usage intérieur (PUI) (15).

2.1.2 Activité du pharmacien clinicien

Le pharmacien hospitalier est le garant du bon usage des produits de santé et est donc indispensable à la sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient. Il est donc acteur de la prise en charge des patients. La pharmacie clinique est constituée de trois actes pharmaceutiques : la dispensation, le bilan de médication et le plan pharmaceutique personnalisé (16). La dispensation, première étape dans ce processus est définie par l'article R. 4235-48 du code de la santé publique (CSP) et définit le rôle du pharmacien.

Elle ne signifie pas seulement une simple délivrance de produit de santé mais également l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance avec l'apport de conseil au patient : « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ; la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé » (17).

En 2015, 90% des établissements déclarent réaliser une activité de pharmacie clinique selon une étude de la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). L'analyse pharmaceutique, processus obligatoire selon le CSP, est réalisée dans 98% des cas. 22% des établissements déclarent réaliser des conciliations médicamenteuses. 53% des pays européens proposent des bilans de médication en ville selon le Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne (16).

2.1.3 Pharmacie clinique en oncologie

Au niveau international, l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (l'ISOPP) regroupe plus de 30 pays membres et rassemble de nombreux professionnels dont leur objectif commun est l'amélioration des traitements du cancer pour l'ensemble des personnes du monde entier à travers le partage de connaissance. Elle a été fondée en 1996 par Helen McKinnon, pharmacienne néo-zélandaise (18).

En 1998, une société savante est créée en France à l'initiative de pharmaciens hospitaliers ou publiques : la société française de pharmacie oncologique (SFPO). A l'aide de ses nombreux adhérents, elle a pour mission de réaliser des référentiels de bonne pratique en pharmacie oncologique, des programmes multicentriques de recherche et de permettre une formation continue des pharmaciens en oncologie (19).

Au niveau Européen, l'European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) a été fondée en 2000. Elle regroupe près de 3000 membres de 47 pays différents dont la France est représentée par la SFPO. Leur objectif commun est de promouvoir la pharmacie clinique par le biais de formation, de développer les soins pharmaceutiques et la recherche afin d'assurer une prise en charge optimale des patients (20). Cette société est membre de l'ISOPP dont leurs objectifs communs tendent à se rapprocher.

2.2 Consultation pharmaceutique

2.2.1 Définition

L'entretien pharmaceutique a été défini selon l'arrêté du 4 mai 2012 comme l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient (article 10-2 de la convention nationale). Il fait partie du déploiement de la pharmacie clinique et à d'abord été initié en ville avant d'être mise en place à l'hôpital. Il a pour objectif :

- De renforcer les rôles de conseils, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ;
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ;
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement ;
- D'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement (21).

La loi du 21 juillet 2009 sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires dite loi HPST, redéfinit le rôle du pharmacien d'officine en lui donnant la possibilité de réaliser des entretiens pharmaceutiques (22). Il se retrouve donc centré sur le patient et non pas uniquement sur un acte de dispensation. Ce n'est qu'en 2012, que ce projet se concrétise avec l'avenant n°1 à la convention nationale relatif à l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux signé entre l'union nationale des caisses d'assurance maladie et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine (23). Elle redéfinit également les nouveaux modes de rémunération du pharmacien d'officine afin de « lutter contre les risques d'accidents iatrogéniques, en s'engageant sur la diminution de leur incidence chez les patients chroniques sous traitements par anticoagulants oraux, ainsi qu'à l'amélioration de l'observance de ces patients ».

Suite à la mise en place de l'avenant n°11, les pharmaciens officinaux peuvent proposer aux patients trois types de programmes d'éducation thérapeutique rémunérée par l'assurance maladie : l'asthme, les antivitamines K et les anticoagulants oraux d'action directe. D'autres entretiens peuvent être réalisés en officine, cependant, aucune rémunération de la part de l'assurance maladie ne sera perçue. C'est le cas des patients atteints d'hypertension artérielle. Les entretiens sont rémunérés 50 euros la première année d'adhésion du patient et 30 euros les années suivantes.

Le nombre de consultations pharmaceutiques en officine pour des patients traités par chimiothérapie orale est rare. En effet, actuellement le pharmacien ne reçoit aucune rémunération par l'assurance maladie. Ces entretiens étant très chronophages, la réalisation de ces derniers reste problématique. Cependant, ils pourront bénéficier en 2020 de consultation pharmaceutique conventionnée par l'assurance maladie (24). La diversité des molécules disponibles ainsi que la faible dispensation de ces dernières présentent donc un frein (25).

Il est donc nécessaire de bien faire la distinction entre l'éducation thérapeutique et les consultations pharmaceutiques. L'éducation thérapeutique s'adresse à des patients porteurs de maladie chronique dont l'objectif principal est d'aider le patient à mieux gérer sa vie en acquérant les compétences nécessaires. Les consultations pharmaceutiques s'intègrent dans les programmes d'éducation thérapeutique. La principale différence vient du fait que l'éducation thérapeutique concerne des patients traités au long cours pour cette maladie (par exemple, l'hormonothérapie) tandis que les consultations peuvent s'adresser à l'ensemble des patients sous thérapie orale que cela dure plusieurs mois ou plusieurs années. Elle ne nécessite pas de suivi systématique tandis que l'éducation thérapeutique est organisée en plusieurs séances et vise à évaluer les connaissances acquises par le patient. Seuls les programmes d'éducation thérapeutique nécessitent une demande d'autorisation auprès de l'Agence régionale de Santé (ARS) pour leurs mises en place.

➤ **Déroulement d'un entretien pharmaceutique**

L'entretien pharmaceutique est réalisé à la suite de la consultation avec le médecin. Il consiste en une présentation du traitement prescrit incluant la posologie et les modalités d'administration. Un carnet de suivi ou un plan de prise peut être réalisé et donné au patient afin de l'aider à la prise médicamenteuse. Une explication des traitements co-prescrits ainsi qu'une lecture de l'ordonnance est effectuée. Les différents effets indésirables sont décrits au patient ainsi que les moyens nécessaires pour les identifier, les prévenir et les limiter. Les mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves doivent être parfaitement connues. Une analyse pharmaceutique du traitement médicamenteux (incluant médicaments, phytothérapie, médecine alternative et complémentaire) ainsi que de l'automédication est réalisée afin de prévenir une potentielle iatrogénie médicamenteuse. A la fin de l'entretien, il est nécessaire de s'assurer de la bonne compréhension de l'ensemble des informations fournies indispensable à une bonne adhérence au traitement.

A l'issue de la consultation pharmaceutique, le pharmacien hospitalier prend contact avec le pharmacien d'officine afin d'échanger sur la thérapeutique prescrite. La vérification des comédications est de nouveau réalisée. Des outils sont mis à disposition par la SFPO afin de faciliter la collaboration ville/hôpital comme des fiches d'aide au bon usage (Oncolien®), des modules vidéos (Oncotutos®) mais également des jeux de questions-réponses aidant à la dispensation (Oncodisp®) utilisables par tous les professionnels de santé (26).

2.2.2 Consultations pharmaceutiques en oncologie des thérapies orales

Le plan cancer 2014-2019 souligne l'importance de la prise en charge et d'un accompagnement renforcé des patients sous chimiothérapie orale afin de sécuriser l'utilisation des thérapies. En effet, les thérapies orales sont en constantes augmentation. A l'heure actuelle, elles représentent environ 25% des traitements. En 2025, ce taux devrait atteindre les 50% tandis que les chimiothérapie intraveineuse dans le cancer du sein devraient diminuer de 25% (27). Le pharmacien hospitalier a donc un rôle clé dans le parcours de soins du patient.

Du fait d'une prise en charge à domicile, les thérapies orales permettent une amélioration de la qualité de vie des patients. Synonyme de confort, elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables et sont souvent considérées comme moins toxiques que les chimiothérapies intraveineuses. Il est donc indispensable d'appréhender au mieux la gestion des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et de devenir acteur de son traitement. Les traitements pouvant avoir des schémas d'administration complexes, des problèmes de non-observance peuvent également être engendrés.

2.2.2.1 Observance des patients

Le terme observance existe depuis 1974 et est défini par Sackett et Haynes comme « le degré de concordance entre le comportement d'un individu (prise de médicaments, suivi d'un régime, modification d'un mode de vie) et la prescription médicale » (28). Plus récemment (en 2003), l'Organisation Mondiale de la Santé a défini l'adhérence comme le comportement d'une personne (prise de médicaments, régime alimentaire et/ou modification du mode de vie) respectant les recommandations convenues avec un professionnel de santé. Cela souligne l'importance d'une distinction entre la notion d'observance et d'adhérence. En effet, ce dernier nécessite l'accord du patient dans sa prise en charge thérapeutique : il n'est plus seulement spectateur mais passe d'une démarche passive à une démarche proactive (29).

L'adhérence associe ces trois composantes : l'acceptation du patient à démarrer son traitement, la persistance de sa prise dans le temps et l'observance (30).

Une étude publiée en 2011 montre que l'observance peut varier de 16 à 100% en fonction de la thérapeutique utilisée et de la méthode de mesure utilisée (31). L'observance dépend de plusieurs facteurs tels que des facteurs socio-économiques, le système de soin, les caractéristiques de la maladie (chronicité, symptômes), la thérapie utilisée (complexité du schéma, effets secondaires, interactions médicamenteuses ...) et les facteurs liés au patient (âge, comorbidités, polymédications ...) (31). L'observance varie en fonction des patients et au cours du temps.

Une non-observance peut avoir des conséquences sur l'efficacité et la toxicité du traitement mais également sur les coûts médicaux (augmentation des hospitalisations, soins supplémentaires nécessaires à la gestion des complications ...). Face à un échec thérapeutique, le médecin peut décider, à tort, de modifier la posologie ou le traitement pensant qu'il s'agit d'une absence d'efficacité du traitement et non, d'une mauvaise observance. Si le risque de non-observance est bien connu, la problématique d'une sur-observance demeure réelle. Qu'elle soit volontaire ou non, la prise d'une dose supra-thérapeutique ou le non-respect de l'intervalle thérapeutique peut ne pas être respecté et engendrer une toxicité accrue. De plus, Bourmaud A. et al, ont révélé que la réduction de dose était la plus grande crainte des patients. Face à la survenue d'effets secondaires, certains patients préfèrent les ignorer et continuer à prendre leur traitement quel qu'en soit le risque (32).

Wang Y et al. ont évalué l'observance à l'imatinib chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Parmi les 158 patients recrutés, 92 patients (58,2%) étaient considérés comme non adhérents. De plus, les concentrations plasmatiques d'imatinib étaient significativement inférieures chez les patients non observants (33).

La non-adhérence est donc un problème notable. L'intervention du pharmacien pourrait contribuer à l'amélioration de l'observance. Simons S et al. ont réalisé une étude multicentrique afin d'évaluer l'impact d'un programme d'intervention pharmaceutique sur l'observance des patients traités par capécitabine. L'adhésion quotidienne était significativement plus élevée chez les patients ayant bénéficiés d'un suivi pharmaceutique écrit et oral (97,9% vs 90,5% dans le groupe témoin). A l'issue des 126 jours d'observation, seulement 48% des patients n'ayant pas reçu d'information pharmaceutique continuaient le traitement tandis que 83% des patients du groupe interventionnel le poursuivaient (34).

Pistilli B et al. ont souhaité déterminer le degré d'adhérence de femme préménopausées au tamoxifène à 1 an de l'initiation et son impact sur la survie sans récurrence à court et long terme. 16% des patientes n'étaient pas observantes selon le dosage sérique du tamoxifène. Cependant, parmi les 188 patientes n'ayant pas suivi correctement leur traitement, 55% d'entre elles se sont auto-déclarées observantes. De surcroît, après un suivi médian de 24,2 mois, la médiane de survie sans maladie à distance à 3 ans est de 95,4% versus 89,5% respectivement dans la population de patientes observantes et non-observantes (HR 2.31 ; IC95% 1.05-5.06). Au-delà de repérer les patientes qui ne prennent pas leur hormonothérapie adjuvante rigoureusement, il convient à chaque oncologue de s'enquérir des raisons d'une mauvaise observance et de tenter lors des consultations de surveillance d'apporter des solutions. Pour cela, il est nécessaire de prendre le temps de questionner les patientes, les écouter et mettre en œuvre en partenariat avec elles des solutions face aux difficultés rencontrées (35).

➤ Outils d'évaluation de l'observance

Différents outils ont été développés afin d'évaluer l'adhérence : il s'agit de méthode directe et/ou de méthode indirecte associant des modèles complémentaires.

Parmi les méthodes directes, nous retrouvons principalement le dosage pharmacologique : dosages de médicaments ou de ses métabolites dans le sang, urines, phanères ... Il peut s'agir également du dosage de marqueurs biologiques. Cette méthode permet l'obtention de donnée objective mais dont la variabilité métabolique interindividuelle peut influencer le résultat. Des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques peuvent également avoir un impact.

Au sein des mesures indirectes, nous pouvons distinguer notamment :

- L'auto-questionnaire,
- L'utilisation de questionnaire posé au patient par le médecin,
- L'agenda électronique,
- Les systèmes d'enregistreurs : le boîtier électronique,
- Contrôle des renouvellements d'ordonnance
- Décompte des comprimés restants

L'utilisation de l'auto-questionnaire, de pilulier électronique et le contrôle de renouvellements d'ordonnance sont les méthodes de mesures les plus couramment utilisées. Elles présentent toutes des avantages et des inconvénients et c'est en général l'utilisation concomitante de ces méthodes qui permet une meilleure efficacité (36).

Un nouveau système d'évaluation de l'observance a été mis au point pour les patients atteints de schizophrénie. Il s'agit de comprimé avec un capteur intégré ingérable permettant la mesure de l'adhérence. Il mesure ainsi objectivement la prise du médicament (36).

2.2.2.2 Gestion des effets indésirables

La survenue d'évènements indésirables est fréquente et peut être à l'origine d'une diminution de posologie voire d'un arrêt temporaire ou définitif du traitement. Les patients doivent donc apprendre à détecter et gérer au mieux ces toxicités. Le patient doit devenir acteur de sa santé.

Une étude égyptienne, réalisée sur des patients atteints d'un cancer colorectal ou gastrique traités par capécitabine, montre l'importance d'un suivi téléphonique hebdomadaire par le pharmacien. En effet, la tolérance est statistiquement meilleure dans le groupe interventionnel que dans le groupe témoin n'ayant eu aucun suivi téléphonique (37). De plus, Patel H et al. ont évalué l'impact des interventions pharmaceutique sur la réduction des effets indésirables évitables des anticancéreux. Au cours de la première année, aucune intervention pharmaceutique n'est réalisée : 81% des patients présentaient des effets secondaires évitables. A l'issue de la deuxième et troisième année d'intervention pharmaceutique, seulement 45% et 34% des patients en présentaient (38).

2.2.2.3 Interactions médicamenteuses

La haute Autorité de Santé (HAS) a défini la iatrogénie comme étant « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé » (39). Parmi les facteurs responsables d'iatrogénies, les interactions médicamenteuses avec les thérapies orales constituent le principal risque du fait d'une forte implication du métabolisme hépatique. Pour prévenir ces interactions, de nombreux outils sont mis à disposition par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le Vidal et le Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), Thériaque ... Certains documents élaborés par les établissements de santé (exemple : HUG) ou des sites dédiés (Drugs, DDI predictor ...) sont également disponibles.

Un programme de gestion des thérapies médicamenteuses a été mis en place par Bertsch S. et al. pour les patients recevant des thérapies anticancéreuses orales. 15 patients ont bénéficié de cette consultation : en moyenne, 6 erreurs médicamenteuses par patient ont pu être décelées par le pharmacien. Ces erreurs pourraient avoir un impact sur l'identification de médicaments potentiellement inappropriés mais également sur des interactions médicamenteuses (40).

Le nombre d'interaction médicamenteuse est élevé chez les patients sous thérapies orales. En effet, du fait de leur maladie mais également de leur âge et de leurs comorbidités, il s'agit de patient souvent polymédiqués. Ce facteur est à prendre en compte lors des consultations. Le risque d'interaction médicamenteuse augmente avec le nombre de médicaments associés. Hoemme A et al. ont souhaité évaluer l'impact de la polymédication sur le taux d'interactions médicamenteuses et sur le taux de survie. 105 patients ont été inclus dans cette étude. Le taux d'effets indésirables augmentait avec le nombre de médicaments pris par le patient : celui-ci était de 17,1% pour les patients ayant 3 médicaments maximum tandis qu'il était de 83,3% chez les patients recevant plus de 11 médicaments. De plus, le nombre de médicaments pris par le patient a un impact significatif sur le taux de survie (41).

2.2.2.3.1 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

2.2.2.3.1.1 Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Les infections fongiques invasives surviennent chez 40% des patients ayant une tumeur hématologique, associés à une neutropénie induite par la chimiothérapie et une corticothérapie nécessitant l'utilisation d'antifongiques (42). Le voriconazole, kétoconazole ou encore le posaconazole sont de puissants inhibiteurs du cytochrome 3A4 et peuvent donc interagir avec les thérapies orales. L'utilisation de kétoconazole entraîne une augmentation de l'AUC de 40% pour l'imatinib, 86% pour l'erlotinib et 220% pour le pazopanib (43). Une majoration des effets indésirables peut donc être observée pour les inhibiteurs de tyrosine kinase en diminuant son métabolisme. A l'inverse, l'utilisation d'inducteurs enzymatiques peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques, de l'aire sous la courbe (AUC) ainsi que de l'efficacité en augmentant le métabolisme par l'inducteur. La rifampicine, puissant inducteur enzymatique des cytochromes 3A4, 2C9, 2C19, 2B6 va diminuer l'AUC de 67% pour l'erlotinib, de 68% pour l'imatinib et de 5% pour le géfinitib (43).

La maladie cancéreuse et les traitements associés amplifient les troubles de la circulation sanguine : l'incidence de développer une thromboembolie veineuse est huit fois plus élevée chez les patients atteints de cancer que dans la population générale d'après une étude danoise (44). Un âge et une maladie avancés, l'obésité, le tabagisme ou encore un mauvais état général sont des facteurs de risque. L'héparine de bas poids moléculaire est l'option thérapeutique privilégiée afin de prévenir cet état d'hypercoagulation. La warfarine ou d'autres anticoagulants oraux peuvent également être utilisés. Des paramètres pharmacodynamiques peuvent influencer leur efficacité : le poids, l'âge, la fonction rénale et hépatique. De plus, des interactions pharmacocinétiques dues à l'implication des cytochromes ou des glycoprotéines existent entre les anticoagulants oraux et les thérapies orales. La capécitabine, le tamoxifène ou encore l'imatinib inhibent les cytochromes 2C9 / 2C19 ou 3A4. Pour exemple, l'utilisation concomitante du tamoxifène et de la warfarine est contre-indiquée dans certaines indications. Dans le cas contraire, une réduction de dose de warfarine doit être envisagée (42).

2.2.2.3.1.2 Modificateurs de pH

Aux Etats-Unis, une étude a révélé que 20 à 33% des patients atteints d'un cancer ont reçu un modificateur de pH (45). La majorité des nouvelles thérapies orales ont une solubilité dépendante du pH. Leur absorption pourrait donc être modifiée avec des agents réducteurs d'acide, diminuer ainsi les concentrations plasmatiques des médicaments anticancéreux et entraîner un échec de la thérapie (46). L'utilisation de modificateurs de pH (tels qu'un antiacide, inhibiteur de la pompe à proton, antagonistes des récepteurs H₂ ...) peut donc avoir un impact sur l'efficacité des chimiothérapies. En effet, l'administration concomitante d'esoméprazole et de pazopanib a entraîné une diminution de l'AUC et de la concentration maximale moyenne observée (C_{max}) de la thérapie ciblée, de 40 et 42% respectivement (47).

Marcos Nieves Sedano et al. Ont voulu déterminer l'impact de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de kinase et un traitement supprimeur d'acide gastrique. Une diminution de la survie sans progression a été observée : 84 jours pour les utilisateurs d'anti-acide. Elle est de 221 jours pour les autres patients (48).

2.2.2.3.2 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Un allongement de l'intervalle QT peut être observé chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie. Il peut provoquer des troubles du rythme dont des torsades de pointes (forme de tachycardie ventriculaire) pouvant mener à une mort subite cardiaque. Cependant, l'incidence de cette arythmie ou mort cardiaque est inférieure à 0,1%. Les troubles d'ordres électrolytiques (vomissement, diarrhée, nutrition inadéquate) majorent ce risque. Ce phénomène est d'avantage constaté avec les thérapies ciblées qu'avec les chimiothérapies conventionnelles. De plus, des interactions médicamenteuses peuvent également être à l'origine de l'allongement du QT. Les antidépresseurs, anti-infectieux, antipsychotiques et certains médicaments contre la douleur, souvent associés au traitement anticancéreux, sont des classes thérapeutiques qui présentent le plus grand risque d'allongement de l'intervalle QT. La surveillance est donc de mise en réalisant un électroencéphalogramme (ECG) avant l'initiation et à intervalles réguliers au cours du traitement (42).

2.2.2.3.3 Interaction avec les médecines alternatives ou complémentaires

Les patients sous chimiothérapie orale sont fréquemment exposés à des interactions médicamenteuses. Du fait d'une implication fréquente du CYP 3A4 dans leur métabolisme, un grand nombre de molécules est confronté à un haut risque d'interaction. Un recueil exhaustif des traitements du patient est donc indispensable sans oublier les médecines alternatives ou complémentaires (MAC). Les MAC sont définis comme des groupes de pratiques médicales non conventionnelles également appelées médecines douces. Elles constituent un ensemble hétérogène de domaines : acupuncture, homéopathie, phytothérapie, ostéopathie ... (49)

En 2012, Davis El et al. ont montré que 11 à 95% des patients avaient recours à l'utilisation de ces médecines complémentaires (50). Une des plus connue est le millepertuis, puissant inducteur du CYP 3A4 et utilisé pour ses propriétés antidépressives. Des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés entre le millepertuis et l'imatinib entraînant une diminution des concentrations de ce dernier (36). Cependant, pour un grand nombre de plantes médicinales, leur action au niveau des cytochromes P450 restent inconnu tout comme leur potentielle interaction avec les thérapeutiques donc le mécanisme reste inconnu. Ge J et al, ont décrit une interaction entre le sunitinib (patient traité pour un carcinome rénal) et le thé vert dont le mécanisme n'a pas complètement été élucidé. Une progression clinique a tout de même été observée (51). L'utilisation des MAC doit donc se faire de manière prudente.

2.2.2.4 Enjeux économiques

Les enjeux économiques sont importants : il s'agit pour la plupart de molécules onéreuses dont la bonne observance au traitement oral est indispensable.

En 2017, le montant total des dépenses liées aux traitements anticancéreux s'élevait à plus de 4,4 milliards d'euros :

- 2,05 milliards d'euros liés aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier soit une augmentation de 20,6% depuis 2016 ;
- Pour les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession, le remboursement des médicaments anticancéreux représente 571,6 millions d'euros (+ 23,1% depuis 2016) : augmentation des immunothérapies dont 67% de l'ensemble des dépenses sont liées à trois molécules (lenalidomide, pomalidomide et ibrutinib). Le palbociclib et l'osimertinib entraînent les plus fortes augmentations ;
- 1,86 milliards d'euros liées aux anticancéreux en officine dont la grande majorité correspond aux thérapies orales. Les thérapies ciblées représentent à elles seules, 56,1% des dépenses liées aux anticancéreux (52).

Concernant les thérapies orales, le nombre d'anticancéreux oraux disposant d'une AMM est passé de 10 en 1995 à 77 en 2016 avec une majorité de thérapies ciblées (39%). Les thérapies orales diminuent le nombre de séjours hospitaliers en développant des soins ambulatoires. Cependant, compte tenu du risque de complications et de la toxicité des thérapies orales, le nombre d'hospitalisation et de venues aux urgences peuvent augmenter induisant un coût très élevé pour notre système de santé.

La réalisation de consultation peut également avoir son importance lors de la prescription et l'administration de chimiothérapie. Ruder Ad et al. ont mené une étude dans une clinique d'oncologie ambulatoire à Hagerstown afin d'évaluer les interventions cliniques, les consultations et les économies de coûts réalisées par le pharmacien en service d'oncologie. Ces consultations comprenaient une analyse des traitements du patient, l'apport d'information auprès du patient mais également de la famille (effets indésirables, information sur les médicaments) ainsi que des visites et la réalisation de séances d'éducation thérapeutique. A l'issue de ces deux ans d'observations, 583 interventions cliniques ont été recensées. Le pharmacien a ainsi pu réaliser une économie de 210 000 \$ sur les chimiothérapies avec notamment la diminution de dose ou annulation de la chimiothérapie si nécessaire (53).

Il est donc indispensable d'inciter auprès des professionnels de santé, le déploiement de la pharmacie clinique et permettre l'implantation de nouvelles technologies pour assurer le suivi des patients (application numérique, pilulier intelligent ...).

2.2.3 Consultation pharmaceutique pour les immunothérapies

Comme vu précédemment, l'immunothérapie n'est pas responsable d'effets secondaires traditionnels mais est dû à une activation excessive du système immunitaire. Pour 75 patients, l'administration de l'ipilimumab (inhibiteur de CTLA-4), entraîne l'apparition d'effets indésirables, un quart présenteront également des effets indésirables de haut grade. Il s'agit, la plupart du temps, de troubles dermatologiques (éruption cutanée, prurit) et gastro-intestinaux (diarrhée). Pour les inhibiteurs de PD-1/PD-L1, les taux sont plus faibles (environ 30%). L'association d'inhibiteur de contrôle (inhibiteur PD-1/PD-L1 et CTLA-4) est responsable de toxicité dans 96% des cas dont 59% sont de haut grade. Certains effets secondaires sont fréquents, de bas grade n'engendrant pas le pronostic vital. Cependant, certaines toxicités peuvent être très graves, voir mortelles nécessitant un arrêt définitif de l'immunothérapie.

De plus, l'utilisation d'une corticothérapie par voie intraveineuse ou par voie orale, peut s'avérer indispensable dans la gestion des effets secondaires. Les corticoïdes possèdent une activité immunosuppressive et doivent donc être associés avec précaution. Des posologies supérieures à 10mg/jour est un critère d'exclusion dans les essais évaluant l'immunothérapie.

Le pharmacien a donc un rôle important à jouer en informant le patient sur les différents effets indésirables potentiels : la détection précoce permettra ainsi une prise en charge rapide et une meilleure gestion de la toxicité afin de poursuivre le traitement et limiter la morbidité et la mortalité. Il permettra également de détecter les traitements potentiellement délétères lors de l'analyse pharmaceutique.

L'éducation des patients peut se faire par le biais de consultation pharmaceutique. Il pourrait également aider à l'initiation et au suivi d'une prescription de corticoïde en s'assurant de la posologie prescrite lors de la réalisation de l'immunothérapie (54).

Une étude réalisée à l'université du Wisconsin a mis en œuvre des consultations pharmaceutiques afin d'informer et éduquer les patients et la famille avant l'initiation du traitement. Des rendez-vous téléphoniques à intervalles réguliers ont également été effectués. Parmi les 81 patients inclus, 49 poursuivaient toujours leur traitement à la fin de l'étude. 39 effets indésirables de grade 1 et 13 de grade 2 ont été recensés. Ce contact à intervalles réguliers avec le pharmacien a permis la détection précoce de 53,8% d'entre eux et ainsi réduire le taux d'évènement indésirables graves (55).

2.2.4 Exemples de consultations en France

Oncoral est un outil de suivi pluridisciplinaire des patients ambulatoires sous chimiothérapie orale mise en place par le groupement hospitalier Sud – Hospices Civils de Lyon. L'équipe soignante est constituée d'un oncologue, d'un pharmacien et d'une infirmière d'éducation thérapeutique. Ce programme s'adresse à l'ensemble des patients atteints d'un cancer traité par thérapie orale. Elle nécessite plusieurs consultations à l'hôpital avec l'infirmière et le pharmacien et a pour objectif d'améliorer l'observance, de diminuer et gérer la survenue d'évènements indésirables et d'éviter des interactions médicamenteuses (56).

Le centre Eugène Marquis, Institut de cancérologie à Rennes, a mis en place en 2014, les journées pluridisciplinaires appelées METEOR (multidisciplinary education for treatment oral). Ces journées s'adressent préférentiellement aux patients ayant un risque de mauvaise observance avérée. Elles ont pour objectif de d'optimiser la prise en charge des patients sous chimiothérapies orales. L'équipe pluridisciplinaire, est composée d'au moins trois professionnels de santé : l'oncologue, le pharmacien et l'infirmière. Du 1^{er} février 2014 au 31 décembre 2015, 130 consultations pharmaceutiques ont été réalisées (57).

2.2.5 Satisfaction des patients

Lamy V et al., ont souhaité évaluer les attentes des patients atteints de cancer sur les informations reçues lors de leur prise en charge dans un hôpital de jour d'oncohématologie. 72% des patients déclarent être impactés par les effets indésirables liés au traitement et sont désireux de recevoir des informations afin de mieux les appréhender. Un renforcement des renseignements apportés au patient doit être réalisé (58).

De plus, la satisfaction des patients vis-à-vis des services de soins est un facteur indispensable. L'étude observationnelle de McKee M. et al. réalisée à San Antonio a permis d'évaluer la satisfaction des patients à l'égard des services de pharmacie. 86% des patients ont déclaré qu'il était important qu'ils puissent discuter de leur traitement avec un pharmacien et 76% ont demandé un suivi pharmaceutique lors des futures visites. Cette étude révèle l'importance de la réalisation régulière de consultations pharmaceutiques pendant le traitement. De plus, les patients seraient prêts à payer pour des services de conseil pharmaceutique : 28,9% étaient prêts à payer entre 10 et 20,00\$ et 19,7% plus de 20,00\$ (59).

Une autre étude a souhaité montrer l'impact positif d'un programme de pharmacie clinique sur la perception des patients. En effet, 95,5% considèrent que le temps passé avec le pharmacien lors du premier traitement en valait la peine. 92,6% déclarent d'ailleurs que cette interaction a permis une meilleure compréhension du traitement (60).

2.3 Lien ville-hôpital

Depuis 2012, la réalisation d'entretien pharmaceutique s'inscrit dans les nouvelles missions du pharmacien d'officine dont les modalités sont décrites dans l'arrêté du 4 mai 2012. Une étroite collaboration doit être développée entre les pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens officinaux.

En 2007, Kripalani a effectué une revue de la littérature afin de réaliser un état des lieux sur les potentiels déficits de communication lors de la sortie d'hospitalisation du patient et les procédures à mettre en œuvre pour améliorer. En effet, 49% des patients sont confrontés à une erreur médicale lors de leur sortie d'hospitalisation et 19 à 23% souffrent d'un événement indésirable. Il s'agit la plupart du temps d'un événement indésirable médicamenteux. Dans 75% des cas, le médecin traitant n'était pas en possession du compte rendu d'hospitalisation au moment du rendez-vous avec le patient (dans les jours qui suivent la sortie d'hôpital). Le pharmacien a également un rôle à jouer en s'associant aux médecins. Cependant, les pharmaciens réalisent un historique des médicaments à l'admission dans seulement 5% des hôpitaux américains et prodiguent des conseils dans 49% des hôpitaux américains (61). Un effort doit donc être réalisé pour permettre une meilleure transition du patient de l'hôpital à son domicile avec une continuité des soins sûre et efficace.

Karapinar F et al. a également souligné la volonté du médecin traitant à recevoir les informations sur les traitements modifiés (80%) ou arrêtés (87%) afin de pouvoir notamment, conseiller le patient et prévenir les erreurs de médication. Le manque d'information des médecins généralistes concernant les modifications thérapeutiques pourrait conduire à la poursuite des erreurs médicamenteuses. Le risque d'une ré hospitalisation dans les 3 mois suivant la sortie du patient serait diminué si le médecin traitant était en possession de la lettre de liaison de sortie lors du rendez-vous (62).

L'essor des thérapies orales modifie la prise en charge en cancérologie : l'augmentation de la prise en charge à domicile nécessite l'implication notamment du pharmacien de ville, du médecin traitant et de l'infirmière libérale. Le plan cancer 2014-2019 a pour objectif, d'améliorer la coordination ville-hôpital et les échanges d'informations entre professionnels.

Pour cela, la mise en place d'un dossier communicant de cancérologie (DCC) est indispensable. Il s'agit d'un dossier numérique permettant une coordination et un échange de données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux. Le développement de cet outil constitue une priorité du plan cancer (action 2.19) (2). On y retrouve notamment des fiches RCP (Réunions de Concertations Pluridisciplinaires), des comptes rendus opératoires mais également les Programmes Personnalisés de Soins (PPS), les comptes-rendus pharmaceutiques et l'ordonnance de la thérapie orale. 81% des patients possédaient un DCC en 2017 (63).

Des structures appelées Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS), ont été créées par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 afin d'améliorer l'organisation des soins de proximité et la coordination interprofessionnelle. Elles font partie du plan d'égal accès aux soins et de ma santé 2022. Ces dernières sont composées « de professionnels de santé regroupés, le cas échéant, sous la forme d'une ou de plusieurs équipes de soins primaires, d'acteurs assurant des soins de premier ou de deuxième recours [...] et d'acteurs médico-sociaux et sociaux concourant à la réalisation des objectifs du projet régional de santé » (64).

Les territoires ne correspondent pas obligatoirement à une entité géographique administrative existante ou à un contrat local de santé (65). Son étendue est laissée à l'appréciation des professionnels intégrant la CPTS. Cependant, au sein même d'un territoire, une seule CPTS pourra être présente.

Près de 280 CPTS sont en projet ou créées en 2019. Dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, 47 projets de CPTS sont en cours (66).

3 Etude prospective sur l'évaluation de la place du pharmacien dans le suivi des patients dès l'initiation d'une thérapie anticancéreuse

3.1 Consultations pharmaceutiques de primo-prescription à Sainte Catherine Institut du Cancer Avignon-Provence

Sainte Catherine Institut du Cancer Avignon-Provence (ICAP), établissement de santé privé d'intérêt collectif, prend en charge des patients adultes atteints de cancer, hors pédiatrie et oncologie-hématologie. Il dispose de 88 lits d'hospitalisation et 38 postes de soin ambulatoire. L'équipe pharmaceutique est constituée de 6 pharmaciens et 2 internes en pharmacie. Tous participent au déploiement des consultations pharmaceutiques.

L'équipe pharmaceutique a pris l'initiative de débiter les consultations pharmaceutiques pour les patients traités par thérapies orales en 2011 après l'expérience d'analyses pharmaceutiques retrouvant des interactions médicamenteuses avec des anticancéreux sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Un projet pharmaceutique sur les consultations pharmaceutiques a donc été initié et a permis le développement de ces consultations avec la collaboration de l'ensemble de l'équipe médicale.

Compte-tenu du profil de toxicités particulier de l'immunothérapie, des consultations pharmaceutiques, à l'image des consultations de primo-prescriptions réalisées pour les thérapies orales, ont été initiées en 2017 afin d'assurer aussi un accompagnement pour ces patients. Une consultation pharmaceutique est donc systématiquement réalisée à la première cure du patient afin de recueillir les traitements médicamenteux associés, d'effectuer l'analyse pharmaceutique sur les doses des corticoïdes potentiellement prescrites et les exceptionnelles tacites reconductions d'anti-infectieux ou autres médicaments susceptibles d'impacter le traitement par immunothérapie (IPP ou immunosuppresseurs par exemple).

Lors de l'instauration d'une thérapie orale, il est indispensable de rappeler les modalités de prise du traitement afin de renforcer le bon usage du médicament. Pour cela, un plan de prise est remis au patient à la fin de l'entretien. Une sensibilisation aux principaux effets indésirables et à leur gestion de première ligne au domicile est aussi effectuée au cours de l'entretien. Chaque consultation pharmaceutique est tracée dans notre dossier médical. Les coordonnées de la pharmacie sont systématiquement laissées au patient en cas de besoin pendant toute la durée de son traitement.

Un suivi téléphonique (notamment au C1J+8) régulier peut-être réalisé sur demande de l'oncologue ou du patient lui-même ; sinon c'est au patient d'être lui-même pro-actif dans son suivi et de nous contacter en cas de nécessité. Dans cette étude, nous ne remettons pas en question l'intérêt des consultations pharmaceutiques de primo-prescription : nous les actons comme essentielles et utiles pour l'accompagnement du patient dès l'initiation de son nouveau traitement. Les retours très positifs des patients et des oncologues sur ce point nous confortent dans cette idée. Cependant, l'intérêt du suivi pharmaceutique au regard de la balance bénéfices patient/temps humain pharmaceutique engagé n'est pas clair. Il n'a pas été évalué dans notre centre et il se peut qu'il n'ait pas la même efficacité en fonction du type de traitement.

3.2 Objectif

L'objectif principal est d'évaluer la place du pharmacien dans le suivi des patients dès l'initiation d'une chimiothérapie orale ou d'une immunothérapie.

L'objectif secondaire est d'évaluer la tolérance et l'observance à ces thérapeutiques.

Il s'agit ici d'une étude monocentrique prospective réalisée au sein de l'ICAP.

3.3 Matériel et méthode

3.3.1 Population étudiée

Tous les patients bénéficiant d'une consultation pharmaceutique de primo-prescription entre février 2019 et mai 2019 ont été inclus. Les consultations de primo-prescription ont été dédiées aux instaurations d'une thérapie orale ou d'une immunothérapie. Il s'agit soit d'une première ligne de traitement, soit d'une nouvelle ligne de traitement après échec d'un traitement par voie orale ou intraveineuse.

Les thérapies orales regroupent les anticancéreux cytotoxiques et les thérapies ciblées. Dans notre étude, nous avons exclus les patients sous hormonothérapie dans le cadre d'une monothérapie.

Les thérapies orales et l'immunothérapie concernent aussi bien le domaine de l'oncologie que de l'hématologie. Cependant, dans notre étude, seules des consultations en oncologie ont été réalisées. Les patients suivis présentaient diverses localisations cancéreuses.

Dans cette étude, nous avons été interventionnel, comme habituellement lors de la primoconsultation pharmaceutique. L'objet de ce travail n'était pas de relever les interventions pharmaceutiques réalisées au cours de l'entretien, elles n'ont donc pas été collectées. Par la suite, lors du suivi des patients, nous avons seulement été observationnel. Ce « suivi » n'avait de pro-actif de la part de la pharmacie que pour les appels à 1 mois (M1) et 3 mois (M3) pour l'évaluation de l'observance et de la tolérance. En dehors du M1 et M3, les patients n'ont pas été appelés au domicile pro-activement et régulièrement par la pharmacie pour le suivi.

Dans ce travail, il s'agit simplement d'observer les événements (effets indésirables, appels entrants, arrêts précoces de la thérapie, modifications du traitement) survenus dans les 3 mois de l'initiation d'une thérapeutique anticancéreuse (immunothérapie, thérapies ciblée orale et chimiothérapie orale).

Il n'y avait pas de critères d'exclusion sur l'âge du patient, la ligne de traitement et l'indice de performance OMS dans l'étude. Il était à l'appréciation du médecin de juger de la pertinence du besoin d'une consultation pharmaceutique pour adresser leurs patients fragiles.

3.3.2 Données des patients

Comme le recommande la SFPO, il est nécessaire de réaliser une consultation de suivi à un mois et à échéance régulière de l'initiation. Un suivi téléphonique a donc été réalisé à un mois et trois mois.

3.3.2.1 A l'instauration

Les données relatives au patient à l'initiation de la thérapie ont été recueillies à la suite de l'entretien pharmaceutique ainsi que par le biais des dossiers médicaux informatiques. Pour toutes informations complémentaires, la pharmacie d'officine du patient a été contactée.

Les données démographiques recueillies sont : l'âge, le sexe, la date d'initiation du traitement oncologique, la nature de la thérapie anticancéreuse.

Les données cliniques sont : le statut adjuvant ou métastatique de la maladie, l'indice de performance OMS, la localisation tumorale et la ligne de traitement. Les données pharmaceutiques comprenaient le (s) traitement (s) antérieur (s) à l'initiation de la thérapeutique, l'utilisation d'antibiotique (ATB), d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et de corticoïdes dans le mois qui précède l'initiation.

Le nombre de médicaments du traitement personnel a été relevé afin d'évaluer la polymédication. Ces derniers ont été comptabilisés en incluant la thérapie orale anticancéreuse. La polymédication a été définie comme l'association d'au moins 5 médicaments dans leur traitement personnel (67).

3.3.2.2 Suivi à 1 mois et 3 mois

Les patients ont été contactés par téléphone 30 jours et 90 jours après leur primo-consultation. Un score d'observance des patients a ainsi été réalisé. Il a été calculé via le questionnaire de Girerd composé de 6 questions (68) (*Annexe 1*). L'évaluation de la tolérance a été effectuée à la suite de l'entretien téléphonique et des informations recueillies dans le dossier médical. Les différents effets indésirables survenus à un mois et trois mois ont été comptabilisés et classés selon les critères de toxicité de la National Cancer Institute NCI CTCAE.

Toute modification du schéma thérapeutique original : cure décalée, diminution de posologie ou arrêt de la thérapeutique a également été notifié. Les chimiothérapies orales ont également été scindées en deux groupes afin de distinguer les schémas thérapeutiques simples et complexes (prise discontinuée).

A l'issue des 3 mois, le nombre d'appels entrants à la pharmacie a été quantifié.

Après trois mois de traitement, tous les patients ont bénéficiés d'un scanner thoraco-abdominopelvien. L'arrêt précoce de la chimiothérapie orale et de l'immunothérapie a été défini comme l'arrêt avant ou à 3 mois de l'initiation.

3.3.3 Analyses statistiques

Le recueil des données a été effectué à l'aide du logiciel Excel® et l'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel BiostaTGV. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les variables continues ont été analysées selon leurs moyennes, médianes ainsi que l'écart interquartile, accompagnées d'une analyse de variance (ANOVA).

Pour l'étude des variables qualitatives (observance thérapeutique, arrêt précoce, toxicité, modification du schéma thérapeutique), les effectifs et pourcentages ont été calculés et le test du Chi-2 a été utilisé. En cas d'effectif inférieur à 5, le test de Fisher a été réalisé.

L'observance et la toxicité ont été comparé respectivement à 1 mois et 3 mois par un test apparié non paramétrique de McNemar.

3.4 Résultat

3.4.1 Données générales

L'analyse des résultats de notre étude a été réalisée de février 2019 à mai 2019. Durant cette période, quatre-vingt-treize consultations ont été effectuées avec une moyenne mensuelle de 23 consultations. Au cours de ces quatre mois, le nombre d'entretien pharmaceutique est assez stable avec une légère augmentation au mois de mars (29 consultations). Le nombre de consultations pharmaceutiques mensuelles est dans la figure 8.

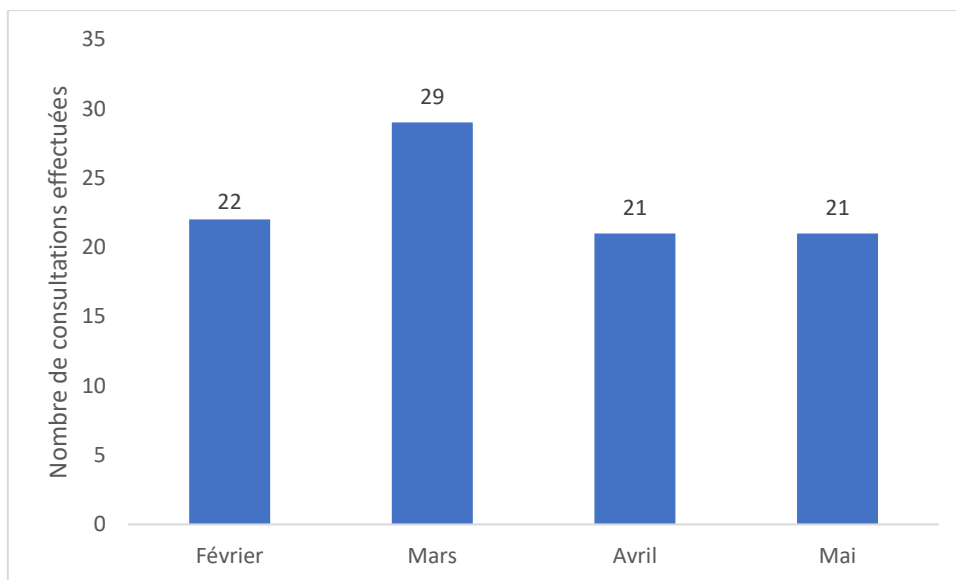


Figure 8 : Nombre de consultations pharmaceutiques mensuelles réalisées en 2019

Quatre-vingt-treize patients ont bénéficié d'une consultation. Cependant, Quatre-vingt-dix patients ont été inclus dans l'étude. En effet, à l'issue de la consultation, trois patients n'ont jamais débuté le traitement et ont donc été exclus. Les raisons sont les suivantes :

- Altération de l'état général d'un patient empêchant l'initiation de la thérapeutique ;
- Refus du patient au vu de son état général ;
- Réaction immuno-allergique à la première administration d'oxaliplatine (protocole oxaliplatine-capecitabine) : changement de protocole.

L'ensemble des données cliniques sont retrouvées dans le tableau 1. L'âge médian est de 70 ans. La proportion d'hommes et de femmes est de 60% et 40% respectivement.

Une majorité de patient arborait un bon état général (77,7% avec score OMS ≤ 1).

8,9% des patients ont reçu un traitement en situation adjuvante, 32,2% en 1^{ère} ligne, 30% en 2^{ème} ligne.

54,4% des patients étaient traités soit par des corticoïdes, soit par des IPP, soit par des antibiotiques ou par une combinaison de plusieurs de ces classes thérapeutiques dans le mois précédent l'initiation.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'instauration de la thérapie anticancéreuse

Age - années	Médiane	70
	Moyenne	69,37
	Ecart interquartile	42-90
Sexe – n (%)	Homme	54 (60,0)
	Femme	36 (40,0)
Molécule – n (%)	Thérapie ciblée orale	30 (33,3)
	Chimiothérapie orale	30 (33,3)
	Immunothérapie	30 (33,3)
Ligne – n (%)	Adjuvant	8 (8,9)
	1 ^{ère}	29 (32,2)
	2 ^{ème}	27 (30,0)
	3 ^{ème}	14 (15,6)
	> 3 ^{ème}	12 (13,3)
OMS au 1^{er} cycle – n (%)	0	30 (33,3)
	1	40 (44,4)
	2	18 (20)
	3	2(2,3)
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)	Oui	49 (54,4)
	Non	41 (45,6)
Polymédication (≥ 5 médicaments) – n (%)	Oui	50 (55,6)
	Non	40 (44,4)

Au cours des trois mois, 19 patients ont reçu des corticoïdes/ATP/IPP. Parmi eux, 63,2 % des patients était déjà traités par corticoïdes, IPP ou antibiotique avant l'initiation du traitement anticancéreux.

Le nombre minimum de traitement pris par un patient était d'un, lorsque le patient ne prend que la thérapie anticancéreuse ; le nombre maximum était de quatorze pour un des patients.

La majorité des patients sont polymédiqués (55,6%). Le nombre moyen de médicament pris par les patients est de 5 et la médiane s'élève également à 5 (figure 9).

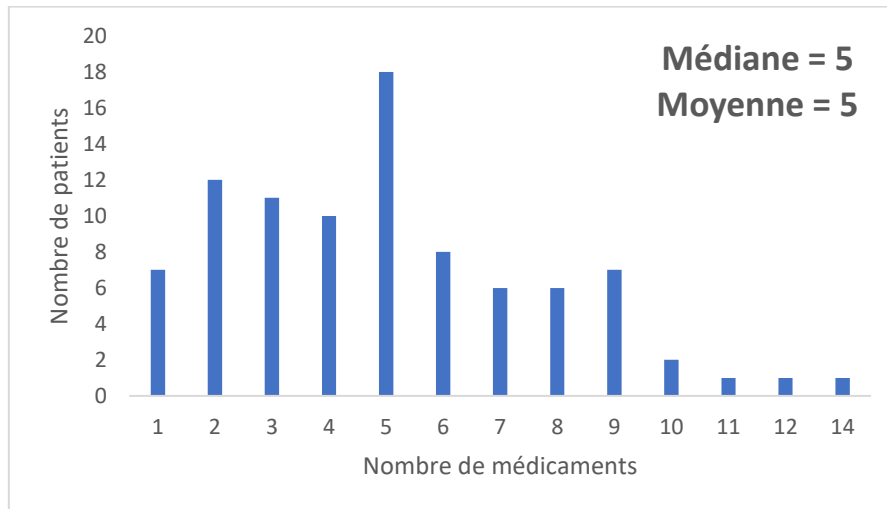


Figure 9 : Nombre de médicaments pris les patients

La répartition des localisations cancéreuses se trouve dans la figure 10. Une diversité de catégorie de cancer est retrouvée pour les patients traités par thérapies orales ou immunothérapie. Parmi eux : 35% avaient un cancer digestif, 23% avaient un cancer du poumon, 17% un cancer du sein et 11% avaient un cancer rénal.

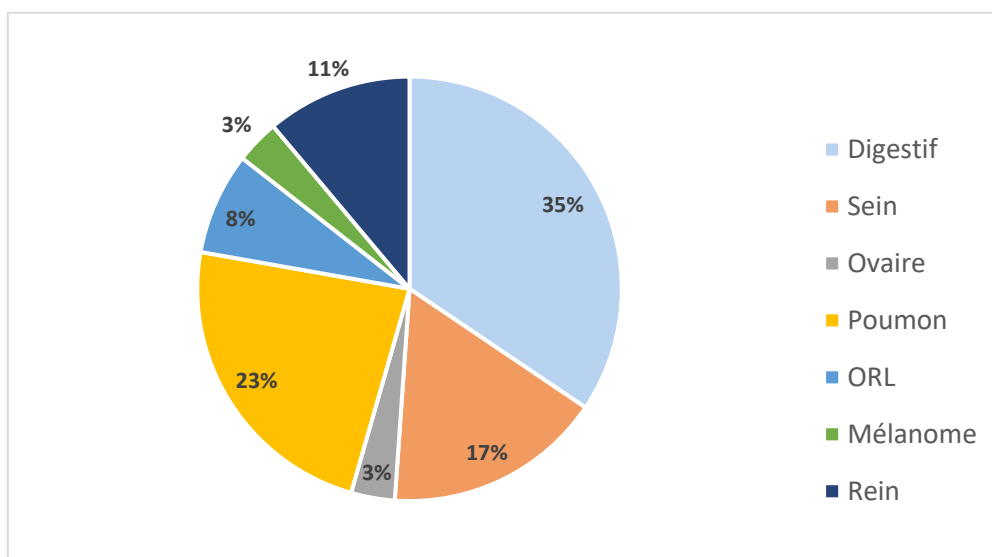


Figure 10 : Répartition des localisations cancéreuses des thérapies anticancéreuses

Les patients initiant une thérapie orale anticancéreuse présentaient majoritairement un cancer digestif (52%). 25% avaient un cancer du sein et 13% un cancer du rein (figure 11).

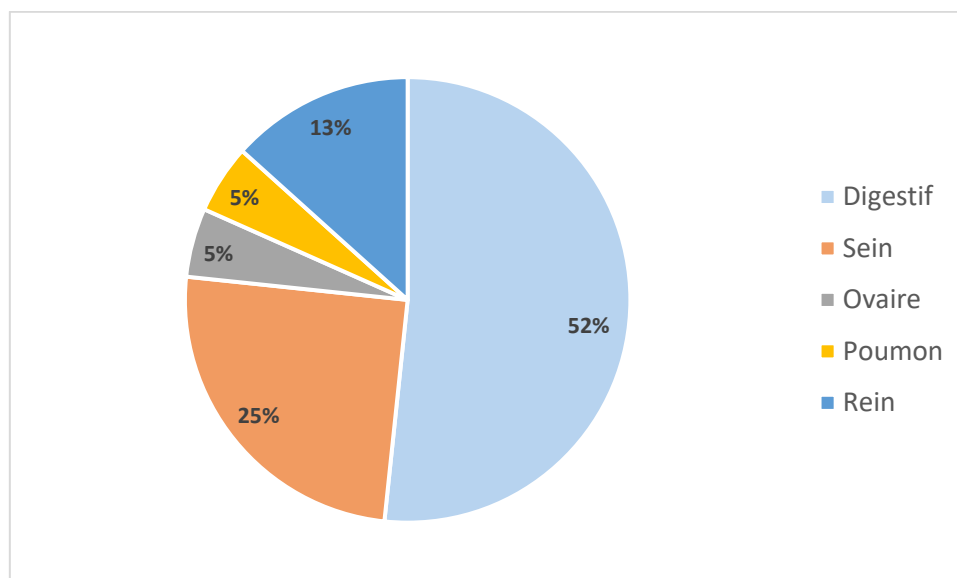


Figure 11 : Répartition des localisations cancéreuses des thérapies orales anticancéreuses

La répartition des différentes thérapies ayant fait l'objet d'une consultation pharmaceutique est également indiquée dans le tableau 2. 60 thérapies orales et 30 immunothérapies ont été initiées. Parmi les thérapies orales, nous retrouvons 30 chimiothérapies orales et 30 thérapies ciblées. Au total, 18 molécules différentes sont retrouvées. Trois molécules prescrites représentent à elles seules la moitié des consultations pharmaceutiques : il s'agit de la capécitabine (22,2%), du nivolumab (16,7%) et du pembrolizumab (11,1%). Le trifluridine/tipiracil et le régorafénib ont fait l'objet de six consultations. Cinq consultations ont été réalisées pour le durvalumab et le palbociclib. Les autres molécules citées ont fait l'objet de moins de cinq consultations.

Tableau 2 : Répartition des consultations pharmaceutiques en fonction de la thérapie anticancéreuse

Thérapie anticancéreuse	Nombre de consultations	Proportion
Alectinib	1	1,1%
Axitinib	2	2,2%
Cabozantinib	4	4,4%
Capécitabine (6 seins + 14 digestifs)	20	22,2%
Cyclophosphamide	1	1,1%
Durvalumab	5	5,6%
Etoposide	2	2,2%
Évérolimus	4	4,4%
Trifluridine / Tipiracil	6	6,7%
Niraparib	1	1,1%
Nivolumab	15	16,7%
Osimertinib	1	1,1%
Palbociclib	5	5,6%
Pembrolizumab	10	11,1%
Régorafénib	6	6,7%
Sorafénib	3	3,3%
Sunitinib	3	3,3%
Vinorelbine	1	1,1%
Total	90	100%

Au sein de nos trois groupes, il n'y a pas de différence majeure dans l'âge. Dans le groupe des patients sous immunothérapie, nous avons une proportion plus élevée d'homme (76,7%) par rapport aux deux autres groupes qui semblent équilibrés. Du fait des indications propres à chaque thérapie, les localisations sont hétérogènes : 0 patient pour un cancer du sein, digestif et ovarien en immunothérapie. A l'inverse, nous ne retrouvons aucun patient atteint d'un cancer ORL ou mélanome pour les thérapies orales. Moins de la moitié des patients sous immunothérapie ont arrêté leur traitement (30%) tandis qu'une proportion plus importante d'arrêt est constatée pour les chimiothérapies orales et thérapies ciblées avec 56,7% et 60% respectivement.

Dans nos trois groupes, la majorité des patients ont reçu des corticoïdes/IPP/antibiotique et plus de la moitié des patients initiant une chimiothérapie orale ou immunothérapie étaient polymédiqués (60% et 63,3% respectivement).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon la thérapie anticancéreuse initiée

		Chimiothérapie orale (30)	Thérapie ciblée orale (30)	Immunothérapie (30)
Age - années				
	Médiane	70	69,5	72,5
	Ecart interquartile	42-89	47-88	51-90
Sexe – n (%)				
	Homme	17 (56,7)	14 (46,7)	23 (76,7)
	Femme	13 (43,3)	16 (53,3)	7 (23,3)
Localisation – n (%)				
	Digestif	21 (70,0)	11 (36,7)	0
	Sein	6 (20,0)	7 (23,3)	0
	Ovaire	2 (6,7)	1 (3,3)	0
	Poumon	1 (3,3)	3 (10,0)	18 (60,0)
	ORL	0	0	7 (23,3)
	Mélanome	0	0	3 (10,0)
	Rein	0	8 (26,7)	2 (6,7)
Ligne – n (%)				
	< 3 ^{ème}	18 (60,0)	17 (56,7)	29 (96,7)
	≥ 3 ^{ème}	12 (40,0)	13 (43,3)	1 (3,3)
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				
	0	9 (30)	8 (26,7)	13 (43,3)
	1	13 (43,3)	15 (50,0)	12 (40,0)
	2	7 (23,3)	6 (20)	5 (16,7)
	3	1 (3,4)	1 (3,3)	0
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				
	Oui	15 (50,0)	22 (73,3)	20 (66,7)
	Non	15 (50,0)	8 (26,7)	10 (33,3)
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				
	Oui	18 (60)	13 (43,3)	19 (63,3)
	Non	12 (40)	17 (56,7)	11 (36,7)
Modification du schéma thérapeutique – n (%)				
	Oui	7 (23,3)	10 (33,3)	9 (30)
	Non	23 (76,7)	20 (66,7)	21 (70)
Arrêt du traitement – n (%)				
	Oui	17 (56,7)	18 (60,0)	9 (30,0)
	Non	13 (43,3)	12 (40,0)	21 (70,0)

3.4.2 Appels entrants à la pharmacie

Au cours des trois mois, les appels entrants provenant des patients ont été relevés. Près d'un quart des patients ont sollicité la pharmacie (25,78%). Il s'agissait dans la majorité des cas (64%), de questions relatives à la prise en charge des toxicités. 8% des patients avaient des interrogations concernant leur thérapie anticancéreuse et co-médicaments prescrits, 8% vis-à-vis de potentielles interactions médicamenteuse et 4% sur la phytothérapie. 12% et 4% des patients souhaitaient obtenir respectivement, un renouvellement d'ordonnance et un nouveau plan de prise.

88% des appels entrants concernaient des patients sous thérapies orales et plus particulièrement sous chimiothérapies orales (68%). Seulement 3 patients sous immunothérapie ont contacté le pharmacien (tableau 4).

Tableau 4 : Description des appels entrants

Appels entrants – n (%)	
Oui	25 (27,78)
Non	65 (72,22)
Motifs appels entrants – n (%)	
Toxicité	16 (64)
Question sur traitement anti cancéreux	2 (8)
Interactions médicamenteuses	2 (8)
Phytothérapie	1 (4)
Renouvellement ordonnance	3 (12)
Remise d'un nouveau plan de prise	1 (4)
Thérapies anticancéreuses appels entrants – n (%)	
Chimiothérapies orales	17 (68)
Thérapies ciblées	5 (20)
Immunothérapies	3 (12)

3.4.3 Observance thérapeutique

3.4.3.1 Observance à 1 mois

Quarante-sept patients ont répondu au questionnaire d'évaluation de l'observance selon le test de Girerd. Quarante-trois patients n'ont pas pu réaliser ce test pour les raisons suivantes :

- Trente patients bénéficiaient d'une immunothérapie et n'étaient donc pas éligibles à la réalisation de ce questionnaire ;
- Douze patients ont arrêté leur traitement dans le mois qui a suivi l'initiation ;
- Un patient est décédé durant cette période.

Les résultats sont décrits dans la figure 12 : seulement 45% des patients ont obtenu un score égal à 6 synonymes de bonne observance. Près de la moitié des patients (49%) ont été évalués avec une faible observance et 3 patients seraient non-observants.

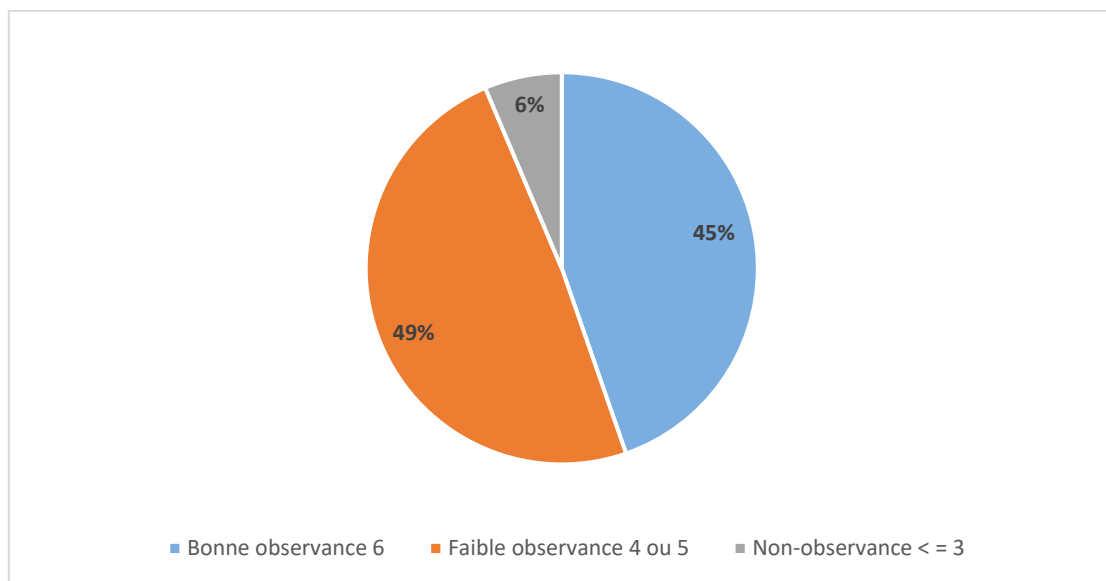


Figure 12 : Résultat du questionnaire d'évaluation de l'observance à 1 mois de l'initiation de la thérapie orale selon le test de Girerd

Deux groupes ont été définis afin de déterminer les caractéristiques cliniques associées à une bonne ou mauvaise observance. Le groupe mauvaise observance regroupe les faibles observants (23) et les non-observants (3) soit vingt-six patients.

Les patients âgés de moins de 70 ans et polymédiqués présentent une moins bonne observance ($p = 0,0142$ et $p = 0,0056$ respectivement). Aucune différence significative n'est retrouvée pour les autres paramètres (tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients en fonction du degré d'observance à 1 mois

	Patients (n=47)	Bonne observance (21)	Mauvaise observance (26)	p-value
Age – n (%)				0,0142
< 70 ans	25 (53,2)	7 (28)	18 (72)	
≥ 70 ans	22 (46,8)	14 (63,6)	8 (36,4)	
Sexe - n (%)				0,8212
Homme	26 (55,3)	12 (46,2)	14 (53,8)	
Femme	21 (44,7)	9 (42,9)	12 (57,1)	
Molécule – n (%)				0,7158
Chimiothérapie orale	26 (55,3)	11 (42,3)	15 (57,7)	
Thérapie ciblée	21 (44,7)	10 (47,6)	11 (52,4)	
Schéma thérapeutique – n (%)				0,7372
Simple	10 (21,3)	4 (40)	6 (60)	
Complexe	37 (78,7)	17 (45,9)	20 (54,1)	
Localisation – n (%)				0,0724
Digestif	25 (53,2)	14 (56)	11 (44)	
Sein	11 (23,4)	6 (54,5)	5 (45,5)	
Ovaire	3 (6,4)	1 (33,3)	2 (66,7)	
Poumon	3 (6,4)	0	3 (100)	
Rein	5 (10,6)	0	5 (100)	
Ligne – n (%)				0,7336
Adjuvant	3 (6,4)	2 (66,7)	1 (33,3)	
1 ^{ère}	14 (29,8)	6 (42,9)	8 (57,1)	
2 ^{ème}	13 (27,7)	6 (46,2)	7 (53,8)	
3 ^{ème}	8 (17)	2 (25)	6 (75)	
> 3 ^{ème}	9 (19,1)	5 (55,6)	4 (44,4)	
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				0,6013
0	14 (29,8)	8 (57,1)	6 (42,9)	
1	23 (48,9)	9 (39,1)	14 (60,9)	
2	9 (19,2)	4 (44,4)	5 (55,6)	
3	1 (2,1)	0	1 (100)	
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				0,3399
Oui	26 (55,3)	10 (38,5)	16 (61,5)	
Non	21 (44,7)	11 (52,4)	10 (47,6)	
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				0,0056
Oui	24 (51,1)	6 (25)	18 (75)	
Non	23 (48,9)	15 (65,2)	8 (34,8)	
Arrêt précoce – n (%)				0,2820
Oui	25 (53,2)	13 (52)	12 (48)	
Non	22 (46,8)	8 (36,4)	14 (63,6)	
Toxicité – n (%)				0,5959
Oui	34 (72,3)	16 (47,1)	18 (52,9)	
Non	13 (27,7)	5 (38,5)	8 (61,5)	
Modification du schéma thérapeutique – n (%)				0,8513
Oui	15 (31,9)	7 (46,7)	8 (53,3)	
Non	32 (68,1)	14 (43,7)	18 (56,3)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

3.4.3.2 Observance à 3 mois

Parmi les quarante-sept patients ayant bénéficié du questionnaire d'évaluation de l'observance à un mois, seulement vingt-cinq patients ont réalisé ce même test à trois mois. Ces derniers n'ont pas été rappelés pour les raisons suivantes :

- Vingt patients ont arrêté leur traitement dans les trois mois suivants l'initiation de la thérapie orale ;
- Deux patients sont décédés.

Plus de la moitié des patients (52%) ont obtenu un score égal à 6 (*Figure 13*). 44% étaient faiblement observant et seulement un patient n'était pas observant.

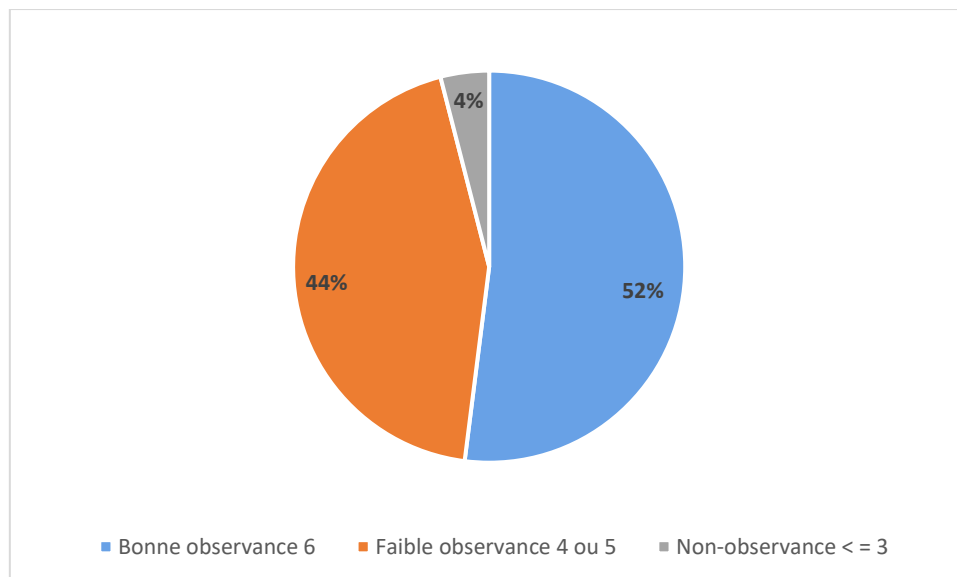


Figure 13 : Résultat du questionnaire d'évaluation de l'observance à 3 mois de l'initiation de la thérapie orale selon le test de Girerd

Nous avons réalisé deux groupes afin d'évaluer l'impact des caractéristiques cliniques sur le taux d'adhésion médicamenteuse (tableau 6) : les patients âgés de moins de 70 ans présentent une moins bonne observance ($p = 0,0472$).

Tableau 6 : Caractéristiques des patients en fonction du degré d'observance à 3 mois

	Patients (n=25)	Bonne observance (14)	Mauvaise observance (11)	p-value
Age – n (%)				0,0472
< 70 ans	12 (48)	4 (33,3)	8 (66,7)	
≥ 70 ans	13 (52)	10 (76,9)	3 (23,1)	
Sexe - n (%)				0,6217
Homme	15 (60)	9 (60)	6 (40)	
Femme	10 (40)	5 (50)	5 (50)	
Molécule – n (%)				0,5615
Chimiothérapie orale	13 (52)	8 (61,5)	5 (38,5)	
Thérapie ciblée orale	12 (48)	6 (50)	6 (50)	
Schéma thérapeutique – n (%)				0,6564
Simple	7 (28)	3 (42,9)	4 (57,1)	
Compliqué	18 (72)	11 (61,1)	7 (38,9)	
Localisation – n (%)				0,0536
Digestif	15 (60)	10 (66,7)	5 (33,3)	
Sein	5 (20)	4 (80)	1 (20)	
Ovaire	1 (4)	0	1 (100)	
Poumon	1 (4)	0	1 (100)	
Rein	3 (12)	0	3 (100)	
Ligne – n (%)				0,6193
Adjuvant	3 (12)	2 (66,7)	1 (33,3)	
1 ^{ère}	8 (32)	3 (37,5)	5 (62,5)	
2 ^{ème}	8 (32)	4 (50)	4 (50)	
3 ^{ème}	2 (8)	2 (100)	0	
> 3 ^{ème}	4 (16)	3 (75)	1 (25)	
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				0,6530
0	10 (40)	6 (60)	4 (40)	
1	11 (44)	5 (45,5)	6 (54,5)	
2	4 (16)	3 (75)	1 (25)	
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				0,5615
Oui	12 (48)	6 (50)	6 (50)	
Non	13 (52)	8 (61,5)	5 (38,5)	
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				0,2272
Oui	14 (56)	6 (42,9)	8 (57,1)	
Non	11 (44)	8 (72,7)	3 (27,3)	
Toxicité – n (%)				0,8213
Oui	13 (52)	7 (53,8)	6 (46,2)	
Non	12 (48)	7 (58,3)	5 (41,7)	
Modification du schéma thérapeutique – n (%)				0,1833
Oui	2 (8)	0	2 (100)	
Non	23 (92)	14 (60,9)	9 (39,1)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

Un test de McNemar, qui compare deux échantillons appariés sur les 2 variables mesurée : bonne et mauvaise observance, a été réalisé : aucune amélioration significative entre le suivie à 1 mois et à 3 mois ($p = 1$) n'a été retrouvé (tableau 7).

Tableau 7 : Evolution de l'observance thérapeutique à 1 mois et 3 mois

Suivi à 1 mois	Suivi à 3 mois		
	Mauvaise observance	Bonne observance	Total
Mauvaise observance	11	1	12
Bonne observance	0	13	13
Total	11	14	25

Test McNemar

3.4.4 Arrêt précoce

Au sein de notre étude, quarante-quatre patients (48,9%) ont reçu au maximum trois mois de traitement par une thérapie orale ou une immunothérapie. La progression ou le décès du patient est la principale cause d'arrêt (84,1%) et 15,9% des patients ont eu des toxicités nécessitant l'arrêt du traitement (tableau 8).

Tableau 8 : Description des motifs d'arrêt du traitement

Motifs d'arrêt du traitement	n (%)
Progression/Décès	37 (84,1)
Toxicité	7 (15,9)

Deux groupes de patients ont été défini en fonction de la survenue d'un arrêt de traitement ou non afin de déterminer les caractéristiques cliniques associées. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 9.

L'OMS supérieur à 1 ($p = 0,004$) et un traitement prescrit à partir de la 3^{ème} ligne métastatique ($p = 0,0007$) sont associés significativement à plus d'arrêt de la thérapie anticancéreuse. La prise du traitement anticancéreux sans co-médication associée de type antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP est corrélée significativement à un moindre arrêt ($p = 0,0073$). L'utilisation d'une thérapie orale entraine significativement plus d'arrêt de traitement par rapport au recours à une immunothérapie ($p = 0,0112$).

Tableau 9 : Caractéristiques des patients en fonction des arrêts précoces

	Patients (n=90)	Traitement en cours (46)	Traitement arrêté (44)	p-value
Age - années				0,4705
Médiane		71,5	69,5	
Ecart interquartile		42-89	47-90	
Sexe - n (%)				0,1433
Homme	54 (60)	31 (57,4)	23 (42,6)	
Femme	36 (40)	15 (41,7)	21 (58,3)	
Molécule – n (%)				0,0112
Thérapie orale	60 (66,7)	25 (41,7)	35 (58,3)	
Immunothérapie	30 (33,3)	21 (70)	9 (30)	
Localisation – n (%)				0,6284
Digestif	31 (34,4)	15 (48,4)	16 (51,6)	
Sein	15 (16,7)	6 (40)	9 (60)	
Ovaire	3 (3,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	
Poumon	22 (24,4)	15 (68,2)	7 (31,8)	
ORL	7 (7,8)	3 (42,9)	4 (57,1)	
Mélanome	3 (3,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Rein	9 (10,1)	4 (44,4)	5 (55,6)	
Ligne – n (%)				0,0007
< 3	64 (71,1)	40 (62,5)	24 (37,5)	
≥ 3	26 (28,9)	6 (23,1)	20 (76,9)	
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				0,0029
OMS = 0	30 (33,3)	22 (73,3)	8 (26,7)	
OMS ≥ 1	60 (66,7)	24 (40)	36 (60)	
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				0,0073
Oui	57 (63,3)	23 (40,4)	34 (59,6)	
Non	33 (36,7)	23 (69,7)	10 (30,3)	
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				0,6858
Oui	49 (54,4)	26 (53,1)	23 (46,9)	
Non	41 (45,6)	20 (48,8)	21 (51,2)	
Modification du schéma thérapeutique – n (%)				0,8931
Oui	26 (28,9)	13 (50)	13 (50)	
Non	64 (71,1)	33 (51,6)	31 (48,4)	
Toxicité survenue dans les trois mois – n (%)				0,1196
Oui	74 (82,2)	35 (47,3)	39 (52,7)	
Non	16 (17,8)	11 (68,8)	5 (31,2)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

3.4.5 Toxicité du traitement

Deux patients ont été exclus lors de l'analyse des données de toxicité. Ces derniers n'ont reçu que 9 et 11 jours de traitement pour cause de progression tumorale. Parmi les 88 patients, 80% d'entre eux ont présenté des effets indésirables dans les trois mois (figure 14).

Il s'agit principalement d'une asthénie pour 43,2% des patients, de trouble gastro-intestinal de type diarrhée, colite, mucite pour 35,2% des patients et d'une toxicité cutanée (rash, prurit, syndrome main-pied) pour 31,8% des patients. 19 patients soit 21,6% ont eu des troubles hématologiques (anémie, neutropénie et thrombopénie). La toxicité pulmonaire de type dyspnée, pneumopathie a été retrouvée chez 15,9% des patients. Les troubles articulaire, endocrinologique (hypercholestérolémie, hypothyroïdie), hépatique, musculaire, néphrologique, neurologique et vasculaire représentent chacun moins de 5% des toxicités. L'ensemble des effets indésirables cité ci-dessus sont présenté dans le tableau 10.

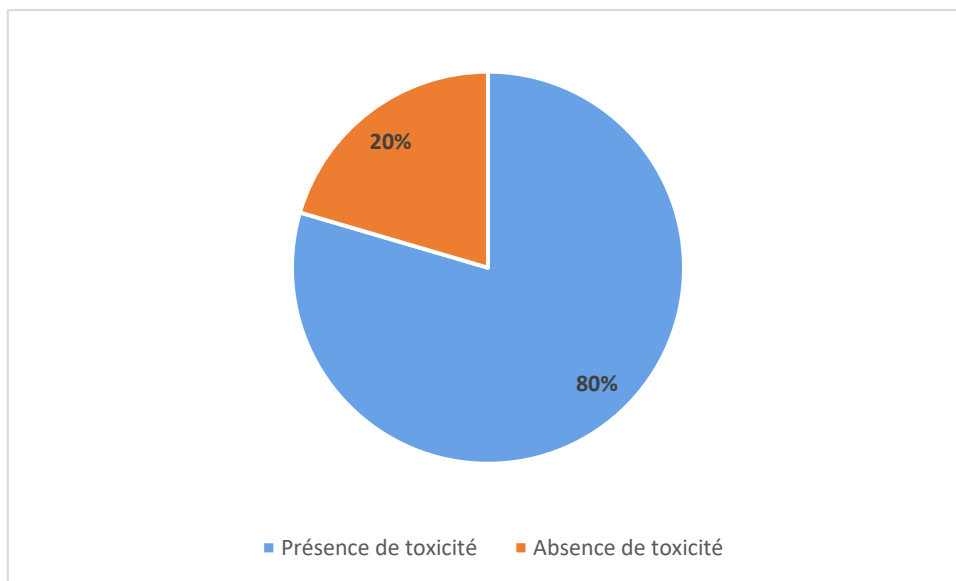


Figure 14 : Proportion des effets indésirables induits par les thérapies anticancéreuses au cours des trois mois

Tableau 10 : Répartition des effets indésirables induits par les thérapies anticancéreuses au cours des trois mois

Effets indésirables relatifs à la thérapie anticancéreuse	Patients – n (%)
Articulaire	
Arthralgie	2 (2,3)
Altération état général	
Asthénie	38 (43,2)
Cutanée	
Rash/Prurit/Syndrome main-pied/Épidermite	28 (31,8)
Endocrinologique	
Hypercholestérolémie	3 (3,4)
Hypothyroïdie	1 (1,1)
Gastro-intestinal	
Diarrhée/Colite/Nausée /Mucite/Vomissement	31 (35,2)
Hématologique	
Anémie/Neutropénie/Thrombopénie	19 (21,6)
Hépatique	
Cytolyse/Hépatite	4 (4,5)
Musculaire	
Myalgie	2 (2,3)
Néphrologique	
Néphrite	4 (4,5)
Neurologique	
Neuropathie	1 (1,1)
Pulmonaire	
Dyspnée/Pneumopathie/Toux	14 (15,9)
Vasculaire	
Hypertension artérielle	3 (3,4)

3.4.5.1 Toxicité à 1 mois

Les hommes présentent significativement moins de toxicité ($p = 0,0502$). Les patients sous thérapies orales sont plus à même de développer une toxicité que les patients sous immunothérapie ($p = 0,0144$). Il en est de même pour les patients ayant un cancer du sein ($p = 0,0297$) (tableau 11).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients en fonction de la toxicité à 1 mois

	Patients (n=88)	Toxicité (59)	Pas toxicité (29)	p-value
Age - années				0,3018
Médiane		70	73	
Ecart interquartile		42-89	51-90	
Sexe - n (%)				0,0502
Homme	54 (61,4)	32 (59,3)	22 (40,7)	
Femme	34 (38,6)	27 (79,4)	7 (20,6)	
Molécule – n (%)				0,0144
Thérapie orale	58 (65,9)	44 (75,9)	14 (24,1)	
Immunothérapie	30 (34,1)	15 (50)	15 (50)	
Localisation – n (%)				
Digestif	30 (34,1)	19 (63,3)	11 (36,7)	0,5942
Sein	14 (15,9)	13 (92,9)	1 (7,1)	0,0297
Ovaire	3 (3,4)	3 (100)	0	0,5478
Poumon	22 (25)	13 (59,1)	9 (40,9)	0,3594
ORL	7 (8)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,2120
Mélanome	3 (3,4)	2 (66,7)	1 (33,3)	1
Rein	9 (10,2)	6 (66,7)	3 (33,3)	1
Ligne – n (%)				0,1693
Adjuvant	8 (9,1)	3 (37,5)	5 (62,5)	
1	29 (33)	22 (75,9)	7 (24,1)	
2	26 (29,5)	15 (57,7)	11 (42,3)	
3	13 (14,8)	9 (69,2)	4 (30,8)	
> 3	12 (13,6)	10 (83,3)	2 (16,7)	
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				0,8498
0	30 (34,1)	19 (63,3)	11 (36,7)	
1	39 (44,3)	27 (69,2)	12 (30,8)	
2	17 (19,3)	11 (64,7)	6 (35,3)	
3	2 (2,3)	2 (100)	0	
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				0,1480
Oui	52 (59,1)	38 (73,1)	14 (26,9)	
Non	36 (40,9)	21 (58,3)	15 (41,7)	
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				0,1929
Oui	49 (55,7)	30 (61,2)	19 (38,8)	
Non	39 (44,3)	29 (74,4)	10 (25,6)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

3.4.5.2 Toxicité survenue à partir du 2^{ème} mois

Seulement 63 patients ont poursuivi leur traitement au-delà du 1^{er} mois.

Un OMS égal à 0 est associé significativement à une moindre survenue de toxicité (p = 0,0415).

Il n'existe aucun lien avec les autres paramètres (tableau 12).

Tableau 12 : Caractéristiques des patients en fonction de la toxicité survenue à partir du 2ème mois

	Patients (n=63)	Toxicité (39)	Pas toxicité (24)	p-value
Age - années				0,9743
Médiane		70	68,5	
Ecart interquartile		53-83	42-89	
Sexe - n (%)				0,6814
Homme	40 (63,5)	24 (60)	16 (40)	
Femme	23 (36,5)	15 (65,2)	8 (34,8)	
Molécule – n (%)				0,6470
Thérapie orale	39 (61,9)	25 (64,1)	14 (35,9)	
Immunothérapie	24 (38,1)	14 (58,3)	10 (41,7)	
Localisation – n (%)				0,6888
Digestif	21 (33,3)	12 (57,1)	9 (42,9)	
Sein	8 (12,7)	6 (75)	2 (25)	
Ovaire	3 (4,8)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Poumon	18 (28,6)	12 (66,7)	6 (33,3)	
ORL	4 (6,3)	1 (25)	3 (75)	
Mélanome	2 (3,2)	2 (100)	0	
Rein	7 (11,1)	4 (57,1)	3 (42,9)	
Ligne – n (%)				0,7140
Adjuvant	8 (12,7)	6 (75)	2 (25)	
1	21 (33,3)	13 (61,9)	8 (38,1)	
2	20 (31,8)	10 (50)	10 (50)	
3	6 (9,5)	4 (66,7)	2 (33,3)	
> 3	8 (12,7)	6 (75)	2 (25)	
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				0,0224
0	23 (36,5)	10 (43,5)	13 (56,5)	
≥ 1	40 (63,5)	29 (72,5)	11 (27,5)	
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				0,2231
Oui	35 (55,6)	24 (68,6)	11 (31,4)	
Non	28 (44,4)	15 (53,6)	13 (46,4)	
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				0,8238
Oui	33 (52,4)	20 (60,6)	13 (39,4)	
Non	30 (47,6)	19 (63,3)	11 (36,7)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

Un test de McNemar, qui compare deux échantillons appariés sur les 2 variables mesurées : toxicité et absence de toxicité, a été réalisé chez les patients ayant réalisé 3 mois entiers de traitement (tableau 13) : aucune amélioration significative n'a été observée entre le premier et troisième mois ($p = 1$).

Tableau 13 : Evolution de la toxicité à 1 mois et 3 mois

Suivi à 1 mois	Suivi à 3 mois		Total
	Toxicité	Pas de Toxicité	
Toxicité	15	10	25
Pas de Toxicité	9	12	21
Total	24	22	46

Test McNemar

3.4.6 Modification du schéma thérapeutique

Deux groupes de patients ont été définis en fonction de la survenue d'une modification du schéma thérapeutique ou non au cours des trois mois afin de déterminer les caractéristiques cliniques associées. Pour l'analyse, deux patients ayant reçu respectivement 9 et 11 jours de traitement ont été également exclus.

Aucun paramètre n'est ressorti significatif (tableau 14).

Tableau 14 : Caractéristiques des patients en fonction des modifications du schéma thérapeutique

	Patients (n=88)	Modification du schéma thérapeutique (26)	Pas de modification du schéma thérapeutique (62)	p-value
Age - années				0,3304
Médiane		70	70,5	
Ecart interquartile		42-81	51-90	
Sexe - n (%)				0,2188
Homme	54 (61,4)	17 (31,5)	37 (68,5)	
Femme	34 (38,6)	9 (26,5)	25 (73,5)	
Molécule – n (%)				0,9464
Thérapie orale	58 (65,9)	17 (29,3)	41 (70,7)	
Immunothérapie	30 (34,1)	9 (30)	21 (70)	
Localisation – n (%)				0,9670
Digestif	30 (34,1)	9 (30)	21 (70)	
Sein	14 (15,9)	4 (28,6)	10 (71,4)	
Ovaire	3 (3,4)	1 (33,3)	2 (66,7)	
Poumon	22 (25)	8 (36,4)	14 (63,6)	
ORL	7 (8)	2 (28,6)	5 (71,4)	
Mélanome	3 (3,4)	0	3 (100)	
Rein	9 (10,2)	2 (22,2)	7 (77,8)	
Ligne – n (%)				0,6239
Adjuvant	8 (9,1)	3 (37,5)	5 (62,5)	
1	29 (33)	7 (24,1)	22 (75,9)	
2	26 (29,5)	7 (26,9)	19 (73,1)	
3	13 (14,8)	6 (46,2)	7 (53,8)	
> 3	12 (13,6)	3 (25)	9 (75)	
OMS au 1^{er} cycle – n (%)				0,5422
0	30 (34,1)	7 (23,3)	23 (76,7)	
1	39 (44,3)	14 (35,9)	25 (64,1)	
2	17 (19,3)	4 (23,5)	13 (76,5)	
3	2 (2,3)	1 (50)	1 (50)	
Corticoïde/ATB/IPP associé – n (%)				0,7174
Oui	55 (62,5)	17 (30,9)	38 (69,1)	
Non	33 (37,5)	9 (27,3)	24 (72,7)	
Polymédication (≥5 médicaments) – n (%)				0,6131
Oui	51 (58)	14 (27,5)	37 (72,5)	
Non	37 (42)	12 (32,4)	25 (67,6)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

4. Discussion

Les thérapies anticancéreuses ne sont pas dénuées d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses peuvent exister avec les traitements personnels des patients. De plus, des problèmes d'observance peuvent apparaître avec les thérapies orales. Dans ce contexte, les consultations pharmaceutiques sont désormais mises en place dans de nombreux établissements pour assurer le suivi des patients pendant leur traitement oncologique. Cependant, l'évaluation de leur impact est très peu réalisée et il n'existe à l'heure actuelle, que peu de données prouvant le bénéfice de ces entretiens. Le programme DROP (Drug Related problems in Oncology Practice) mis en place par la SFPO, a pour objectif d'évaluer l'impact du suivi pharmaceutique versus suivi standard à 6 mois en terme de diminution du risque d'accident iatrogène médicamenteux (69).

Dans notre étude nous ne remettons pas en question l'intérêt des consultations pharmaceutiques de primo-prescription. Les retours très positifs des patients et des oncologues suffisent à nous conforter dans cet accompagnement du patient à l'initiation de son nouveau traitement.

Par contre, l'intérêt du suivi pharmaceutique au regard de la balance bénéfices patient/temps humain pharmaceutique engagé vis-à-vis des différents types de traitement oncologique (immunothérapie, thérapie ciblée orale et chimiothérapie orale) n'est pas clair et n'a jamais été évalué dans notre centre.

Ainsi, nous avons souhaité évaluer la tolérance, la nécessité d'un contact pharmaceutique et l'observance thérapeutique des patients traités par différents traitements oncologiques pour en déduire la place que pourrait prendre le pharmacien dans leur suivi dès l'initiation d'une thérapie orale ou immunothérapie. Une étude prospective a donc été réalisée incluant 90 patients, regroupés en 3 cohortes de taille équivalente de patients initiant une thérapie ciblée orale, une chimiothérapie orale ou une immunothérapie. Il s'agit d'une étude de vraie vie où les patients ont été inclus au fil des instaurations de traitement sur la seule condition d'avoir été adressés au pharmacien hospitalier pour une primo-consultation pharmaceutique. Aucune sélection sur l'état de santé général du patient n'a été effectuée et une certaine hétérogénéité de notre échantillon est constatée.

Dans les limites de notre étude, on peut noter que les interventions pharmaceutiques réalisées au cours des consultations pharmaceutiques des patients n'ont pas été recueillies et n'ont donc pas pu faire l'objet d'une analyse. De même, les modifications de traitement suite à l'analyse des interactions médicamenteuses ou modifications d'un schéma posologique n'ont pas été recueillis.

Bien que de nombreuses études démontrent un certain degré de satisfaction des patients bénéficiant des consultations et suivis pharmaceutiques (59)(60), ce critère n'a pas été évalué dans notre étude.

4.1 Traitement pris par les patients

4.1.1 Polymédication

Les patients sont âgés en moyenne de 69 ans et sont polymédiqués pour la majorité (55,6%). Ils ont en moyenne cinq médicaments à prendre quotidiennement avec une médiane à 5. Une étude néerlandaise prospective a été menée chez des patients initiant une chimiothérapie orale ou intraveineuse. Un total de 368 patients a été inclus. L'âge moyen était de 61 ans et le nombre médian de médicaments utilisés par le patient était de 10. Cependant, cette polymédication nettement supérieure à celle de notre étude, peut-être dû à la prise en compte des plantes médicinales, des médicaments en vente libre consommés par le patient en plus des thérapies anticancéreuses orales et intraveineuse dans les co-médicaments (70).

Hoemme A. et al ont montré que le nombre médian de co-médication était de 5. Il s'agit ici de patients atteints d'un cancer avancé ou en soins palliatifs (41). Une autre étude néerlandaise multicentrique a inclus 898 patients : l'âge médian était de 61 ans et le nombre médian de médicaments utilisés était de 5. Malgré une population plus jeune que celle de notre étude, la polymédication tend à se rapprocher de celle obtenue dans nos résultats (71).

Cette polymédication, témoin indirect des comorbidités du patient, favorise les effets indésirables et est un facteur de risque d'interactions médicamenteuses. Une analyse rigoureuse de l'ensemble des traitements du patient doit donc être réalisée lors de la consultation pharmaceutique. La responsabilité du pharmacien vis-à-vis de la prévention des interactions médicamenteuses ainsi qu'entre les MAC et leur traitement est indéniable. Des bases de recherche comme par Hedrine et Pubmed, ne suffisent pas toujours à apporter les réponses nécessaires, notamment en termes de précisions sur les interactions métaboliques avec les

cytochromes et protéines de transport. La prudence est donc de mise et le principe de précaution à l'utilisation des MAC est souvent synonyme d'arrêt. Il est donc nécessaire d'insister lors de la consultation sur l'importance de contacter le médecin ou le pharmacien avant la prise de tout nouveau médicament ou de l'utilisation de phytothérapie et compléments alimentaires.

De plus, dans notre étude, il ressort que la polymédication est associée à une moins bonne observance à un mois ($p = 0,0056$). Kuo SZ et al. ont également démontré qu'un nombre élevé de médicaments pris par le patient était directement corrélé à l'adhérence (OR = 1,08) (72). On ne peut pas rendre responsable la polymédication de l'ensemble des problèmes d'observance mais elle occupe une place prépondérante. La vigilance doit donc être renforcée pour ces patients et il est nécessaire d'insister sur l'importance d'une bonne observance au traitement qui contribue à limiter risque de iatrogénie.

4.1.2 Association thérapie anticancéreuse et antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP

Dans notre étude, l'utilisation d'une antibiothérapie, corticothérapie ou IPP associé à une immunothérapie ou thérapie orale, est significativement associé à plus d'arrêt de la thérapie anticancéreuse.

Les antibiotiques sont connus pour entrainer une perturbation du microbiote intestinal provoquant des troubles inflammatoires chroniques et affectant le système immunitaire et local. Une étude a été menée au centre Gustave Roussy afin d'évaluer l'impact de l'utilisation d'antibiotiques dans les 30 et 60 jours qui précèdent l'initiation de l'immunothérapie. Parmi les patients traités pour un carcinome rénal, l'utilisation d'antibiotique récent (dans les 30 jours), a été associée à une augmentation du taux de progression : 75% contre 22% pour les patients sans ATB. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) étaient également plus courtes : pour les patients avec ATB, la SSP et la SG médiane était de 1,9 mois et 17,3 mois respectivement tandis que les patients n'utilisant pas d'ATB avaient une SSP médiane de 7,4 mois et une SG de 30,6 mois. Des résultats similaires pour la SSP et SG ont été retrouvés pour les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petite cellule (73). Yuan L. et al, ont montré que l'administration d'antibiotique a réduit et modifié la composition du microbiote intestinal chez la souris. Cette dysbiose a entraîné une diminution de l'efficacité thérapeutique du 5-fluorouracile (74).

Les IPP, en modifiant le pH gastrique, vont également perturber l'environnement microbien. Leur utilisation provoque des changements de la flore intestinale avec notamment l'augmentation des espèces de *Lactobacillus* et *Streptococcus* à 4 et 8 semaines de traitement (75). Une analyse rétrospective évaluant l'impact clinique de l'utilisation d'IPP associée à l'atézolizumab a mis en évidence une SG et SSP plus courte chez les patients ayant reçu un IPP : la SG et la SSP était de 9,6 contre 14,5 mois et 1,9 contre 2,8 mois respectivement (76). Il en est de même pour les chimiothérapies orales. L'absorption de la capécitabine est dépendante de l'acidité gastrique. Un milieu faiblement acide peut donc entraîner une diminution de son efficacité par la réduction de son absorption. Une diminution de la SSP a été observée dans une population de 389 patients traités par capécitabine en adjuvant associé à la prise d'IPP (77).

Les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications. Cependant, elles possèdent des propriétés immunosuppressives pouvant avoir un impact sur l'efficacité des thérapies anticancéreuses. Son utilisation concomitante avec les inhibiteurs de points de contrôle a d'ailleurs été un critère d'exclusion lors des essais. Kathryn C. Arbour et al, ont souhaité évaluer l'impact des corticoïdes lors de l'initiation d'un anti-PD-1 dans deux centres d'oncologies indépendants : le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) et centre de cancérologie Gustave Roussy (GRCC). L'utilisation de corticoïdes dans les 30 jours qui précèdent a été relevée. 14% soit 90 patients ont reçu des corticoïdes à une posologie supérieure à 10mg dont les indications étaient les suivantes : dyspnée (33%), fatigue (21%), métastases cérébrales (19%). Une diminution du taux de réponse globale, une SSP plus courte (1,9 mois vs 2,6 mois) et une survie globale diminuée ont été observée dans la cohorte MSKCC et GRCC (78).

Au vu des résultats de notre étude, la place du pharmacien est donc primordiale afin d'analyser et prévenir ces potentielles interactions. Dans le cadre de l'instauration d'une immunothérapie, le pharmacien doit être vigilant quant à l'utilisation concomitante de corticoïde : la posologie ne doit pas excéder 10 mg. Une décroissance progressive des corticoïdes ainsi qu'un décalage des cures peut s'avérer nécessaire. Lors de l'entretien pharmaceutique, une attention particulière doit être portée aux reconductions de prescriptions d'antibiotique ou d'IPP non justifiées qui entraînent parfois au long cours. Cependant, peu d'information et de sources bibliographiques ont été retrouvés concernant les thérapies orales anticancéreuses.

Ces résultats doivent être analysés avec précaution. L'utilisation d'IPP, corticoïde et ATB peut être due à une dégradation de l'état général nécessitant l'introduction de ces thérapeutiques et justifiant d'un arrêt potentiel de la thérapie anticancéreuse.

4.2 Observance thérapeutique

L'observance thérapeutique a été évalué à l'aide du questionnaire Girerd. Ce dernier est composé de 6 questions. Chaque réponse négative apporte un point : un score égal à 6 est synonyme de bonne observance (68). Les patients âgés de moins de 70 ans présentent une moins bonne observance. D'une part, un faible nombre de patients ont répondu au questionnaire. D'autre part, l'hypothèse que les personnes plus âgées auraient tendance à accepter plus facilement l'ajout d'un nouveau traitement chronique est plausible.

Concernant l'observance à 1 mois, près de la moitié des patients (49%) sont faiblement observants. A 3 mois, la majorité des patients inclus (56%) ont une bonne observance. Aucun patient n'a perdu en degré d'observance : les patients observants à 1 mois le sont restés à 3 mois et seulement 1 patient a amélioré son observance à 3 mois. Aucune amélioration significative de l'adhésion médicamenteuse n'a été observé à l'issu des rendez-vous téléphoniques réalisés au premier mois et troisième mois de l'instauration de la thérapie.

De nombreuses études soulignent tout de même l'importance d'un suivi réalisé par le pharmacien permettant l'amélioration de l'observance. C'est le cas du parcours de soins Oncoral proposé par les Hospices Civils de Lyon. Une augmentation du score d'observance a été constatée entre le premier et le troisième entretien pharmaceutique à l'aide du test de Morisky constitué de 8 questions : ce score est passé de 6,7 à 7,2 (79). De plus, une étude multicentrique incluant 48 patients traités par capécitabine a été réalisé afin d'évaluer l'impact d'un programme d'intervention pharmaceutique sur l'observance des patients. Une amélioration de l'adhésion thérapeutique est constatée chez les patients ayant bénéficié du suivi pharmaceutique (97,9% vs 90,5% dans le groupe témoin) (34).

➤ Biais lors de l'évaluation de l'observance

Il existe plusieurs biais dans la réalisation du test d'adhérence. Tout d'abord, 47 patients ont réalisé ce test à l'issu du premier mois. Compte tenu d'un nombre important d'arrêts, seulement 25 patients ont pu le réaliser à trois mois : le taux d'évaluation de l'observance est passé de 78% à 42% des patients. Nous pouvons donc nous demander la pertinence de la réalisation de ce test dans un contexte de suivi du patient.

De plus, les patients polymédiqués peuvent être jugés à tort faiblement observants avec le test de Girerd utilisé dans notre étude. En effet, le dernier item de ce questionnaire étant « pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? », les patients polymédiqués ont répondu oui dans 42% des cas.

Le questionnaire de Girerd est recommandé par la SFPO et validé par l'assurance maladie. Cependant, il s'agit d'une méthode indirecte, simple, peu coûteuse mais subjective et peu sensible. Ce questionnaire est de type déclaratif et se base uniquement sur un interrogatoire du patient. La prise ou non du médicament n'est donc pas réellement évaluée et une surestimation de l'observance peut donc en découler.

Les méthodes directes considérées comme plus objectives, représentent un coût important et ne sont pas réalisables pour l'instant en routine.

L'avancée des nouvelles technologies va permettre dans le futur d'améliorer le suivi de l'observance de façon directe : saisie d'une prise via une application numérique, pilulier connecté (36,80) ... La réalisation d'autres techniques indirectes comme le décompte des comprimés restants peut représenter à l'heure actuelle une alternative plus précise que le questionnaire. Cette méthode n'est utilisée actuellement que dans les essais cliniques car très chronophage et nécessitant de la disponibilité en personnel.

4.3 Tolérance du traitement

Dans notre étude, les patientes de sexe féminin avec un cancer du sein (15 femmes soit 25% de l'effectif total des patients traités par thérapies orales dans notre étude, et 17% de l'effectif total des patients) semblent plus à risque de développer une toxicité. Le nombre total de patients de sexe féminin est de 36 et ne représente que 40% de l'effectif. L'absence de biais dans le sexe ratio est un argument qui vise à renforcer ce résultat. Dans notre étude, l'immunothérapie semble mieux tolérée que les thérapies orales anticancéreuses, l'absence d'indication dans les cancers féminins et la faible proportion de patientes atteintes de cancers bronchiques et ORL permettent notamment de l'expliquer.

Les molécules prescrites dans cette indication telles que capécitabine, évérolimus et palbociclib ont un profil de tolérance bien connu et sont responsables de toxicités précoces (dès le 1^{er} mois de traitement) qui sont, pour certaines, inévitables (notamment la neutropénie pour le palbociclib, et la mucite / perte de poids pour l'évérolimus, diarrhée / syndrome mains-pieds pour la capécitabine).

Certaines études relèvent des différences de toxicité en fonction du sexe. Oliver Schmetzer et al. ont mis en avant une augmentation de la toxicité des chimiothérapies chez les femmes par rapport aux hommes. Des paramètres pharmacocinétiques différents ou encore l'expression de certains gènes selon le sexe peuvent être à l'origine de cette toxicité accrue (81). Une analyse rétrospective a été menée par Valerie Cristina et al. chez des patients atteints de cancer colorectal afin d'évaluer l'incidence et la gravité des effets toxiques en fonction du sexe. Ces derniers ont reçu du fluorouracile plus ou moins associé à de l'irinotécan. Les patientes de sexe féminin présentent un risque accru d'effets indésirables. Ces différences peuvent être également d'origine pharmacocinétiques et ou pharmacodynamiques (82).

L'utilisation d'une thérapie orale est associée significativement à plus d'arrêt précoce et de toxicité que les patients sous immunothérapie. Seulement 42% des patients sous thérapies orales ont poursuivi leur traitement au-delà des 3 mois.

De plus, dans notre étude, un OMS supérieur ou égale à 1 est associé significativement à une augmentation de la toxicité et des arrêts de traitement. L'indice de performance OMS est un élément clé lors de la prise en charge thérapeutique. Il définit l'aptitude d'un patient à réaliser des activités de la vie quotidienne. Il s'agit d'un des éléments les plus importants dans l'évaluation du pronostic et est à prendre en compte lors du choix du traitement. Un indice OMS élevé peut également être associé à une moins bonne tolérance des traitements (83). L'instauration d'une thérapie anticancéreuse à partir de la 3^{ème} ligne est ressorti comme facteur de risque d'arrêt précoce du traitement : 41,7% des thérapies orales ont été initiées à la troisième ou quatrième ligne et seulement un patient était sous immunothérapie. Cependant, les patients adressés à la pharmacie pour une consultation et un suivi sont souvent plus fragiles. Des patients susceptibles d'avoir une meilleure tolérance au traitement (notamment aux thérapies orales) n'ont potentiellement pas bénéficié d'entretien et ne sont donc pas comptabilisés ici dans notre étude.

Au vu de ces résultats, nous constatons que le traitement n'a pas été vécu optimalement chez les patients recevant majoritairement une chimiothérapie orale. L'évaluation de l'état général des patients est à prendre en compte lors de l'instauration des thérapies anticancéreuses et peut impacter directement la tolérance aux traitements.

4.4 Place du pharmacien

4.4.1 Appels entrants

A l'issue de la consultation, les patients peuvent être amenés à recontacter l'équipe soignante et notamment l'équipe pharmaceutique. En effet, plus d'un quart des patients (28%) ont sollicité le pharmacien par téléphone. 68% des appels entrants proviennent de patients sous chimiothérapie orale. La toxicité est le motif principal des appels entrants (64%). Le pharmacien présente un rôle indispensable afin de prévenir et gérer la toxicité engendrée par les thérapies anticancéreuses. Ils permettent d'évaluer leur sévérité et alerter, si nécessaire, les professionnels de santé afin de les prendre en charge sans délai. De plus, 20 patients ont présenté des interrogations concernant leur thérapie anticancéreuse, les co-médicaments associés ainsi que la phytothérapie.

4.4.2 Le suivi pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique lors de l'initiation d'une thérapie orale anticancéreuse ou d'une immunothérapie apparaît comme un élément clé dans la prise en charge thérapeutique. Cette dernière est réalisée dans la mesure du possible à l'ensemble des patients. En moyenne, 65% des patients initiant une thérapie orale à l'ICAP sont vu tous les mois. Par la suite, les coordonnées de la pharmacie sont remises au patient pour qu'il puisse nous contacter si nécessaire ou s'il le souhaite, rencontrer de nouveau un pharmacien (nouveau plan de prise, discuter des modalités de prise ou de l'ajout d'un nouveau traitement, d'un problème de tolérance ...). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de suivi pro-actif au long cours réalisé systématiquement par l'équipe de pharmacie pour les patients traités par thérapies orales, en l'absence de demande médicale ou d'une demande particulière du patient. Les patients sous immunothérapies bénéficient tout de même d'un suivi plus rapproché : ils sont, pour la plupart, contactés au bout d'une semaine afin de s'assurer de la bonne tolérance du traitement. Cela représente ainsi un biais dans la fréquence du suivi pharmaceutique selon les thérapeutiques.

Almudena Ribed et al. ont mis en place un suivi pharmaceutique sur 6 mois avec trois entretiens. L'intervention pharmaceutique a permis l'amélioration de la compréhension du traitement par les patients et la gestion des effets indésirables à domicile. Une augmentation de 20% de l'observance thérapeutique au 6^{ème} mois de traitement a été retrouvée pour les patients bénéficiant de ce suivi ($p < 0,001$) (84). Eldeib HK et al. ont montré une amélioration de la

tolérance de la capécitabine des patients ayant bénéficié d'un suivi téléphonique hebdomadaire par le pharmacien (37).

Il n'existe actuellement, que très peu d'étude sur les consultations et suivi pharmaceutique de patient initiant une immunothérapie. Olivia G et al. ont souhaité évaluer la mise en œuvre de consultations pharmaceutiques ainsi que d'un suivi téléphonique des patients sous immunothérapie. 53,8% des effets indésirables de grade 1 et 2 ont été détecté par les pharmaciens et une réduction du taux d'évènements indésirables graves a été constatés (55).

Les patients doivent bénéficier d'un suivi. Ce dernier peut être réalisé par le médecin, le pharmacien hospitalier et/ou l'IDE. Le décret concernant les IDE exerçant en pratiques avancées (IPA) publié le 18 juillet 2018, a permis de définir et d'agrandir leur champ de compétences. Elles peuvent désormais prendre en charge le patient en menant une consultation afin de l'examiner et réaliser les renouvellements de prescription (85).

Dans cette étude, le suivi des patients ne s'est pas fait à échéance régulière mais seulement à 1 mois et 3 mois. Le faible degré d'observance retrouvé dans notre étude et cette absence de suivi rapproché nécessiterait la réalisation d'un suivi téléphonique tous les 15 jours au domicile du patient par le pharmacien. Il serait donc nécessaire de faire une étude avec une cohorte plus importante et randomiser les patients en deux groupes : un groupe bénéficiant d'une consultation pharmaceutique à l'initiation de la thérapie anticancéreuse ainsi que d'un suivi téléphonique tous les 15 jours (groupe interventionnel) et un groupe ne réalisant que l'entretien pharmaceutique (groupe contrôle).

Au vu des différents éléments cités ci-dessus, le pharmacien doit s'intégrer dans l'organisation institutionnelle du suivi des patients. Dans un contexte de ressources humaines limitées, le nombre de patients pouvant être accompagné peut-être restreint. Il est donc nécessaire de prioriser et cibler les patients qui auraient un réel intérêt à bénéficier d'un suivi plus rapproché. Comme énoncé précédemment, les patients sous thérapies orales présentent davantage de toxicité, d'arrêt précoces et contactent plus régulièrement la pharmacie. Ces derniers pourraient bénéficier de trois mois de suivi pharmaceutique rapproché (par exemple un appel téléphonique tous les 15 jours) après l'initiation d'un nouveau traitement, pour identifier les problèmes de non-observance, améliorer la gestion des effets indésirables et le risque de iatrogénie médicamenteuse, et répondre aux différentes interrogations du patient. A contrario, notre travail semble montrer que l'immunothérapie est un traitement globalement mieux toléré, avec peu de modification du schéma posologique pendant le traitement (pas d'adaptation

posologique, juste arrêt ou décalage), peu d'appels entrants de la part des patients traités et aucun problème d'observance. L'intérêt de l'implication du pharmacien à la primo-consultation de l'immunothérapie demeure cependant pour l'analyse des traitements concomitants et la sensibilisation du patient aux spécificités de cette thérapie anticancéreuse.

➤ **Mise en place des nouvelles technologies pour l'aide au suivi des patients**

Face à cette problématique, l'utilisation des dispositifs e-santé pour le télésuivi des patients émerge. Le 27 juillet 2018, l'Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP) a publié un guide pour le télésuivi des patients sous anticancéreux oraux (86). L'utilisation de nouvelles technologies pourrait améliorer la qualité des soins, la sécurité du patient et ainsi diminuer les nombreux déplacements des patients à l'hôpital. Nous retrouvons notamment des plateformes web, des piluliers connectés et des applications mobiles. Il s'agit par exemple de l'Appli chimio de l'Institut Curie à Paris, le dispositif Thess « Therapy Smart Solution », CAPRI par le centre Gustave Roussy à Paris et Moovcare par le centre Jean Bernard au Mans.

Appli chimio est une application sur smartphone permettant le déclenchement d'alertes suite au signalement d'effets secondaires par le patient.

Le dispositif THESS est un dispositif de délivrance e-connecté couplé à une application numérique de suivi personnalisé des patients, en cours d'élaboration par l'ICAP partenariat avec l'Institut Paoli Calmettes à Marseille. Il s'agit d'un pilulier électronique connecté à une application de disease management. Il permet de sécuriser la délivrance des thérapies orales tout en adaptant le traitement à distance et en évaluant l'observance. Ce projet est toujours en cours de développement.

Moovcare est un dispositif médical permettant d'alerter les professionnels de santé via la remontée des PRO (patient reported outcomes) c'est-à-dire des paramètres cliniques renseignés par le patient. Il s'agit de surveiller les symptômes de la maladie et non pas une détection des effets indésirables des thérapeutiques. A l'heure actuelle, ce système peut s'appliquer à l'ensemble des patients atteints d'un cancer bronchique. Plusieurs études ont souhaité évaluer l'efficacité de ce dispositif (87). Une étude de phase 3 multicentrique randomisée de 133 patients a permis de démontrer une amélioration de la survie médiane lors de l'utilisation de cette application : elle était de 19 mois pour le bras expérimental et 12 mois pour le suivi habituel. La qualité de vie a également été améliorée et le nombre d'imagerie réalisé divisé par deux (88).

CAPRI, développé par le centre Gustave Roussy, est un outil permettant au patient un accès à un portail internet pour contacter une infirmière coordinatrice, recevoir des informations sur leur traitement et effets secondaires, avec une mise à disposition de planning de rendez-vous. Ce dispositif permet l'enregistrement et le stockage d'informations médicales (87). Un essai de phase III randomisé monocentrique a été menée sur une cohorte de patients initiant une thérapie orale afin de comparer une intervention associant une application mobile et des infirmières pivots versus un suivi standard. 609 patients ont été inclus. : Capri a amélioré l'intensité de la dose relative (93,4% vs 89,4%, $p = 0,04$), le nombre (15,1% vs 22% ($p = 0,04$)) et la durée d'hospitalisation (2,82 jours vs 4,44 jours, $p = 0,02$) mais également les toxicités de grade ≥ 3 (27,6% vs 36,9%, $p = 0,02$) (89).

D'autres dispositifs non cités précédemment ont été développés. Nous retrouvons notamment LMCoach pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique sous thérapie orale, Serious game chimioOrale du CH de l'Europe, myCLB, centre Léon Bérard à Lyon pour les patients traités par une chimiothérapie orale et Mémo Rein, une application de suivi pour les patients sous thérapies orales dans le cancer du rein métastatique.

L'utilisation des nouvelles technologies a pour objectif de promouvoir l'autonomisation du patient et d'améliorer l'observance au traitement. Cependant, elles ne se suffisent pas à elles-mêmes. Elles sont complémentaires d'une prise en charge classique avec, notamment, la réalisation d'une primo-consultation avec l'oncologue, l'infirmière et l'équipe pharmaceutique. Une coordination de l'ensemble des acteurs est indispensable afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Conclusion

L'augmentation des traitements pris par voie orale modifie la prise en charge thérapeutique du patient. L'hôpital a moins la main sur la prise en charge par rapport aux traitements intraveineux : la dispensation s'effectue majoritairement en ville, le patient devient acteur de son traitement en s'administrant lui-même le médicament et en surveillant ses symptômes au domicile. La question de la nécessité d'un suivi se pose donc d'autant plus que le traitement oncologique est pris par voie orale. Si la voie orale apporte de nombreux avantages et un certain confort, elle présente également de nombreux inconvénients comme la nécessité d'être observant à son traitement et vigilant à tout moment sur l'apparition d'éventuels effets secondaires.

L'immunothérapie, thérapie anticancéreuse relativement récente, en plein essor, non dénuée de toxicité et responsable d'effets indésirables potentiellement sévères, semble générer moins d'évènements indésirables dans les 3 mois de l'initiation dans notre étude par rapport aux thérapies orales (mois d'appels entrants, moins d'effets indésirables, moins d'arrêt de traitement).

Il faut cependant rester prudent avec ces résultats car l'immunothérapie est utilisée actuellement dans les 1ères lignes de traitement et chez des patients en plutôt bon état général, ce qui n'est pas forcément le cas avec les thérapies orales. C'est pourquoi il est ressorti dans notre étude que les patients en mauvais état général, traités à partir de la 3^{ème} ligne et traités par thérapie orale ont significativement plus de chance d'arrêter précocement le traitement. Dans notre travail, l'utilisation concomitante d'antibiotique, corticoïdes et/ou IPP est corrélée avec un arrêt précoce du traitement, quel que soit la nature de la thérapie anticancéreuse : un argument en faveur d'une nécessaire implication pharmaceutique, au moins à l'initiation de la thérapie pour faire le point sur les traitements personnels et sensibiliser le patient.

Tous les patients peuvent bénéficier d'un suivi pharmaceutique. Cependant, au regard du rapport bénéfice patient/implication temps pharmacien, il semblerait que l'ensemble de ces thérapies ne nécessitent pas le même type d'accompagnement. A l'heure où les effectifs pharmaceutiques ne sont pas extensibles et où il faut donc prioriser les patients, l'objectif de notre étude était de réaliser un état des lieux des conditions de traitement par trois types de thérapies anticancéreuses différentes dans les 3 mois de leur initiation pour pointer les situations thérapeutiques les plus disposées à un suivi pharmaceutique efficient.

L'implication du pharmacien dans le suivi des traitements anticancéreux oraux apparaît particulièrement pertinent pour aider les patients à appréhender la thérapie, mieux gérer les effets indésirables, lutter contre la iatrogénie médicamenteuse et sensibiliser à l'observance thérapeutique. Les résultats de ce travail nécessitent d'être vérifiés en prospectif sur une population de patients plus importante, avec cette fois-ci un suivi pharmaceutique pro-actif (avec recueil des interventions pharmaceutiques) pour avoir matière à comparaison et concrétiser les réels impacts du pharmacien dans le suivi au long cours de ces différentes thérapies anticancéreuses.

Les nouvelles technologies au service du suivi des patients (applications numériques, téléconsultation...) actuellement en plein essor, appuyées par la réforme Ma Santé 2022, sont les futurs outils du suivi patient de demain, incroyablement facilitants pour le patient et les professionnels de santé et une alternative au suivi téléphonique qui peut avoir ses limites.

Références bibliographiques

1. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. [cité 31 janv 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. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
3. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
4. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 : État des lieux et enjeux [Internet]. [cité 3 févr 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>
5. Belorgey C, Finzi J, Negellen S, Riquier T, Dahan M. Institut National du Cancer. Développement des anticancéreux oraux / Projections à court, moyen et long termes. :40.
6. Chimiothérapie - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
7. Thérapies moléculaires ciblées [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/emc/51-s2.0-S1634693919863925>
8. Thérapies ciblées - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees/>
9. Différents types d'hormonothérapie - Hormonothérapie [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Differents-types-d-hormonotherapie>
10. Hormonothérapie - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Hormonotherapie#toc-types-d-hormonotherapie>
11. Effets secondaires de l'hormonothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/side-effects-of-hormonal-therapy/?region=on>
12. Immunothérapie des cancers- ClinicalKey [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/emc/51-s2.0-S1634693918863931>

13. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
14. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
15. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur (JORF n°0292 du 16 décembre 2016).
16. La pharmacie clinique : État des lieux et perspectives d'une discipline en développement [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf>
17. Article R4235-48. Code de la santé publique.
18. Our History | Oncology Pharmacy Practitioners | ISOPP [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.isopp.org/about-isopp/history>
19. Objectifs et Partenaires [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/objectifs-et-partenaires/>
20. European Society of Oncology Pharmacy [Internet]. ECCO Website. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ecco-org.eu/Vienna2015/Event-Overview/Societies/European-Society-of-Oncology-Pharmacy>
21. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie (JORF n°0107 du 6 mai 2012) [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000025804253
22. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (JORF n°0167 du 22 juillet 2009). 2009-879 juill 21, 2009.
23. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux (JORF n°0147 du 27 juin 2013).
24. Entretien Pharmaceutique [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-pharmaceutique/>
25. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
26. Recommandations S.F.P.O. sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-SFPO-Consultations-Pharmaceutiques-V1-1.pdf>

27. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025#ther-oraales>
28. Observance en pratique médicale et courante- ClinicalKey [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/emc/51-s2.0-S1634693913497077>
29. Sabaté E, World Health Organization, éditeurs. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
30. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein- ClinicalKey [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/journal/1-s2.0-S0007455115302083?scrollTo=%23hl0000564>
31. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: An emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 1 mars 2011;66(2):85-96.
32. Bourmaud A, Henin E, Tinquaut F, Regnier V, Hamant C, Colomban O, et al. Adherence to oral anticancer chemotherapy: What influences patients' over or non-adherence? Analysis of the OCTO study through quantitative–qualitative methods. *BMC Res Notes*. 4 juill 2015;8(1):291.
33. Wang Y, Zhang P, Han Y, Nelson RS, McLeod HL, Tao K, et al. Adherence to Adjuvant Imatinib Therapy in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor in Clinical Practice: A Cross-Sectional Study. *Chemotherapy*. 17 janv 2020;1-8.
34. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey U, Schwindt P, Ko Y, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 1 juill 2011;19(7):1009-18.
35. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, et al. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *J Clin Oncol*. 22 juin 2020;38(24):2762-72.
36. Zaïbet S, Vauchier C, Khoudour N, Roulleaux Dugage M, Korb-Savoldelli V, Alexandre J, et al. Enjeux et écueils des thérapies ciblées orales en pratique clinique quotidienne : 5e journée de pharmacologie des anti-tumoraux. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2018;105(11):1102-9.
37. Eldeib HK, Abbassi MM, Hussein MM, Salem SE, Sabry NA. The Effect of Telephone-Based Follow-Up on Adherence, Efficacy, and Toxicity of Oral Capecitabine-Based Chemotherapy. *Telemed E-Health*. 26 juill 2018;25(6):462-70.
38. Patel H, Gurumurthy P. Improving medication safety in oncology care: impact of clinical pharmacy interventions on optimizing patient safety. *Int J Clin Pharm*. 1 août 2019;41(4):981-92.
39. La iatrogénie chez le sujet âgé [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rencontre_regional_ces_-_groupe_ahnac_polyclinique_de_riaumont_iatrogenie.pdf

40. Bertsch NS, Bindler RJ, Wilson PL, Kim AP, Ward B. Medication Therapy Management for Patients Receiving Oral Chemotherapy Agents at a Community Oncology Center: A Pilot Study. *Hosp Pharm.* oct 2016;51(9):721-9.
41. Hoemme A, Barth H, Haschke M, Krähenbühl S, Strasser F, Lehner C, et al. Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):763-74.
42. Rogala BG, Charpentier MM, Nguyen MK, Landolf KM, Hamad L, Gaertner KM. Oral Anticancer Therapy: Management of Drug Interactions. *J Oncol Pract.* 1 févr 2019;15(2):81-90.
43. Klümpen H-J, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 1 juin 2011;37(4):251-60.
44. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer.* 28 sept 2010;103(7):947-53.
45. Leveque D, Delpuech A, Gourieux B. New Anticancer Agents: Role of Clinical Pharmacy Services. *ANTICANCER Res.* 4 janv 2014;34(4):1573-8.
46. Budha NR, Frymoyer AR, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):203-13.
47. Tan A, Gibbon D, Stein M, Lindquist D, Edenfield W, Martin J, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2013;71(6):1635-43.
48. Sedano MN, Teller JMC, Muñoz CG, Redondo DF, Aix SP, Orenga MM, et al. Clinical impact of gastric acid suppressing medication on the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer patients. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2018;23(3):647-53.
49. Médecines alternatives et complémentaires - hopital.fr - Fédération Hospitalière de France [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prises-en-charge/Medecines-alternatives-et-complementaires>
50. Davis EL, Oh B, Butow PN, Mullan BA, Clarke S. Cancer patient disclosure and patient-doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review. *The Oncologist.* 2012;17(11):1475-81.
51. Ge J, Tan B-X, Chen Y, Yang L, Peng X-C, Li H-Z, et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J Mol Med Berl Ger.* juin 2011;89(6):595-602.
52. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>

53. Ruder AD, Smith DL, Madsen MT, Kass FH. Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. déc 2011;17(4):425-32.
54. News PP. Immunotherapy Toxicities: Early Recognition and Management [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.pharmacypracticenews.com/Review-Articles/Article/09-19/Immunotherapy-Toxicities-Early-Recognition-and-Management/55937?sub=682FAB49165C4861653AFC289F94952D0D27C278990F8552C28FC2CFFF4FC4E&enl=true&dgid=--DGID--&utm_source=enl&utm_content=4&utm_campaign=20190919&utm_medium=title?ses=ogst
55. Fahey OG, Dow EN, Piccolo JK, Leal TA. CLO19-031: Immune Checkpoint Inhibitors: Optimization of Pharmacy Services in Toxicity Management. *J Natl Compr Canc Netw*. 8 mars 2019;17(3.5):CLO19-031.
56. Oncoral, programme de suivi pluridisciplinaire des patients ambulatoires sous anticancéreux oraux - Groupement hospitalier Sud – Hospices Civils de Lyon [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://espacecancer.sante-ra.fr/espace-info/Pages/11-2016/005-projet-oncoral-11-2016.aspx>
57. Laugueux A, Legendre P, Fetique L, Bellay R, Menard P, Harry M, et al. Consultations pharmaceutiques chez des patients traités par chimiothérapie orale. *J Pharm Clin*. 1 sept 2016;35(3):140-5.
58. Lamy V, Rey C, Franchon E, Laramas M, Charlety D, Rebischung C, et al. Quelles attentes des patients souffrant de cancers en hôpital de jour en termes d'information sur leur traitement ? *Pharm Hosp*. 1 déc 2010;45(4):183-90.
59. McKee M, Frei B, Garcia A, Fike D, Soefje S. Impact of clinical pharmacy services on patients in an outpatient chemotherapy academic clinic. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 30 nov 2011;17(4):387-94.
60. Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2017;23(4):243-8.
61. Kripalani S, Jackson AT, Schnipper JL, Coleman EA. Promoting effective transitions of care at hospital discharge: A review of key issues for hospitalists. *J Hosp Med*. 1 sept 2007;2(5):314-23.
62. Karapinar F, van den Bemt PMLA, Zoer J, Nijpels G, Borgsteede SD. Informational needs of general practitioners regarding discharge medication: content, timing and pharmacotherapeutic advices. *Pharm World Sci*. avr 2010;32(2):172-8.
63. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
64. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 65 (JORF n°0022 du 27 janvier 2016). 2016-41.

65. Les Communautés professionnelles territoriales de santé - CPTS | Agence régionale de santé Centre-Val de Loire [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/les-communautés-professionnelles-territoriales-de-santé-cpts>
66. Des communautés professionnelles de santé pour mieux organiser les soins de proximité [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.paca.ars.sante.fr/cpts>
67. Avis n°2017.0082/AC/SA3P du 4 octobre 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux supports d'accompagnement des patients âgés polymédiqués par les pharmaciens d'officine - le bilan de médication, convention entre l'UNCAM et les syndicats d'officinaux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2797383/fr/avis-n2017-0082/ac/sa3p-du-4-octobre-2017-du-college-de-la-haute-autorite-de-santé-relatif-aux-supports-d'accompagnement-des-patients-ages-polymediques-par-les-pharmaciens-d'officine-le-bilan-de-medication-convention-entre-l-uncam-et-les-syndicats-d'officinaux
68. Questionnaire d'évaluation de l'observance_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5396/document/questionnaire-evaluation-observance_assurance-maladie.pdf
69. DROP-SFPO-2016 : Impact du programme DROP (Drug Related problems in Oncology Practice - Problèmes liés aux médicaments en pratique oncologique) d'interventions pharmaceutiques ville/hôpital de la Société Française de Pharmacie Oncologique versus prise en charge habituelle, sur les problèmes médicamenteux (Drug Related Problems DRP) liés aux anticancéreux oraux chez les patients ambulatoires présentant des facteurs de risques. [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <http://essais-oncologie.ap-hm.fr/essais-oncologie/Pages/frmDetailEssaiClinique.aspx?TitreAbrege=DROP-SFPO-2016>
70. Leeuwen RWF van, Jansman FGA, Bemt PMLA van den, Man F de, Piran F, Vincenten I, et al. Drug–drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol*. 1 mai 2015;26(5):992-7.
71. 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*. 19 mars 2013;108(5):1071-8.
72. Kuo SZ, Haftek M, Lai JC. Factors associated with medication non-adherence in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci*. févr 2017;62(2):543-9.
73. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. juin 2018;29(6):1437-44.
74. Yuan L, Zhang S, Li H, Yang F, Mushtaq N, Ullah S, et al. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 1 déc 2018;108:184-93.

75. Concomitant medications during immune checkpoint blockage in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario- ClinicalKey [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/journal/1-s2.0-S1040842819301428?scrollTo=%23refInSituib0030>
76. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Scala AD, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 1 avr 2020;31(4):525-31.
77. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et cancers : une association à risques ?- ClinicalKey [Internet]. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/journal/1-s2.0-S0007455120300606?scrollTo=%23hl0000247>
78. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 août 2018;36(28):2872-8.
79. Descotes G, Caffin A, Ranchon F, Bernard D, Neugnot C, Vantard N, et al. Parcours de soins Oncoral : Amélioration de l'observance et de la satisfaction des patients traités par anticancéreux oraux. Communication affichée. Communication affichée. Xèmes Journées Nationales SFPO.; 2015.
80. Chevrier R, Praagh IV, Chollet P, Laurent A, Gaume N, Thivat E. Assessment of compliance with oral oncology therapies: results of a pilot study. *J Pharm Clin*. 1 juin 2011;30(2):83-93.
81. Schmetzer O, Flörcken A. Sex differences in the drug therapy for oncologic diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(214):411-42.
82. Cristina V, Mahachie J, Mauer M, Buclin T, Van Cutsem E, Roth A, et al. Association of Patient Sex With Chemotherapy-Related Toxic Effects. *JAMA Oncol*. juill 2018;4(7):1003-6.
83. West H (Jack), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 1 oct 2015;1(7):998-998.
84. 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*. 1 avr 2016;38(2):280-8.
85. Fléchon A, Villeminey C, Despiiau F, Bertrand C, Lecarpentier E, Joly F. Sécurisation des parcours des patients sous traitement anti-tumoraux oraux : recommandations pour une meilleure organisation des services et gestion des appels entrants. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2019;106(6):514-26.
86. L'Anap définit de bonnes pratiques de télésuivi des patients sous anticancéreux oraux [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ticsante.com/story/4181/l-anap-definit-de-bonnes-pratiques-de-telesuivi-des-patients-sous-anticancereux-oraux.html>

87. Dispositifs e-santé pour le télésuivi des patients sous anticancéreux oraux Bonnes pratiques, préconisations [Internet]. 2018 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.anap.fr>
88. Denis F. Suivi et survie des patients atteints de cancer du poumon par *web-application*. médecine/sciences. juin 2018;34(6-7):590-4.
89. 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. J Clin Oncol. 20 mai 2020;38(15_suppl):2000-2000.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

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.