



HAL
open science

Étude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie

Laura Malifarge

► **To cite this version:**

Laura Malifarge. Étude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02988316

HAL Id: dumas-02988316

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02988316>

Submitted on 4 Nov 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.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°112

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE

Tenant lieu de THESE pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2020 par

MALIFARGE Laura, Chloé

Née le 02 juin 1993 à Bruges (33)

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'IMPACT DE LA
CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS
CLINIQUES EN ONCOLOGIE**

Directrice de Thèse

Madame le Docteur Barbara LORTAL

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET Président
Madame le Docteur Barbara LORTAL Jury
Monsieur le Professeur Antoine ITALIANO Jury
Monsieur le Docteur Florent PUISSET Jury
Monsieur le Docteur Benjamin SOURISSEAU Jury

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Au Professeur Nicolas Sevenet, merci pour vos enseignements durant mes études de pharmacie à Bordeaux et pour vos encouragements lors de l'année du concours de l'internat. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Docteur Barbara Lortal, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et particulièrement merci pour le temps que tu as passé à la relecture de ce travail. Merci pour ton encadrement, tes conseils et surtout la confiance que tu m'as accordée. Je suis heureuse et fière d'intégrer ton équipe pharmaceutique au sein de l'Institut Bergonié.

Au Professeur Antoine Italiano et votre équipe de l'Unité des Essais de Phase Précoce, merci pour votre collaboration et votre aide dans la réalisation de ce projet. Merci de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury.

Au Docteur Florent Puisset, merci pour le temps que vous consacrerez à la lecture de ce travail. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

Au Docteur Benjamin Sourisseau, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'espère que ce travail répondra à tes attentes pour la réalisation de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques.

Aux pharmaciens et médecins,

A tous les pharmaciens que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat, merci aux équipes pharmaceutiques de l'Institut Bergonié, du CHU de Bordeaux, du CH de la Côte Basque, du CH de Cadillac et de la MSP Bagatelle. Merci pour vos enseignements et vos précieux conseils.

Aux internes en médecine et médecins avec qui j'ai pu travailler ces dernières années, merci pour votre collaboration pour l'amélioration de la prise en charge de nos patients à l'hôpital.

Aux pharmaciens d'officine, merci pour votre disponibilité et votre aide dans la réalisation des conciliations médicamenteuses.

A ma famille,

A ma sœur, Nana, merci pour la motivation que tu m'as apportée pour la rédaction de cette thèse et surtout pour tous tes encouragements pendant ces années d'étude, d'abord de loin, et maintenant de près. Tu n'imagines pas à quel point tes petites attentions m'ont fait du bien. J'ai de la chance de t'avoir dans ma vie.

A mes parents, Papa, Maman, merci pour votre soutien sans faille pendant ces 9 longues années, pas toujours faciles. Deux concours et quelques partiels, ça laisse des traces, mais vous avez toujours été là pour prendre soin de moi. Pour tous les cappuccinos, les supports Excel, les relectures et tout le reste, je ne vous remercierai jamais assez.

A mes grands-parents, Pipa et Moune, Pompom et Tato, merci d'être présents à mes côtés aujourd'hui. Je suis heureuse de vous avoir près de moi pour ce moment spécial qui signe la fin de mes études, ça n'aurait pas été pareil sans vous. Je vous aime profondément.

A mon beau-frère, Vincent, désolée de t'avoir accaparé ma sœur à de nombreuses reprises, mais surtout merci pour ta compréhension et ta patience durant les exposés interminables des péripéties de ma vie.

A mes amis,

A Marie, d'abord merci d'avoir été là durant toutes ces années depuis 2013 où tout a commencé. Merci d'avoir pris soin de moi, de m'avoir écouté souvent, consolé parfois. Et surtout merci pour tous ces moments passés ensemble, que je ne peux pas compter tellement il y en a. J'espère que tu resteras toujours près de moi d'une façon ou d'une autre.

A Maïlys, merci d'être toi, tout simplement. Merci pour toutes ces soirées déjà passées et pour celles à venir. Tu as mis des paillettes dans ma vie, il me tarde de voir la suite !

A Elise, Boudi, Sandra et Rémi, merci pour votre bonne humeur et votre pointe de folie, ces années de pharmacie n'auraient pas été pareilles sans vous.

A Maëlys, merci de m'avoir fait découvrir les joies des études de pharmacie. Tu es partie si loin, mais j'espère qu'on se rejoindra bientôt à l'autre bout du monde pour de nouvelles aventures.

A Pauline, Marina, Marie, Sophie, Nanoo, Gaël, Clément, Guillaume, merci tout simplement de m'avoir supporté pendant toutes ces années.

A tous les pharmas de France, merci Nonow, Fanny, Toto, Marjo, Valton et tous ceux que j'ai pu rencontrer lors des RP, des galas et des WEP. Je suis heureuse d'avoir croisé votre chemin, mes années de pharmacie resteront parmi les plus belles de ma vie grâce à vous.

A mes colocataires de l'Internat de Bayonne, particulièrement Gaël, Ines et Cyrielle. Merci pour les virées en Espagne, la plage, le ski, les tapas, les brunchs, les bières à l'internat, les soirées Tarot, les soirées Kaamelott, les soirées Jean Bart'... et tout le reste. Ce semestre était tout simplement parfait grâce à vous.

A mes co-internes, Maïté, Aasfa, Chloé, Emilie, Nicolas et tous les autres, merci d'avoir rendu ces 4 années d'internat encore plus belles.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES TABLEAUX	12
TABLE DES ANNEXES	13
ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 – ONCOLOGIE ET RECHERCHE CLINIQUE	19
I. EPIDEMIOLOGIE ET ACTIVITES EN ONCOLOGIE.....	19
1. Epidémiologie des cancers.....	19
1.1 Données internationales.....	19
1.2 Données en France métropolitaine	20
1.2.1 Incidence et prévalence	20
1.2.2 Mortalité et survie à 5 ans	20
1.3 Facteurs de risque de cancer	22
2. Activités en oncologie	22
2.1 Etat des lieux	22
2.2 Nouveaux défis en oncologie.....	23
2.2.1 Plateformes de génétique moléculaire	23
2.2.2 Oncogénétique	24
2.2.3 Recherche clinique	24
II. RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE	25
1. Définition.....	25
2. Phases des essais cliniques	27
2.1 Essais de phase 0.....	27
2.2 Essais de phase précoce	27
2.2.1 Essais de phase I	27
2.2.2 Essais de phase II	27

2.3	<i>Essais de phase III</i>	28
2.4	<i>Essais de phase IV</i>	29
2.5	<i>Essais « basket » et essais « umbrella »</i>	29
3.	Etat des lieux des essais cliniques.....	31
3.1	<i>Données internationales</i>	31
3.2	<i>Données en France</i>	31
3.3	<i>Enjeux actuels</i>	33
III.	RÔLES DU PHARMACIEN DANS LES ESSAIS CLINIQUES	35
1.	Différents acteurs de la recherche clinique.....	35
1.1	<i>Promoteur</i>	35
1.2	<i>Investigateur</i>	35
1.3	<i>Attaché de recherche clinique</i>	36
1.4	<i>Infirmier de recherche clinique</i>	36
1.5	<i>Pharmacien hospitalier</i>	36
2.	Rôles du pharmacien dans les essais cliniques	36
2.1	<i>Pré-sélection</i>	37
2.2	<i>Mise en place</i>	38
2.3	<i>Réception et stockage</i>	38
2.4	<i>Validation et dispensation</i>	38
2.5	<i>Préparation</i>	39
2.6	<i>Visite de monitoring</i>	39
2.7	<i>Clôture</i>	40
2.8	<i>Pharmacie clinique</i>	40
PARTIE 2 –	CONCILIATION MEDICAMENTEUSE EN ONCOLOGIE.....	41
I.	CONCILIATION MEDICAMENTEUSE	41
1.	Contexte.....	41
1.1	<i>Projet « Hight 5s’ »</i>	41

1.2	<i>Projet « Med' Rec »</i>	41
2.	Définition et objectifs	42
3.	Méthodologie	44
3.1	<i>Sources</i>	44
3.2	<i>Bilan médicamenteux</i>	46
3.3	<i>Partage des informations</i>	48
4.	Conciliation médicamenteuse en pratique	49
4.1	<i>Conciliation médicamenteuse d'entrée</i>	49
4.2	<i>Conciliation médicamenteuse de sortie</i>	50
4.3	<i>Conciliation médicamenteuse en hospitalisation à domicile</i>	50
4.4	<i>Critères de priorisation</i>	51
II.	CONCILIATION MEDICAMENTEUSE EN ONCOLOGIE	51
1.	Spécificités du parcours de soins en oncologie	51
1.1	<i>Organisation des soins</i>	51
1.2	<i>Médicaments anticancéreux</i>	52
2.	Conciliation médicamenteuse en pratique en oncologie.....	53
2.1	<i>Initiation d'une thérapie orale anticancéreuse</i>	53
2.2	<i>Initiation d'une chimiothérapie systémique</i>	54
2.3	<i>Evaluation d'oncogériatrie</i>	55
2.4	<i>Inclusion dans un essai clinique</i>	55
PARTIE 3 – ETUDE RETROSPECTIVE DE L'IMPACT DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE		57
I.	INTRODUCTION	57
II.	MATERIELS ET METHODES	58
1.	Design de l'étude	58
2.	Procédures.....	58
2.1	<i>Sélection des patients</i>	58

2.2	<i>Recueil des données</i>	59
2.3	<i>Analyse des divergences</i>	60
2.4	<i>Analyse pharmaceutique</i>	60
2.5	<i>Partage des informations</i>	62
3.	Analyses statistiques	62
III.	RESULTATS	63
1.	Caractéristiques des patients et des essais	63
2.	Bilan médicamenteux	66
2.1	<i>Analyse des divergences</i>	68
2.2	<i>Analyse pharmaceutique</i>	70
2.2.1	<i>Traitements nécessitant une surveillance clinico-biologique</i>	70
2.2.2	<i>Traitements interdits</i>	73
3.	Potentiels facteurs de risque d'interactions médicamenteuses	76
IV.	DISCUSSION	76
	CONCLUSION	83
	BIBLIOGRAPHIE	84

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Cartes mondiales des types de cancers aux taux de mortalité les plus élevés chez l'homme (A) et chez la femme (B), selon l'étude GLOBOCAN.....	19
Figure 2. Evolution de la mortalité par cancer depuis 1980 en France	20
Figure 3. Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2017 en France.....	21
Figure 4. Nombre de patients inclus dans les essais cliniques en France	24
Figure 5. Catégories de recherche et réglementation	26
Figure 6. Description des différentes phases des essais cliniques	29
Figure 7. Principe des essais « basket »	30
Figure 8. Principe des essais « umbrella »	30
Figure 9. Nombre d'essais cliniques interventionnels en cours dans le monde	31
Figure 10. Nombre d'essais cliniques interventionnels en cours en Europe	32
Figure 11. Répartition des essais cliniques en cours selon le type de cancer en France	32
Figure 12. Principe des immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1	33
Figure 13. Principe des CAR T-Cells	34
Figure 14. Principe des virus oncolytiques	34
Figure 15. Déroulement chronologique d'un essai clinique au sein d'une pharmacie à usage intérieur	37
Figure 16. Conciliation médicamenteuse intégrée aux activités de pharmacie clinique	43
Figure 17. Séquences de la conciliation médicamenteuse	44
Figure 18. Sources d'information pour le recueil médicamenteux	46
Figure 19. Points de transition à risque d'erreurs médicamenteuses.....	48
Figure 20. Conciliation médicamenteuse proactive	49
Figure 21. Conciliation médicamenteuse rétroactive	50
Figure 22. Parcours de soins en oncologie	52
Figure 23. Arbre décisionnel de sélection des patients.....	58
Figure 24. Types de cancers des patients inclus dans l'étude.....	64

Figure 25. Pourcentage de patients conciliés selon la phase de l'essai	64
Figure 26. Voie d'administration des traitements expérimentaux	66
Figure 27. Traitements recueillis par indication	66
Figure 28. Traitements recueillis par classe ATC	67
Figure 29. Nombre de traitements découverts grâce à la conciliation par classe ATC	69
Figure 30. Nombre de traitements découverts grâce à la conciliation par indication.....	69
Figure 31. Classe ATC des traitements nécessitant une surveillance.....	72
Figure 32. Indication des traitements nécessitant une surveillance	72
Figure 33. Classe ATC des traitements interdits	74
Figure 34. Indication des traitements interdits	75
Figure 35. Devenir des traitements interdits.....	75

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Pourcentage de patients présentant une anomalie moléculaire conditionnant la prescription d'une thérapie ciblée, par type de cancers	23
Tableau 2. Caractérisation des erreurs médicamenteuses par leur nature	47
Tableau 3. Sources utilisées pour l'analyse pharmaceutique	61
Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....	63
Tableau 5. Mécanisme d'action des traitements expérimentaux.....	65
Tableau 6. Top 10 des traitements par classes thérapeutiques	68
Tableau 7. Top 10 des médecines alternatives	68
Tableau 8. Mécanisme des interactions médicamenteuses identifiées.....	70
Tableau 9. Mécanisme d'interactions des traitements nécessitant une surveillance.....	71
Tableau 10. Top 5 des traitements nécessitant une surveillance	71
Tableau 11. Exemples de traitements nécessitant une surveillance	73
Tableau 12. Mécanisme d'interactions des traitements interdits	73
Tableau 13. Top 5 des traitements interdits	74
Tableau 14. Exemples de traitements interdits.....	76

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Survie nette à 5 ans des patients atteints de cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010

Annexe 2. Mécanismes oncogéniques inhibés par les thérapies ciblées

Annexe 3. Principales prédispositions génétiques et gènes associés

Annexe 4. Inhibiteurs de check-point en cours d'évaluation dans le monde en 2015

Annexe 5. Grille de coûts et surcoûts des prestations pharmaceutiques selon la convention unique

Annexe 6. Points clés de l'entretien avec le patient

Annexe 7. Fiche de conciliation des traitements médicamenteux

Annexe 8. Fiche de liaison Hôpital-Ville des traitements médicamenteux

Annexe 9. Questionnaire G8 : test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

Annexe 10. Fiche de recueil des traitements médicamenteux du patient

Annexe 11. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (P-gp)

Annexe 12. Fiche de synthèse de la conciliation médicamenteuse

Annexe 13. Comorbidités des patients inclus dans l'étude

Annexe 14. Types de cancers des patients inclus dans l'étude

Annexe 15. Patients ayant au moins un traitement par classe ATC et indication

Annexe 16. Traitements découverts par classe ATC et indication

Annexe 17. Classe ATC et indication des traitements impliqués dans les interactions médicamenteuses

Annexe 18. Analyse multivariée du risque potentiel d'interactions médicamenteuses

ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical*

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BET : *Bromodomain and ExtraTerminal*

BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins

CAR T-Cell : *Chimeric Antigen Receptor T Cell*

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIP² : Centres Labellisés INCa de Phase Précoce

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

CPP : Comité de Protection des Personnes

CYP : Cytochromes P450

DDI : *Drug-Drug Interaction*

DI : Divergence Intentionnelle

DMI : Dossier Médical Informatisé

DMP : Dossier Médical Partagé

DNI : Divergence Non Intentionnelle

DP : Dossier Pharmaceutique

ECG : Electrocardiogramme

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EM : Erreur Médicamenteuse

EMA : *European Medicines Agency*

EZH2 : *Enhancer of Zeste Homolog 2*

FDA : *Food and Drug Administration*

GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

HAD : Hospitalisation A Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HDI : *Herb-Drug Interaction*
HDJ : Hôpital De Jour
HTA : Hypertension Artérielle
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
IC : Intervalle de Confiance
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IM : Interaction Médicamenteuse
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCa : Institut National du Cancer
INR : *International Normalized Ratio*
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
IV : Intraveineux
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
MDS : Médicament Dérivé du Sang
Med' Rec : *Medication Reconciliation*
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin*
ND : Non Déterminé
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odd Ratio
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
P-gp : Glycoprotéine-P
PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymérase
PD : Pharmacodynamique
PD-1 : *Programmed cell Death 1*
PD-L1 : *Programmed cell Death-Ligand 1*
PK : Pharmacocinétique
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PRMT5 : *PRrotein arginine MethylTransferase 5*

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RP2D : Dose Recommandée pour la Phase II

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SNC : Système Nerveux Central

TI : Traitement Interdit

TS : Traitement à Surveiller

VO : Voie Orale

INTRODUCTION

Le risque d'événements indésirables médicamenteux chez les patients atteints de cancers est maintenant largement connu. En effet, les anticancéreux ont un index thérapeutique étroit et présentent une toxicité intrinsèque même à des concentrations thérapeutiques.

D'autre part, les patients atteints de cancers étant souvent polymédiqués (1), des interactions médicamenteuses peuvent apparaître (2). Elles sont de type pharmacocinétique, affectant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament, soit de type pharmacodynamique par mécanisme d'action synergique ou antagoniste. Ces interactions peuvent causer un surdosage, la majoration d'effets indésirables ou la diminution de l'efficacité du médicament entraînant une perte de chance pour le patient (3).

Dans ces conditions, le pharmacien hospitalier est un acteur clé dans la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint de cancer, par ses connaissances pharmaceutiques qui font de lui un expert du médicament (4) (5). Ainsi, le pharmacien hospitalier participe à l'efficacité des choix thérapeutiques grâce aux activités de pharmacie clinique à chaque étape du parcours de soins (6).

Dans le cadre des essais cliniques et l'émergence de nouvelles molécules expérimentales, au profil de toxicité encore méconnu ou incomplet, les interactions médicamenteuses doivent impérativement être évitées afin de garantir la sécurité des patients au sein des protocoles expérimentaux et d'assurer la qualité des données recueillies (7).

Dans ce contexte, il a été décidé d'instaurer une conciliation médicamenteuse avant l'inclusion des patients en essais cliniques à l'Institut Bergonié, notamment ceux de phase précoce. L'objectif est d'établir la liste exhaustive des traitements médicamenteux des patients et de détecter des interactions médicamenteuses éventuelles.

Ce mémoire détaillera dans un premier temps l'épidémiologie des cancers, les principales activités en oncologie et les différentes phases des essais cliniques. Les enjeux actuels de la recherche clinique en oncologie seront présentés, ainsi que les rôles du pharmacien dans le cadre des essais cliniques.

Dans un second temps, les principes de la conciliation médicamenteuse seront exposés, puis détaillés en pratique dans les établissements de santé. Les particularités du parcours de soins en oncologie justifieront des adaptations dans la réalisation de la conciliation médicamenteuse pour les patients atteints de cancers.

Enfin, l'étude réalisée dans le cadre de ce mémoire évaluera l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie à l'Institut Bergonié, Centre de Lutte Contre le Cancer. L'objectif de l'étude est de quantifier le nombre d'interactions médicamenteuses détectées grâce à la conciliation médicamenteuse et de déterminer des variables prédictives de la survenue de ces interactions.

PARTIE 1 – ONCOLOGIE ET RECHERCHE CLINIQUE

I. EPIDEMIOLOGIE ET ACTIVITES EN ONCOLOGIE

1. Epidémiologie des cancers

1.1 Données internationales

En 2018, 18 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués dans le monde. Selon l'étude GLOBOCAN, 1 homme sur 5 et 1 femme sur 6 développeront un cancer au cours de leur vie (8).

Le nombre de décès par cancers dans le monde en 2018 était de 9,6 millions. Parmi la population mondiale, 12,5% des hommes meurent de cette maladie contre 9% des femmes. Le type de cancer au taux de mortalité le plus élevé varie selon les pays et le sexe (Figure 1).

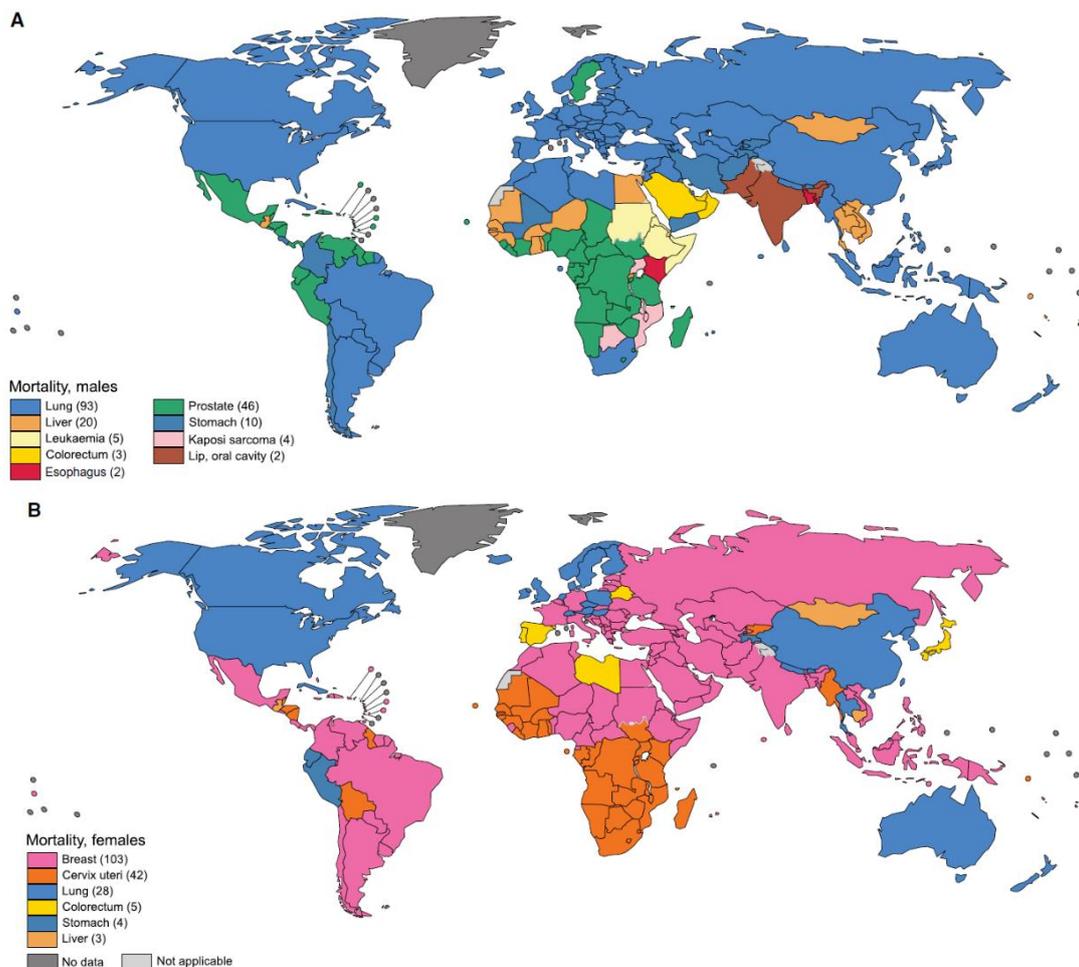


Figure 1. Cartes mondiales des types de cancers aux taux de mortalité les plus élevés chez l'homme (A) et chez la femme (B), selon l'étude GLOBOCAN (8)

1.2 Données en France métropolitaine

1.2.1 Incidence et prévalence

Selon l'Institut National du Cancer (INCa), 382 000 nouveaux cancers ont été diagnostiqués en 2018 en France, dont 54% chez l'homme (9).

Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme, suivi du cancer du poumon et du cancer colorectal. Chez la femme, le cancer du sein est le plus fréquent, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

En 2015, l'âge médian au diagnostic de cancer était de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

Le nombre de personnes de plus de 15 ans ayant eu un cancer au cours de leur vie était de 3,8 millions en 2018. D'après l'étude VICAN 5, 63,5% des patient souffrent de séquelles 5 ans après le diagnostic, physiques ou psychologiques, imputées au cancer ou aux traitements (10).

1.2.2 Mortalité et survie à 5 ans

Le cancer est la première cause de mortalité en France depuis de nombreuses années, devant les maladies cardiovasculaires (11).

Le nombre de décès par cancer en France était de 157 400 en 2018, dont 57% chez l'homme. Ce nombre est en diminution constante depuis plusieurs années (Figure 2).

En 2015, l'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme.

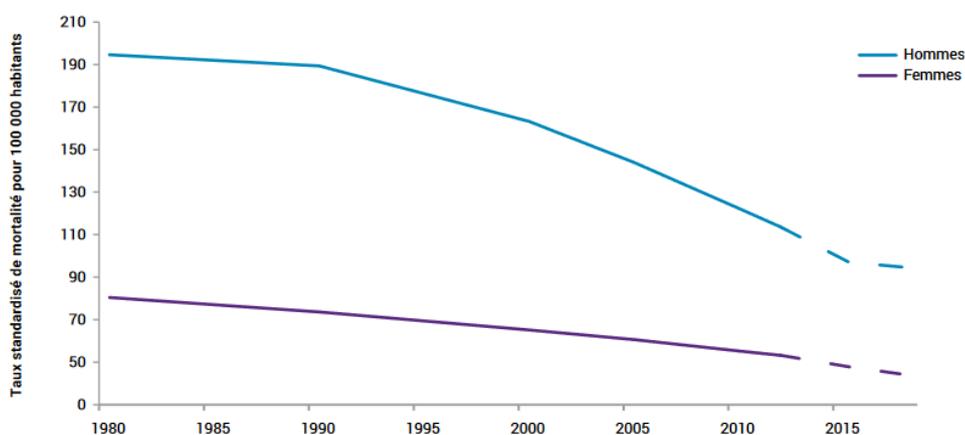


Figure 2. Evolution de la mortalité par cancer depuis 1980 en France (12)

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer chez l'homme. Chez la femme, la mortalité par cancer du sein est la plus élevée (Figure 3).

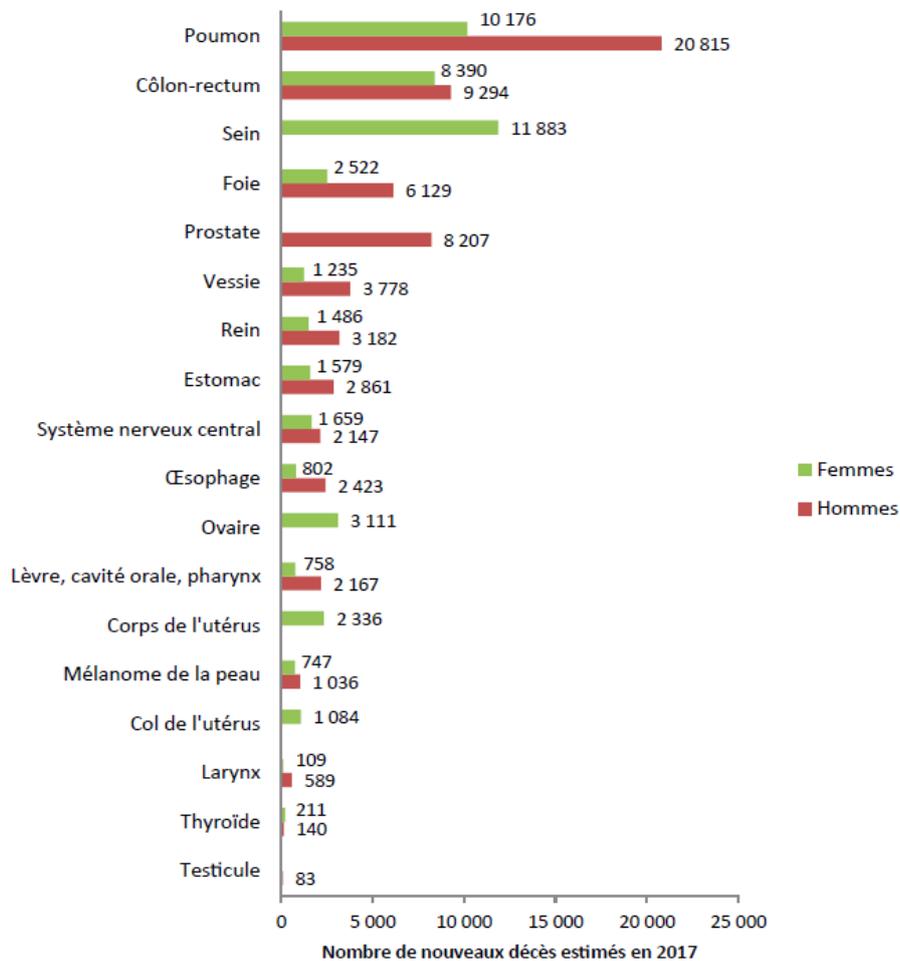


Figure 3. Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2017 en France (9)

Depuis 1989, la survie à 5 ans des patients atteints de cancers augmente. Elle dépend cependant de plusieurs paramètres, en premier lieu, de la localisation du cancer. En effet, même si une amélioration de la survie est observée pour la majorité des cancers, quelques situations restent préoccupantes, notamment les cancers du système nerveux central (SNC), du pancréas, du poumon et les cancers du sein triple négatif (12). Les cancers de la prostate ou de la thyroïde sont quant à eux de meilleur pronostic (13) (Annexe 1).

La survie à 5 ans dépend également du stade du cancer au moment du diagnostic, les cancers avancés ou métastatiques étant de mauvais pronostic. Les dispositifs de dépistage mis en place et promus par les derniers « Plans Cancers » permettent un diagnostic précoce des cancers concernés, à des stades moins avancés et donc de meilleur pronostic.

Les innovations thérapeutiques récentes ont également bouleversé les données de survie de certains cancers (14), depuis l'apparition des thérapies orales ciblées et des immunothérapies.

Enfin, certains comportements à risque influencent aussi la survie à 5 ans, notamment ceux associés au tabac ou à l'alcool, liés à des cancers de mauvais pronostic (11).

1.3 Facteurs de risque de cancer

En 2015, 41% des cancers chez les adultes de plus de 30 ans étaient attribuables à des facteurs de risque modifiables (15). Parmi eux, se trouvent en tête le tabac et l'alcool, devant l'alimentation, l'exposition aux ultra-violets ou à certains agents infectieux.

Des campagnes de prévention sur les dangers de la consommation de tabac ou d'alcool sont réalisées afin de réduire ces risques et font parties des objectifs des « Plans Cancers » menés au niveau national. D'après l'étude VICAN 5, 40% des patients qui fumaient ont arrêté au cours des 5 ans suivant le diagnostic de cancer (10).

D'autres moyens de prévention des cancers sont également mis en avant, notamment la promotion de l'alimentation équilibrée et la réalisation d'activités physiques régulières. Certains vaccins sont disponibles pour prévenir l'apparition de cancers liés aux agents infectieux (Papilloma virus et hépatite B par exemple).

2. Activités en oncologie

2.1 Etat des lieux

En 2016, 1,2 million de personnes ont été hospitalisées en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer (13). Plus de 7 millions de séances et hospitalisations (conventionnelles ou ambulatoires) ont été réalisées, dont 39% de chimiothérapies, 29% de radiothérapie, 8% de chirurgie et 2% de soins palliatifs.

L'activité d'hospitalisation à domicile (HAD) est en constante augmentation, avec près de 2 millions de journées en lien avec le cancer pris en charge en 2016, soit 40% de l'activité totale de l'HAD (13). Les principales activités sont les soins palliatifs et la surveillance post-chimiothérapies.

2.2 *Nouveaux défis en oncologie*

2.2.1 *Plateformes de génétique moléculaire*

Par le biais des plateformes de génétique moléculaire et le développement du séquençage de nouvelle génération, le traitement des cancers peut maintenant se faire de façon personnalisée en fonction des caractéristiques génétiques de chaque tumeur. Les thérapies ciblées sont à ce jour largement utilisées dans la prise en charge des cancers (Annexe 2), grâce à la détection d'anomalies génétiques permettant de cibler les cellules tumorales en préservant les cellules saines (16) (Tableau 1).

Tableau 1. Pourcentage de patients présentant une anomalie moléculaire conditionnant la prescription d'une thérapie ciblée, par type de cancers (17)

Pathologie	Biomarqueur	% de patients présentant l'anomalie moléculaire
Cancer colorectal	Mutation de RAS	49
Cancer de l'estomac	Amplification de HER2	18
Cancer du sein	Amplification de HER2	18
Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine	Mutation de BRCA	19-28*
Cancer du poumon (CBNPC)	Mutation d'EGFR	11
	Translocation d'ALK	3
	Translocation de ROS1	1
Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)	Mutation de KIT	62
	Mutation de PDGFRA	17
Mélanome	Mutation V600 de BRAF	35
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	Translocation de BCR-ABL	95*
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de BCR-ABL	~30*

Données issues des plateformes de génétique moléculaire (ou de la littérature *).

2.2.2 Oncogénétique

Grâce aux plateformes de génétique moléculaire, plus de 80 gènes de prédisposition génétique ont pu être identifiés à ce jour (18) (Annexe 3), les gènes BRCA 1 et 2 impliqués dans l'apparition de cancers de l'ovaire et du sein étant les plus connus. Environ 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles.

Ces altérations, transmissibles à la descendance, peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. En France, le diagnostic de ces prédispositions est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique dans 148 sites différents (19).

2.2.3 Recherche clinique

Par la détection des altérations génétiques et l'évolution des connaissances sur les mécanismes de développement des cancers, la recherche clinique est aujourd'hui axée sur le déploiement des médicaments de thérapie innovante (MTI), des immunothérapies (20) (Annexe 4) et des thérapies orales ciblées.

Plus de 60 000 patients ont été inclus dans les essais cliniques en 2017 en France (Figure 4).

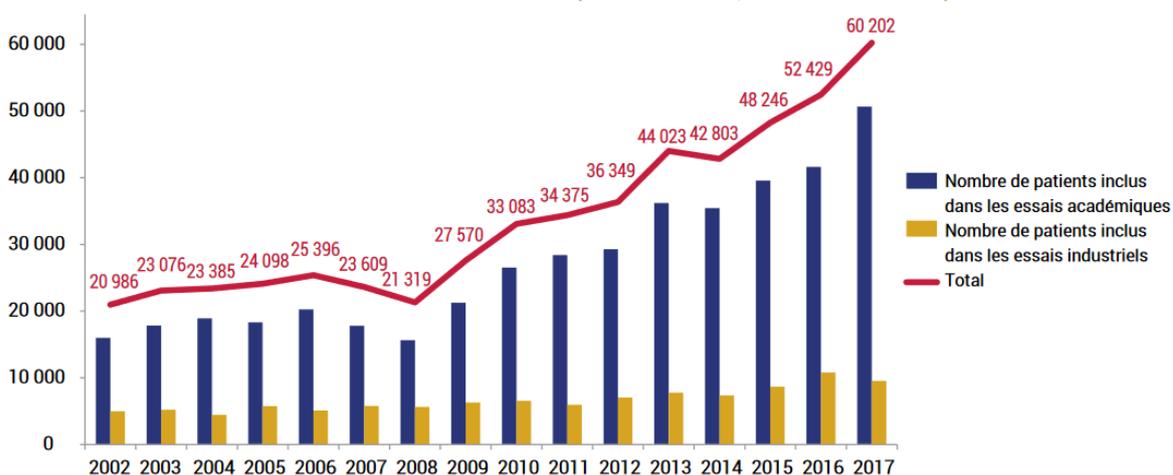


Figure 4. Nombre de patients inclus dans les essais cliniques en France (12)

II. RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE

1. Définition

La recherche clinique se nomme aujourd'hui « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH). Elle est encadrée par la Loi Jardé du 5 mars 2012 (21) et soumise au Règlement Européen 536/2014 (22).

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), un essai clinique est défini comme « *une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* ».

Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif d'établir ou de vérifier des données pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination), pharmacodynamiques (mécanisme d'action) et thérapeutiques (efficacité, tolérance et pharmacovigilance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu (nouvelle indication, nouvelle voie d'administration, nouveau schéma thérapeutique...) (23).

L'essai peut se réaliser chez le volontaire sain ou malade. En oncologie, les essais se font systématiquement chez des volontaires malades.

Il existe 3 catégories de recherche impliquant la personne humaine (21) (Figure 5) :

- Catégorie 1 : recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle
- Catégorie 2 : recherches interventionnelles ne portant pas sur des médicaments et ne comportant que des risques et contraintes minimales
- Catégorie 3 : recherches non interventionnelles dans lesquelles les actes et les produits sont pratiqués et utilisés de manière habituelle

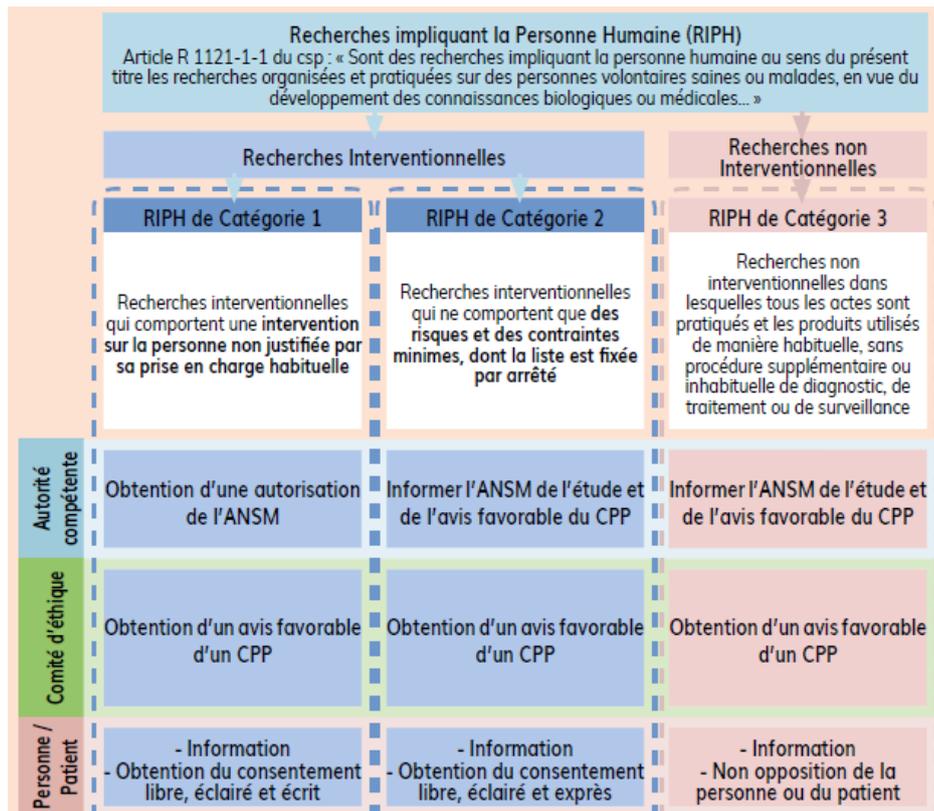


Figure 5. Catégories de recherche et réglementation (24)

Pour débiter un essai de catégorie 1, l'ANSM doit donner son autorisation et le Comité de Protection des Personnes (CPP) son avis favorable. Le délai d'instruction d'une demande par l'ANSM est environ de 60 jours, voire 90 jours pour les MTI et peut aller jusqu'à 180 jours en cas de demande d'informations complémentaires (25).

Le CPP à quant à lui un délai de 45 à 60 jours pour émettre un avis (26). Le CPP s'assure de la protection des personnes se prêtant à la recherche, ainsi que de l'exhaustivité et de la compréhension des informations écrites à fournir pour obtenir le consentement libre et éclairé des patients.

Pendant la durée de l'essai, l'ANSM est informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament expérimental. Elle peut à tout moment suspendre ou arrêter un essai clinique.

2. Phases des essais cliniques

2.1 Essais de phase 0

Les essais cliniques de phase 0 sont des essais de première administration à l'Homme, à très faibles doses, chez un nombre réduit de patients et sur une courte période (27).

La phase 0 est réalisée pour seulement quelques molécules dans le domaine de l'oncologie, afin de valider les hypothèses précliniques notamment concernant l'effet de la molécule sur les cibles tumorales. L'objectif est d'acquérir des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettant de justifier le rationnel scientifique des études cliniques.

2.2 Essais de phase précoce

2.2.1 Essais de phase I

Les essais cliniques de phase I sont principalement des essais de première administration à l'Homme (« first in man »). Ils ont pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme et la tolérance du traitement, permettant de définir la dose et la fréquence d'administration du médicament expérimental pour la phase II (23) (28).

Ces essais se font sur un petit nombre de volontaires sains ou malades (10 à 80 personnes).

Environ 70% des médicaments expérimentaux atteignent la phase II (28).

2.2.2 Essais de phase II

Les essais cliniques de phase II permettent de préciser l'activité pharmacologique et thérapeutique du médicament expérimental à la dose recommandée à l'issue de la phase I. Ces essais se font sur un nombre plus important de patients (40 à plus de 100 personnes).

Les essais de phase I et II sont nommés essais de phase précoce. Dans certains cas, un même essai clinique peut couvrir ces deux phases, appelés essais de phase I/II. En oncologie, les essais de phase précoce sont principalement menés dans les Centres Labélisés INCa de Phase Précoce (CLIP²).

Les CLIP² ont pour objectifs de :

- Renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger
- Améliorer la qualité des essais de phase précoce en France et en augmenter le nombre, notamment en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques
- Proposer des essais de phase précoce aux patients identifiés dans les programmes de criblage moléculaire (29)

Environ 30% des médicaments expérimentaux accèdent à la phase III (28).

2.3 Essais de phase III

Les essais de phase III sont des essais de confirmation de l'efficacité et de la tolérance du médicament. Ces essais sont comparatifs : le nouveau médicament ou la combinaison de médicaments sont comparés au traitement de référence ou à un placebo.

Une randomisation est effectuée afin de constituer des groupes de patients homogènes et comparables. L'inclusion d'un grand nombre de patients (plusieurs centaines ou milliers de personnes) est nécessaire pour obtenir des données d'une puissance statistique satisfaisante.

Les essais de phase III peuvent être en simple aveugle, lorsque seule l'équipe médicale connaît le traitement administré, ou en double aveugle lorsque ni le patient et ni l'équipe médicale ne connaissent le traitement administré. Les essais en aveugle permettent d'éviter des biais de mesure et de jugement.

L'objectif de la phase III est l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée par l'ANSM après analyse du dossier détaillant les résultats des essais effectués. Environ 80% des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM (28).

Le processus d'obtention d'AMM prenant plusieurs mois, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peut être donnée par l'ANSM afin de garantir aux patients un accès précoce aux molécules innovantes.

2.4 Essais de phase IV

Les essais de phase IV sont réalisés après la mise sur le marché du médicament, une fois l'AMM obtenue. Une fois commercialisé, le médicament fait encore l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre de la pharmacovigilance.

L'objectif est d'identifier des effets secondaires graves, rares, exceptionnels ou inattendus en lien avec l'administration du médicament. Aussi, les essais de phase IV permettent de préciser les conditions d'utilisation du médicament sur certains groupes de patients ou de vérifier son bon usage.

Les différentes phases des essais cliniques sont résumées dans la Figure 6.

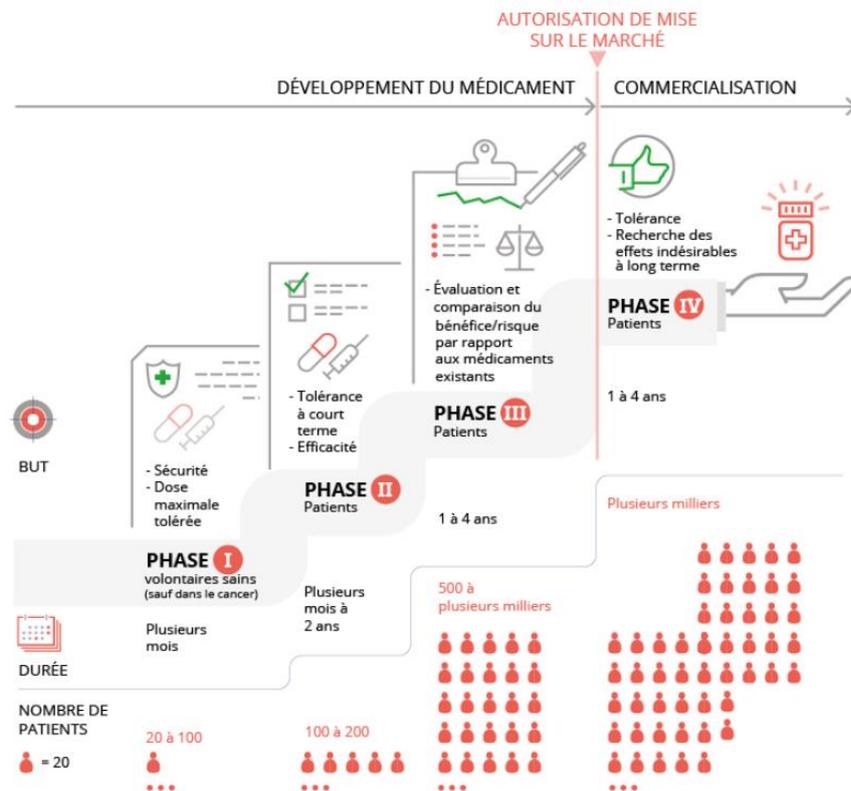


Figure 6. Description des différentes phases des essais cliniques (30)

2.5 Essais « basket » et essais « umbrella »

L'implémentation du séquençage de nouvelle génération en routine dans les plateformes de génétique moléculaire et la multiplication des essais comportant un screening moléculaire

ont permis le développement de nouvelles études au sein des CLIP² : les essais « basket » et les essais « umbrella » (29).

Les essais « basket » évaluent l'utilisation d'un même médicament ciblant une anomalie génétique présente dans plusieurs types de cancers (Figure 7).

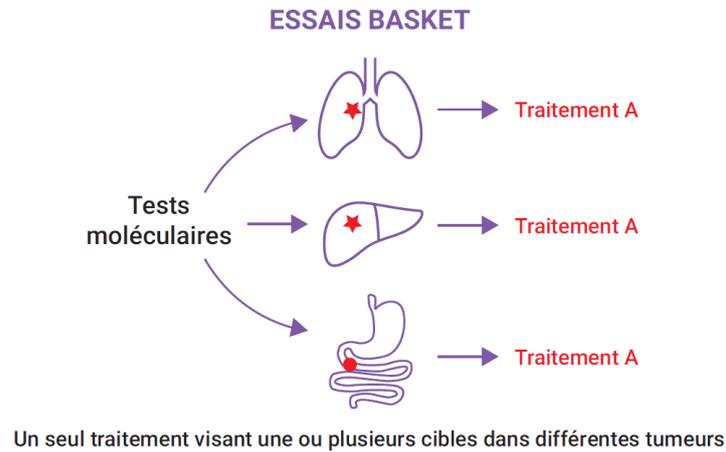


Figure 7. Principe des essais « basket » (17)

Les essais « umbrella » évaluent l'efficacité de plusieurs traitements visant des cibles différentes dans un seul type de cancer (Figure 8).

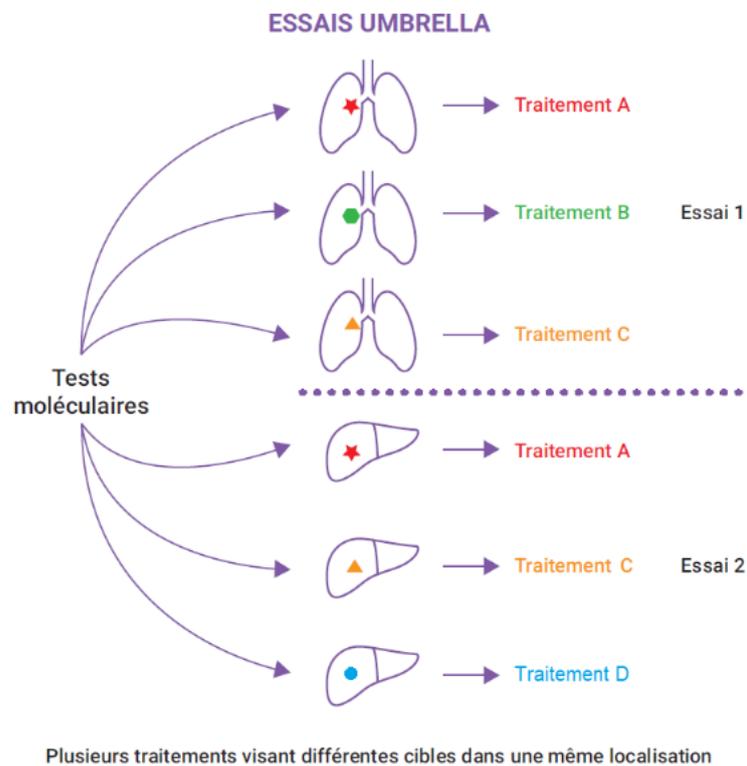


Figure 8. Principe des essais « umbrella » (17)

3. Etat des lieux des essais cliniques

3.1 Données internationales

A ce jour, 91 000 études sont en cours dans le monde, dont plus de 68 000 essais cliniques interventionnels (31), dans plus de 200 pays différents (Figure 9). L'Europe se trouve en 2^{ème} position, derrière les Etats-Unis, avec près de 27 000 essais cliniques en cours, soit 27% des essais dans le monde.

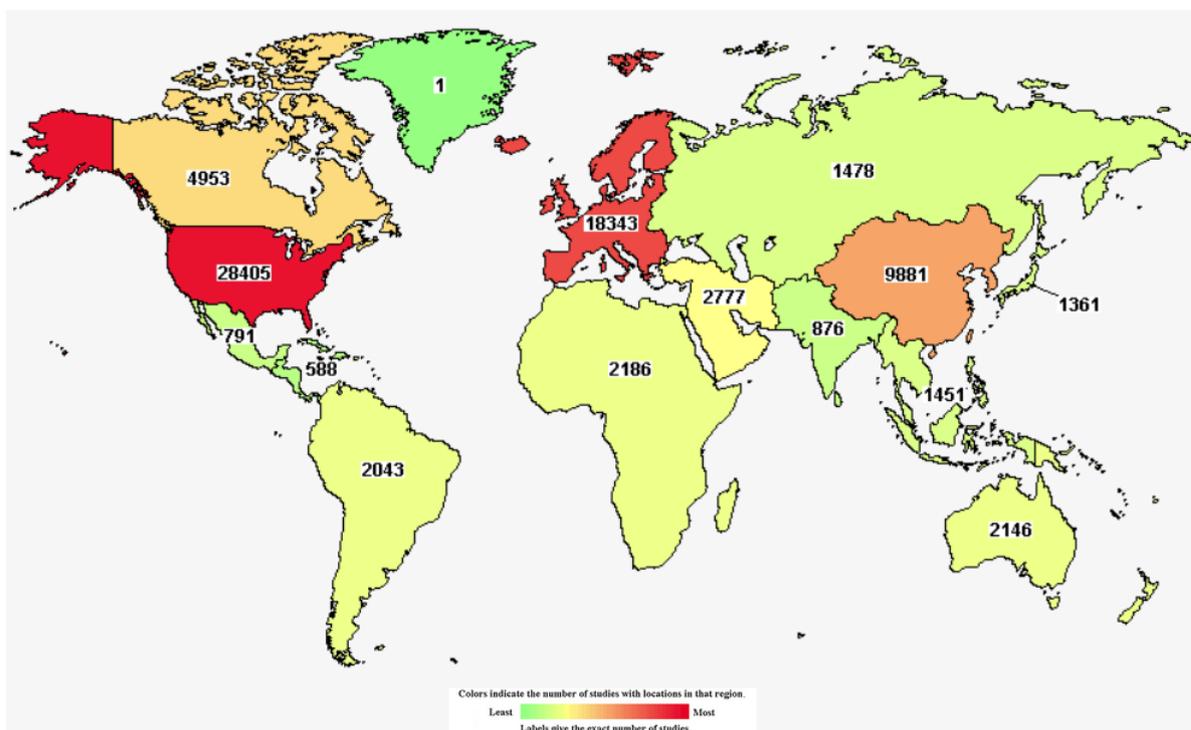


Figure 9. Nombre d'essais cliniques interventionnels en cours dans le monde (31)

Concernant le domaine de l'oncologie, 21 000 essais cliniques sont en cours, dont 5 500 en Europe. Deux tiers des essais en cours sont des essais de phase précoce (62%).

3.2 Données en France

En 2020, avec près de 6 000 essais cliniques interventionnels en cours, la France est le premier pays européen devant le Royaume-Uni et l'Espagne (Figure 10). Plus d'un tiers des essais concernent l'oncologie (37%) (31).

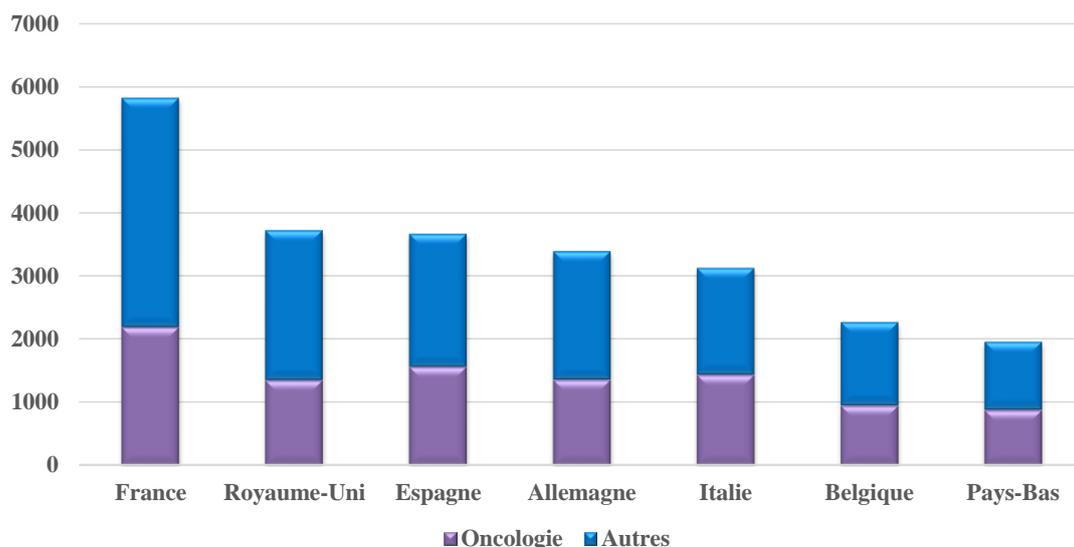


Figure 10. Nombre d'essais cliniques interventionnels en cours en Europe (31)

En janvier 2020, plus de 1 000 essais cliniques de phase précoce se déroulaient en France selon le registre de l'INCa. Parmi ces essais, 394 étaient ouverts aux inclusions, dont 85 de phase I, 83 de phase I/II et 226 de phase II (29).

Les essais cliniques portant sur les cancers digestifs sont les plus nombreux (19%), suivis des essais d'onco-hématologie (12%) (Figure 11).

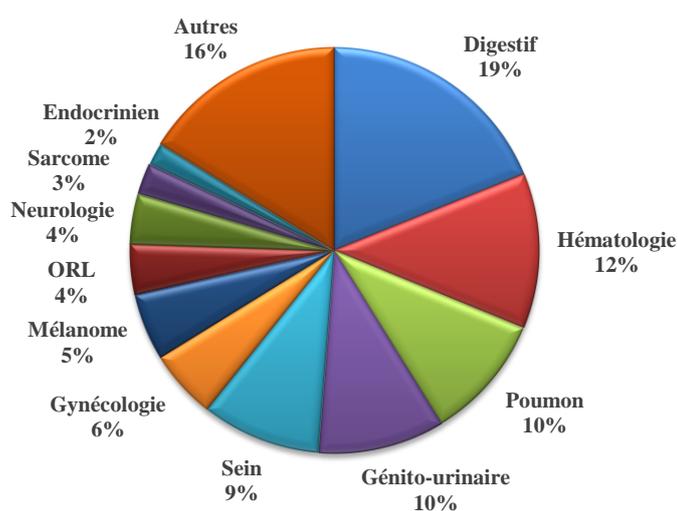


Figure 11. Répartition des essais cliniques en cours selon le type de cancer en France (32)

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

3.3 Enjeux actuels

Actuellement, la recherche en oncologie se porte en majorité sur l'association de molécules aux mécanismes d'action différents, couplant des chimiothérapies, thérapies orales et immunothérapies. Ces associations semblent avoir un effet synergique, par l'action cytotoxique propre aux anticancéreux et la stimulation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses (Figure 12).

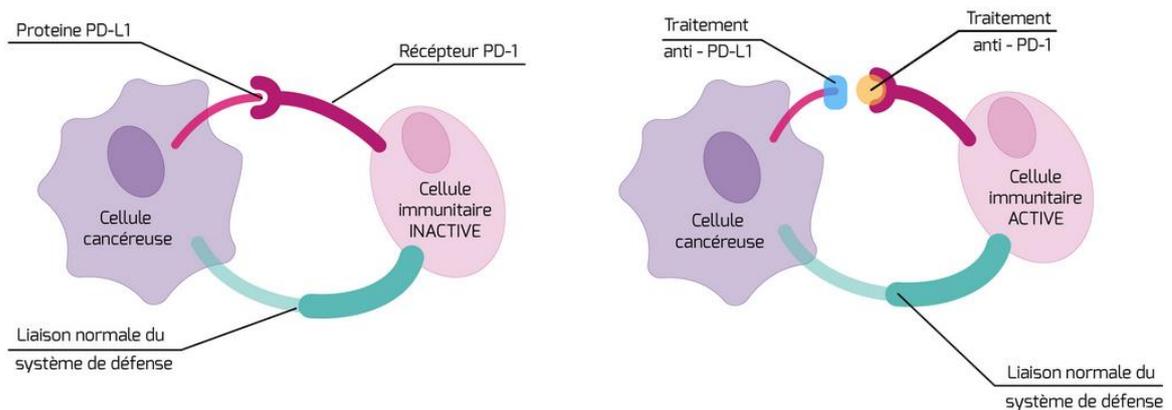


Figure 12. Principe des immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1 (33)

PD-1 : *Programmed cell Death 1* ; PD-L1 : *Programmed cell Death-Ligand 1*

Les anticorps conjugués font partie des nouvelles molécules développées par les laboratoires pharmaceutiques. Un anticorps conjugué est un anticorps couplé à une molécule cytotoxique. L'objectif est de cibler une tumeur grâce à l'anticorps spécifique d'une anomalie moléculaire et par la suite de libérer l'agent cytotoxique au sein de la tumeur.

De nouveaux médicaments de thérapie innovante issus des thérapies géniques sont en cours d'évaluation. Parmi eux, les CAR T-Cells (*Chimeric Antigen Receptor T Cell*) et les virus oncolytiques sont en cours d'essais dans plusieurs types de cancer.

Les CAR T-Cells sont des thérapies géniques fabriquées à partir des lymphocytes T du patient. Une fois génétiquement modifiés, les lymphocytes T sont capables de reconnaître et de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses (34) (Figure 13).

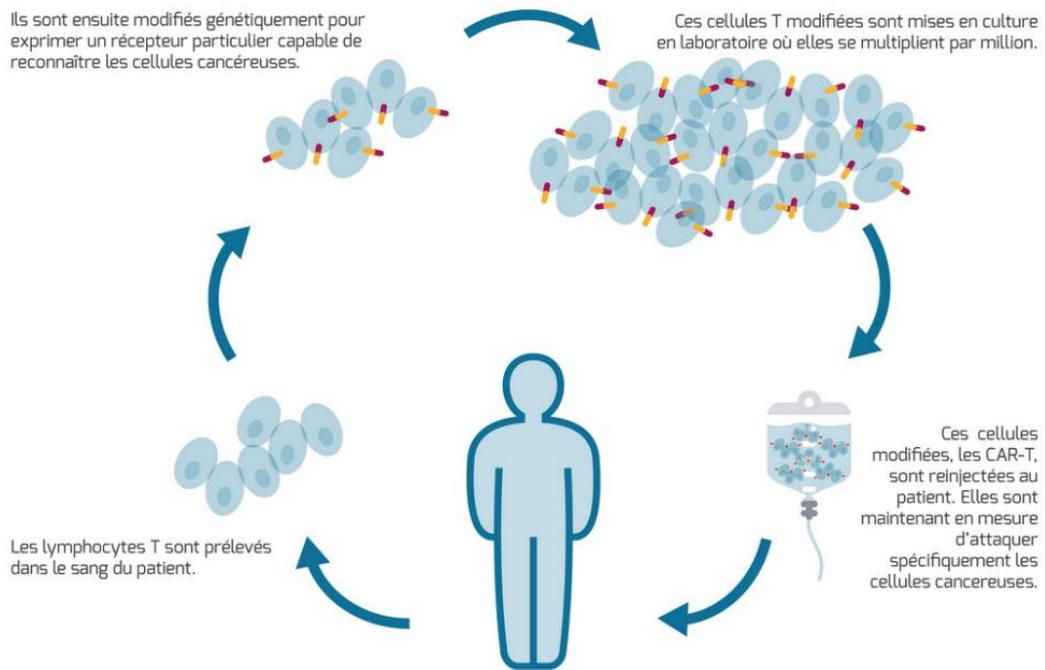


Figure 13. Principe des CAR T-Cells (33)

Les virus oncolytiques sont des virus génétiquement modifiés utilisés pour infecter spécifiquement des cellules tumorales, non seulement pour les détruire mais également pour stimuler le système immunitaire contre la tumeur grâce aux déchets cellulaires générés (35) (Figure 14).

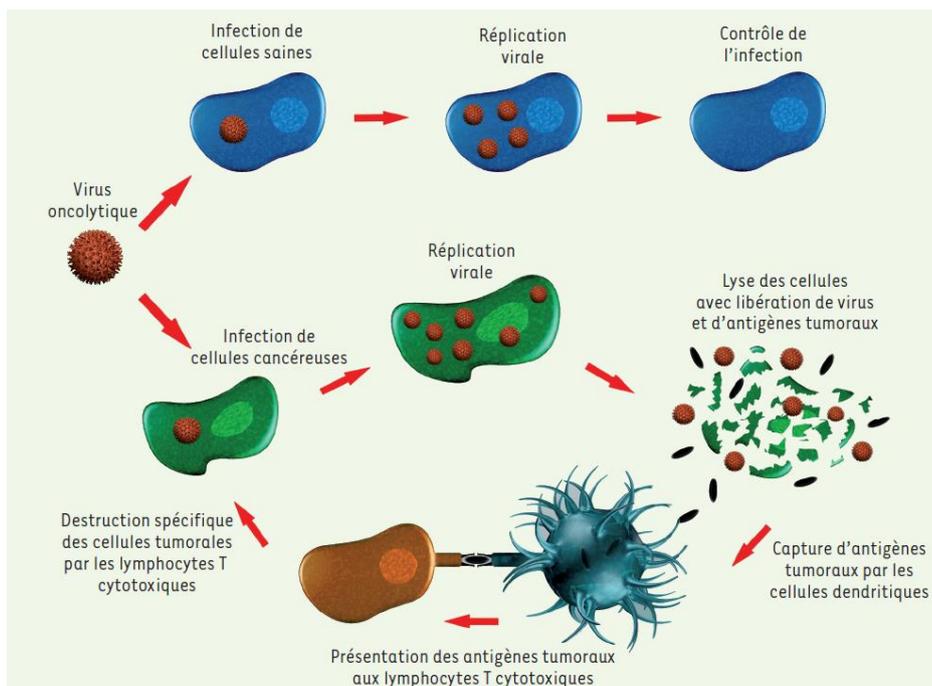


Figure 14. Principe des virus oncolytiques (36)

Avec l'apparition de ces nouvelles thérapies aux contraintes toujours plus élevées, le pharmacien hospitalier doit faire face à de nouvelles exigences dans la réalisation des essais cliniques.

III. RÔLES DU PHARMACIEN DANS LES ESSAIS CLINIQUES

1. Différents acteurs de la recherche clinique

1.1 Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale à l'initiative de l'essai clinique. Il assure la mise en œuvre de l'essai et son financement. Le promoteur peut être un laboratoire pharmaceutique (essai industriel) ou un établissement de soins, une personne physique, une association, une institution de recherche privée ou publique (essai académique) (24).

Le promoteur rédige un protocole de recherche. Il s'assure de la conformité du traitement et de la qualité des données recueillies, de l'ouverture de l'essai à la publication des résultats, tout en respectant les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) (37).

1.2 Investigateur

Un essai clinique est mené dans un centre investigateur et est conduit par un médecin nommé investigateur de l'essai. Le médecin investigateur propose au patient de participer à l'essai, lui fournit les informations nécessaires et le suit pendant toute la durée de l'essai. L'investigateur dirige et surveille la réalisation de l'essai au sein de son établissement.

Il existe 3 types d'investigateurs :

- Investigateur coordinateur : représente l'ensemble des investigateurs de l'essai clinique, il est l'interlocuteur privilégié du promoteur
- Investigateur principal : responsable d'un centre de recherche et déclaré aux autorités compétentes
- Co-investigateurs : médecins du centre de recherche à qui l'investigateur principal a délégué certaines responsabilités

1.3 Attaché de recherche clinique

L'attaché de recherche clinique (ARC) est le représentant du promoteur dans l'établissement de santé. Il a pour mission de mettre en place et de suivre les études cliniques auprès des investigateurs et de leurs équipes, dans le but de garantir la qualité des données recueillies et le respect de la réglementation (24).

L'ARC promoteur effectue des visites régulières, appelées visite de monitoring, afin de s'assurer de la bonne conduite de l'essai au sein du centre investigateur.

L'ARC investigateur planifie les visites protocolaires conformément aux exigences de l'essai et s'assure que tous les éléments nécessaires soient effectivement notifiés aux promoteurs.

1.4 Infirmier de recherche clinique

L'infirmier de recherche clinique réalise les actes et les gestes techniques spécifiques exigés par le protocole de l'essai. Il effectue l'administration des traitements expérimentaux dans les services de soins et réalise les prélèvements nécessaires.

1.5 Pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier est le professionnel de santé en charge de la gestion des traitements expérimentaux. Il s'assure de la conformité du traitement expérimental aux exigences de l'essai, de sa réception jusqu'à son administration au patient.

2. Rôles du pharmacien dans les essais cliniques

Le déroulement des essais cliniques implique le pharmacien à chaque étape, de l'ouverture de l'essai dans le centre à la clôture plusieurs années plus tard (Figure 15).

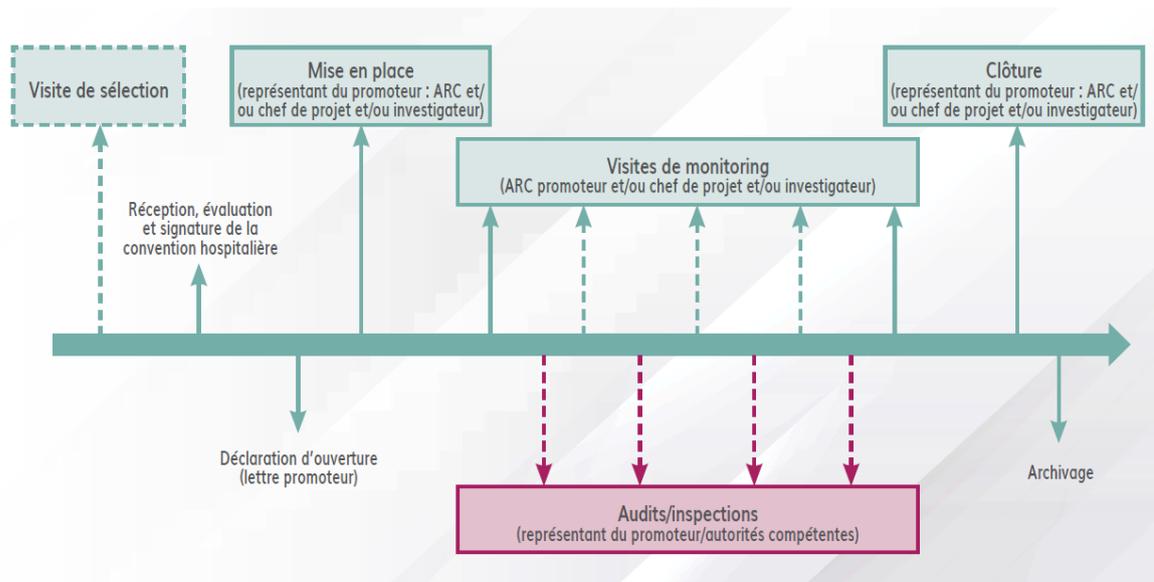


Figure 15. Déroulement chronologique d'un essai clinique au sein d'une pharmacie à usage intérieur (24)

Un guide professionnel nommé « Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé » a été rédigé par la Commission des Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) (24). Ce guide détaille les différentes activités du pharmacien et ses responsabilités tout au long des essais cliniques.

2.1 Pré-sélection

La visite de pré-sélection permet au promoteur de présenter le projet aux services impliqués dans le cadre de l'essai. Elle n'est pas obligatoire mais est indispensable dans le cas d'essais cliniques complexes nécessitant des exigences spécifiques à l'étude.

Au cours de la visite, le promoteur évalue l'organisation pratique du circuit des médicaments expérimentaux et la faisabilité de l'essai en cas de spécificités, notamment dans le cadre des MTI nécessitant un personnel formé et habilité et des locaux de production et de destruction particuliers.

En cas de préparation des traitements expérimentaux, le pharmacien s'assure des ressources matérielles et des moyens humains nécessaires à la réalisation de l'essai, en fonction des contraintes de l'étude et de la toxicité potentielle des molécules expérimentales.

2.2 Mise en place

Lors de la visite de mise en place, le promoteur présente au pharmacien le protocole de l'essai et les médicaments expérimentaux à l'étude. Le circuit du médicament est détaillé, de l'approvisionnement à la dispensation aux patients.

Le pharmacien s'assure que les locaux destinés au stockage et à la préparation des médicaments expérimentaux répondent aux conditions requises par le promoteur et aux exigences réglementaires spécifiques.

A la suite de la mise en place, une convention hospitalière est signée contenant les engagements du promoteur et du centre investigateur, les notions de confidentialité et d'éthique. Elle contient également une grille de coûts et surcoûts générés par la recherche reversés à l'établissement investigateur. Cette grille de facturation comprend les prestations pharmaceutiques (Annexe 5) (38).

2.3 Réception et stockage

La pharmacie dispose d'une zone de réception des médicaments expérimentaux relevant de la responsabilité pharmaceutique. Les modalités de réception requises par chaque promoteur dépendent des exigences du circuit défini dans le cadre de l'essai. En cas de non-conformité de produits réceptionnés, les médicaments expérimentaux sont mis en quarantaine dans une zone adaptée aux conditions de conservation.

Le stockage des médicaments expérimentaux se fait dans des locaux pharmaceutiques sécurisés et spécifiques à l'activité. Les zones de stockage disposent de systèmes d'enregistrement des températures, quel que soit les conditions de conservation.

2.4 Validation et dispensation

Lors de la prescription d'un traitement expérimental, le pharmacien effectue une analyse pharmaceutique afin de s'assurer de la conformité au protocole, tant sur la nature, le dosage et la fréquence d'administration du médicament expérimental. L'analyse du dossier médical du patient est nécessaire pour identifier des paramètres cliniques ou biologiques pouvant empêcher l'administration du traitement expérimental.

Le pharmacien est responsable de la dispensation des médicaments expérimentaux. Il peut cependant déléguer la dispensation au personnel dédié identifié dans une liste interne de délégation des tâches. Dans le cas d'études en aveugle, le pharmacien garantit que les informations sur le produit dispensé restent confidentielles auprès du patient et des équipes médicales concernées.

Dans le cas d'un traitement par voie orale, la dispensation du traitement au patient doit être accompagnée d'un conseil pharmaceutique en adéquation avec le protocole, notamment sur le rythme et les modalités de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement, les conditions de conservation et le retour des traitements dispensés si nécessaire. La présence d'aliments ou médicaments interdits dans le cadre de l'étude doit être évoquée, en sensibilisant le patient aux interactions médicamenteuses.

2.5 Préparation

Seule une pharmacie à usage intérieur (PUI) disposant d'une autorisation spécifique de l'Agence Régionale de Santé (ARS) est habilitée à réaliser la préparation de médicaments expérimentaux.

La préparation peut être nécessaire lorsque le traitement expérimental est toxique et nécessite du matériel spécifique de préparation de cytotoxiques. Dans le cas de préparations injectables, le médicament expérimental doit être fabriqué dans des conditions aseptiques. La préparation peut également être réalisée lorsque le promoteur souhaite la mise en aveugle des traitements.

2.6 Visite de monitoring

Le promoteur est responsable de la qualité des données recueillies pendant l'étude sur chaque centre. Pour cela, l'ARC promoteur effectue des visites sur site afin de vérifier la conformité des données et l'absence de déviation au protocole.

La visite de monitoring consiste à vérifier la gestion documentaire et le circuit des produits expérimentaux de l'étude. Le pharmacien met à disposition tous les éléments nécessaires :

prescriptions, bordereaux de livraison, fichier de comptabilité, courbes de température, certificats de destruction, documents réglementaires... L'état du stock, les retours potentiels et les produits mis en quarantaine sont également contrôlés.

En cas de déviation au protocole, l'ARC peut demander au pharmacien des éléments justificatifs et des actions correctives à mener si nécessaire.

2.7 Clôture

Le but de la visite de clôture est de fermer l'étude d'un point de vue administratif dans le centre. Au niveau de la pharmacie, l'ARC promoteur vérifie que tous les documents réglementaires sont présents aux dernières versions validées. Une comptabilité finale des traitements expérimentaux est effectuée. Les unités restantes sont retournées au promoteur ou détruites sur site.

Une fois l'essai clôturé, le pharmacien établit les surcoûts définitifs des prestations pharmaceutiques de l'étude selon la convention signée lors de la mise en place.

La durée d'archivage des documents relatifs à l'essai est de 15 ans pour les études portant sur un stupéfiant ou tout autre médicament, hors médicament dérivé du sang (MDS), 30 ans pour les MTI et 40 ans pour les MDS.

2.8 Pharmacie clinique

En complément de la validation pharmaceutique indispensable à la dispensation des traitements expérimentaux, d'autres activités de pharmacie clinique peuvent être mises en œuvre par le pharmacien.

En fonction des moyens humains et selon le profil des patients et des risques liés à l'essai, la mise en place d'une conciliation médicamenteuse, d'un bilan partagé de médication ou d'un plan d'administration personnalisé, peuvent s'avérer pertinents afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients (24). Ces activités peuvent être couplées à la réalisation d'un lien ville-hôpital, d'autant plus important lorsque les patients sont pris en charge en ambulatoire.

PARTIE 2 – CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE EN ONCOLOGIE

I. CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE

1. Contexte

1.1 Projet « Hight 5s' »

En 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé le projet « *Hight 5s' »* (39). Cette démarche internationale a pour ambition de répondre aux principaux problèmes de sécurité des patients dans le monde, autour de 5 thèmes prioritaires :

- Prescriptions des médicaments aux points de transition du parcours de soins
- Prévention des erreurs de site opératoire
- Utilisation des médicaments concentrés injectables
- Défaillances dans les transmissions infirmières
- Infections associées aux soins

Ce projet est porté par 8 pays dans le monde, dont la France. L'objectif est de réduire la variabilité des pratiques et les erreurs associées aux soins afin d'améliorer la sécurité de la prise en charge des patients.

La France a travaillé particulièrement sur la problématique des prescriptions des médicaments aux points de transition du parcours de soins, au travers du projet nommé « *Medication Reconciliation* » (Med' Rec) coordonné par la Haute Autorité de Santé (HAS).

1.2 Projet « Med' Rec »

Le projet « Med' Rec » a été initié au niveau international dans 5 pays différents, de 2010 à 2015. Il consiste à mettre en place un processus standardisé de conciliation médicamenteuse.

Ce projet a permis de préciser l'utilité de la conciliation médicamenteuse au sein des établissements de santé par sa capacité à réduire et prévenir l'iatrogénie médicamenteuse.

L'iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des événements indésirables, évitables ou non, provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments. L'événement indésirable médicamenteux évitable est une défaillance dans la prise en charge du patient et se nomme erreur médicamenteuse.

Ainsi, l'objectif de la conciliation médicamenteuse est de prévenir et d'intercepter les erreurs médicamenteuses susceptibles d'intervenir à l'admission d'un patient dans un établissement de santé (39).

Cette activité a également montré un intérêt pour le patient dans la compréhension de sa prise en charge médicamenteuse et sa gestion des traitements.

A la suite de cette expérimentation, une définition de la conciliation médicamenteuse a été proposée par la HAS.

2. Définition et objectifs

En 2015, la HAS a donné une définition de la conciliation médicamenteuse :

« La conciliation des traitements médicamenteux est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle.

Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. » (40)

Cette activité est réalisée essentiellement dans les établissements de santé. Elle implique les professionnels de santé hospitaliers mais aussi ceux de ville.

La conciliation médicamenteuse a pour principaux objectifs la réduction des erreurs médicamenteuses, la diminution du recours à l'hospitalisation et la continuité médicamenteuse. Elle fait partie des activités de pharmacie clinique centrées sur le patient (Figure 16).

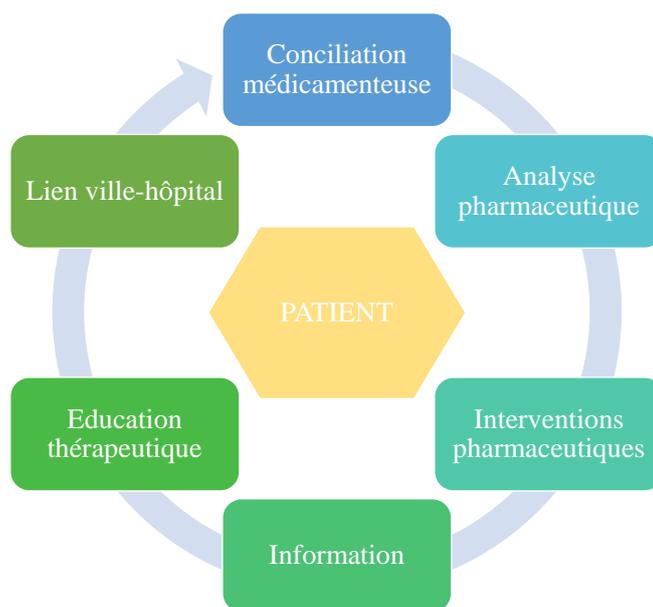


Figure 16. Conciliation médicamenteuse intégrée aux activités de pharmacie clinique (41)

Selon la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), la conciliation médicamenteuse participe à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient par la prévention de la survenue d'évènements indésirables graves.

La conciliation médicamenteuse permet également la maîtrise des dépenses de santé par la diminution du coût de prise en charge des événements indésirables, tant pour l'hôpital que pour les services de santé (41). Cette activité fait partie des critères de certification des établissements de santé et du volet obligatoire du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiace des Soins (CAQES) afin de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse (42) (43).

En 2017, la HAS a publié le guide « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissements de santé » dans le but d'accompagner les professionnels de santé, notamment les pharmaciens hospitaliers, dans la démarche de conciliation médicamenteuse (40).

3. Méthodologie

La conciliation médicamenteuse est un processus effectué en quatre étapes distinctes (40) (Figure 17) :

- Recueil des informations en utilisant plusieurs sources afin d'obtenir une liste exhaustive des traitements médicamenteux du patient
- Synthèse des données recueillies : réalisation du bilan médicamenteux optimisé et analyse pharmaceutique
- Validation du bilan médicamenteux par un professionnel de santé formé et habilité (pharmacien ou médecin)
- Exploitation et partage du bilan médicamenteux avec les professionnels de santé hospitaliers et de ville

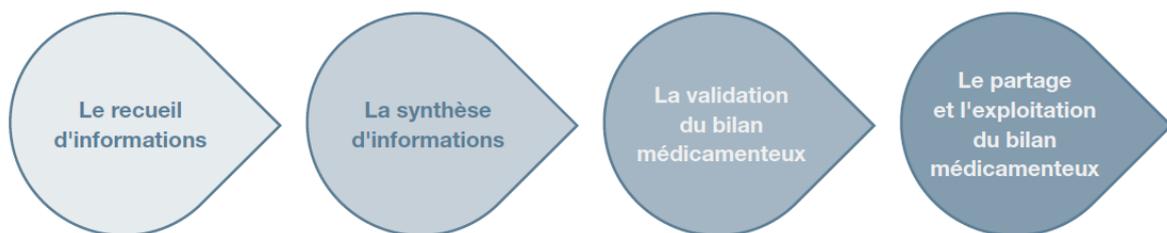


Figure 17. Séquences de la conciliation médicamenteuse (40)

3.1 Sources

D'après la SFPC, il est nécessaire de combiner au moins 3 sources afin d'obtenir un bilan médicamenteux complet et fiable. Ce bilan médicamenteux optimisé comprend les médicaments d'automédication et les médecines alternatives (phytothérapie et compléments alimentaires) pris par le patient.

Les sources essentiellement utilisées sont les suivantes : entretien avec le patient, dossier médical informatisé (DMI) et pharmacien d'officine.

3.1.1 Entretien avec le patient

Le patient est interrogé lors d'un entretien sur les différents médicaments pris au long cours ou de façon ponctuelle.

Des questions complémentaires orientées peuvent être posées pour compléter si nécessaire le bilan médicamenteux :

- Prescriptions anticipées : antihistaminiques, antiasthmatiques, antiémétiques, laxatifs, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), ...
- Automédication : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antiacides, antidiarrhéiques, homéopathie, ...
- Médecines alternatives : compléments alimentaires et phytothérapie (huiles essentielles, tisanes, ...)

La HAS propose un guide pour la réalisation d'un entretien optimal avec le patient (44) (Annexe 6).

3.1.2 Dossier Médical Informatisé

Une analyse approfondie du dossier médical du patient est effectuée, notamment dans l'objectif d'intercepter des modifications récentes de traitements à la suite de consultations ou d'hospitalisations.

Cette analyse est complétée par la recherche de courriers externes provenant du médecin traitant ou des médecins spécialistes intervenant dans la prise en charge du patient en ville.

3.1.3 Pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine du patient est contacté dans le but de compléter et confirmer le bilan médicamenteux en détaillant l'historique des dispensations de médicaments, au minimum sur les 3 derniers mois.

La connaissance des habitudes d'automédication du patient par le pharmacien d'officine est une aide précieuse dans la réalisation d'un bilan médicamenteux exhaustif.

3.1.4 Sources complémentaires

Des sources complémentaires peuvent s'avérer pertinentes pour compléter le bilan médicamenteux, principalement lorsque l'une des 3 sources précédentes ne peut être utilisées.

Ces autres sources peuvent être le médecin traitant, les ordonnances apportées par le patient, le Dossier Pharmaceutique (DP) ou Dossier Médical Partagé (DMP), la famille ou les proches... (Figure 18)

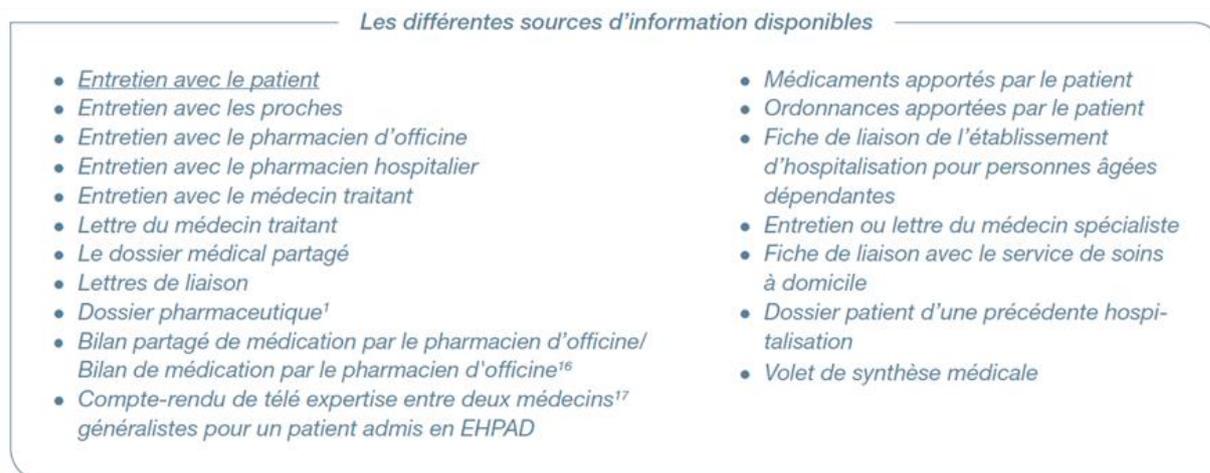


Figure 18. Sources d'information pour le recueil médicamenteux (40)

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

3.2 Bilan médicamenteux

Le bilan médicamenteux optimisé (BMO) correspond à la liste complète des médicaments pris et à prendre par le patient. Le BMO est comparé à la prescription effectuée par le médecin hospitalier : des divergences et des interactions médicamenteuses peuvent être détectées.

3.2.1 Analyse des divergences

La comparaison du BMO à la prescription réalisée en hospitalisation peut révéler des divergences. D'après la HAS, la divergence est définie comme un écart, non documenté dans le dossier patient, entre le bilan médicamenteux et l'ordonnance en cours du patient (40).

La divergence intentionnelle (DI) est une modification volontaire du traitement médicamenteux mais non documentée dans le dossier du patient.

La divergence non intentionnelle (DNI) est une modification involontaire du traitement médicamenteux et correspond à une erreur médicamenteuse. Les DNI doivent être interceptées et corrigées car elles sont susceptibles d'entraîner des événements indésirables.

Les DNI peuvent être de différentes natures, les plus fréquentes étant l'erreur par omission et l'erreur de posologie (45) (46) (Tableau 2).

Tableau 2. Caractérisation des erreurs médicamenteuses par leur nature (40)

Nature de l'EM	Nature détaillée de l'EM **
Erreur de patient	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erreur de personne. ■ Erreur dans le support d'identification.
Erreur par omission	
Erreur de médicament	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erreur de protocole thérapeutique. ■ Erreur de principe actif. ■ Erreur de forme galénique. ■ Erreur par redondance. ■ Erreur par ajout injustifié. ■ Erreur par contre-indication absolue. ■ Erreur par utilisation d'un médicament périmé.
Erreur de dose Sous-dose Surdose	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erreur dans le dosage du médicament. ■ Erreur de posologie. ■ Erreur de concentration. ■ Erreur de volume. ■ Erreur de débit de perfusion.
Erreur de modalité d'administration	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erreur de voie d'administration. ■ Erreur de durée de perfusion. ■ Erreur de technique d'administration.
Erreur de moment de prise	
Erreur de durée du traitement	

*EM : erreur médicamenteuse ; ** Nature détaillée de l'EM : la liste n'est pas exhaustive

3.2.2 Analyse pharmaceutique

Selon la SFPC, l'analyse pharmaceutique est indissociable à l'activité de conciliation médicamenteuse (41).

L'analyse pharmaceutique permet une expertise structurée et continue des thérapeutiques du patient et de leurs modalités d'utilisation. Elle prend en compte également les connaissances et pratiques du patient.

Le pharmacien vérifie la conformité des prescriptions aux recommandations de pratiques cliniques, en lien avec le profil du patient et ses paramètres clinico-biologiques. Une analyse d'interactions médicamenteuses est effectuée dans le but de prévenir le risque d'événements indésirables médicamenteux par perte d'efficacité ou surdosage.

L'objectif est d'obtenir une optimisation de l'efficacité et de la sécurité des thérapeutiques, une observance optimale, ainsi qu'une rationalisation des coûts (47). L'étude MEDREV a montré le bénéfice de l'association de la conciliation médicamenteuse à l'analyse pharmaceutique sur le taux d'erreurs médicamenteuses et le coût engendré par la prise en charge des conséquences des erreurs médicamenteuses (48).

3.3 Partage des informations

Les conclusions de la conciliation médicamenteuse sont résumées dans une fiche de conciliation insérée au dossier médical du patient (Annexe 7).

Si nécessaire, le pharmacien peut proposer au médecin des modifications concernant un ou plusieurs médicaments. Toute modification de prescription doit être partagée avec les professionnels de santé hospitaliers et de ville impliqués dans la prise en charge du patient, dans le but de garantir la continuité médicamenteuse.

Le lien hôpital-hôpital et ville-hôpital est essentiel dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, notamment aux points de transition du parcours du patient : entrée en hospitalisation, transfert de service, sortie d'hospitalisation (49) (Figure 19).

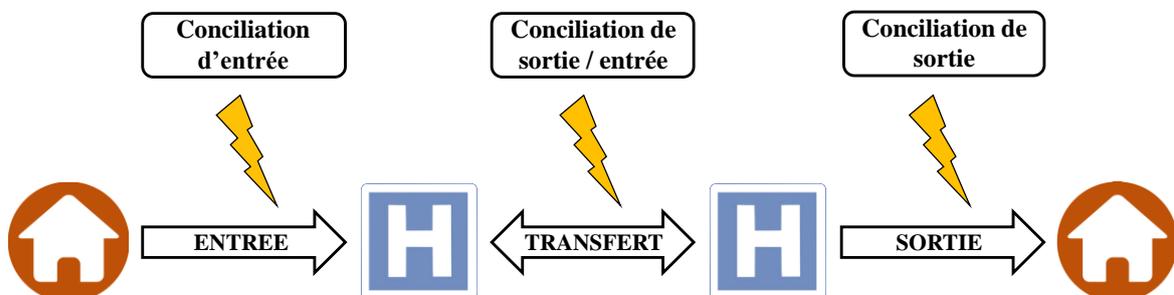


Figure 19. Points de transition à risque d'erreurs médicamenteuses

4. Conciliation médicamenteuse en pratique

La conciliation médicamenteuse est réalisée par un pharmacien hospitalier ou un interne en pharmacie en fonction de leur disponibilité et du temps dédié à cette activité. Le bilan médicamenteux peut être effectué par un externe en pharmacie ou un préparateur en pharmacie hospitalière (PPH).

4.1 Conciliation médicamenteuse d'entrée

4.1.1 Conciliation proactive

La conciliation médicamenteuse proactive est la réalisation du bilan médicamenteux *a priori* de l'admission du patient en hospitalisation et avant la rédaction de la prescription médicale initiale (Figure 20).

La conciliation proactive permet de prévenir les erreurs médicamenteuses et de réaliser une prescription médicamenteuse optimale à l'admission du patient.

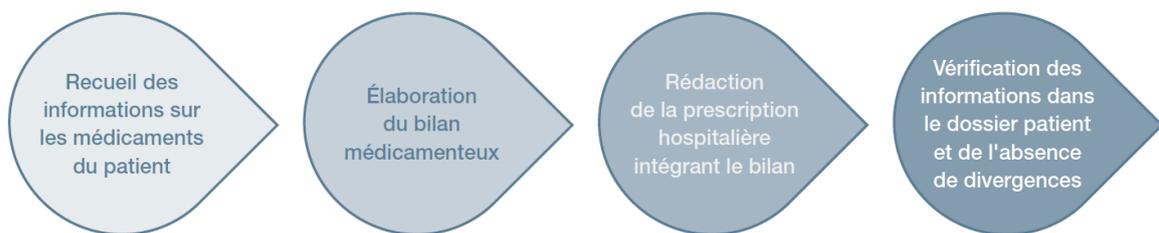


Figure 20. *Conciliation médicamenteuse proactive (40)*

La conciliation proactive est à privilégier lorsque l'organisation du service le permet. A défaut, une conciliation rétroactive peut être réalisée le plus tôt possible, dans les 24 à 48 heures suivant l'admission du patient.

4.1.2 Conciliation rétroactive

La conciliation médicamenteuse rétroactive est la réalisation du bilan médicamenteux *a posteriori* de l'admission du patient en hospitalisation et après la rédaction de la prescription médicale initiale (Figure 21).

La conciliation rétroactive permet de détecter des erreurs médicamenteuses et de les corriger après échange avec le prescripteur.



Figure 21. *Conciliation médicamenteuse rétroactive (40)*

4.2 Conciliation médicamenteuse de sortie

La conciliation médicamenteuse de sortie est la réalisation du bilan médicamenteux comparé à l'ordonnance de sortie réalisée par le prescripteur. Elle permet d'assurer la continuité médicamenteuse pour la suite de la prise en charge du patient dans un autre établissement de santé ou pour son retour à domicile.

La conciliation de sortie est associée à la réalisation d'une fiche de liaison ville-hôpital justifiant des arrêts, ajouts et modifications de traitements médicamenteux survenus en cours d'hospitalisation (Annexe 8).

4.3 Conciliation médicamenteuse en hospitalisation à domicile

En 2017, la SFPC a réalisé un guide de « Préconisations pour la pratique de la conciliation des traitements médicamenteux en hospitalisation à domicile », résumant les problématiques propres à la prise en charge du patient à domicile (50).

La conciliation médicamenteuse en HAD fait intervenir des acteurs différents des établissements de santé, en particulier l'IDE (Infirmier Diplômé d'Etat) à domicile et le pharmacien d'officine.

L'IDE est la personne la plus appropriée pour réaliser le recueil médicamenteux car au plus proche du patient dans sa prise en charge à domicile. Le pharmacien prend ensuite le relai pour effectuer l'analyse pharmaceutique et explorer les divergences. Si nécessaire, le pharmacien peut proposer des modifications de traitements aux médecins prescripteurs de ville ou hospitaliers si des interactions médicamenteuses ou divergences ont été détectées.

4.4 Critères de priorisation

Les caractéristiques des patients étant dépendantes de chaque pathologie, l'intérêt de la conciliation médicamenteuse peut varier en fonction des services.

Des critères de priorisation sont utilisés pour cibler les patients à haut risque d'iatrogénie médicamenteuse (51) : patients âgés de plus de 75 ans, polymédication, présence de médicaments à marge thérapeutique étroite (anticoagulants, immunosuppresseurs, anticancéreux...), entrée non programmée, durée du séjour d'hospitalisation.

D'autres critères peuvent s'avérer pertinents en fonction des spécialités et des services concernés.

Les patients atteints de cancers font parties des patients à haut risque. En effet, c'est une population de patients âgés, sous traitements anticancéreux à marge thérapeutique étroite et souvent polymédiqués.

II. CONCILIATION MEDICAMENTEUSE EN ONCOLOGIE

En 2019, la HAS a publié le guide « La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie » (52). Ce guide précise les spécificités de prise en charge des patients atteints de cancers nécessitant des adaptations dans la réalisation de la conciliation médicamenteuse à développer dans les services d'oncologie.

1. Spécificités du parcours de soins en oncologie

1.1 Organisation des soins

La prise en charge des patients atteints de cancers requiert des consultations fréquentes et des hospitalisations répétées, souvent en ambulatoire par des séjours en hôpital de jour (HDJ), ou parfois en HAD. Le cancer étant une maladie évolutive, les stratégies thérapeutiques nécessitent des changements de lignes de traitements réguliers.

L'oncologue est le médecin référent du patient atteint de cancer, mais de nombreux professionnels de santé peuvent également intervenir, notamment le chirurgien, le radiothérapeute et les professionnels des soins de supports pour la prise en charge de la douleur, l'aide psychologique et sociale, les soins socio-esthétiques et les conseils hygiéno-diététiques (Figure 22).

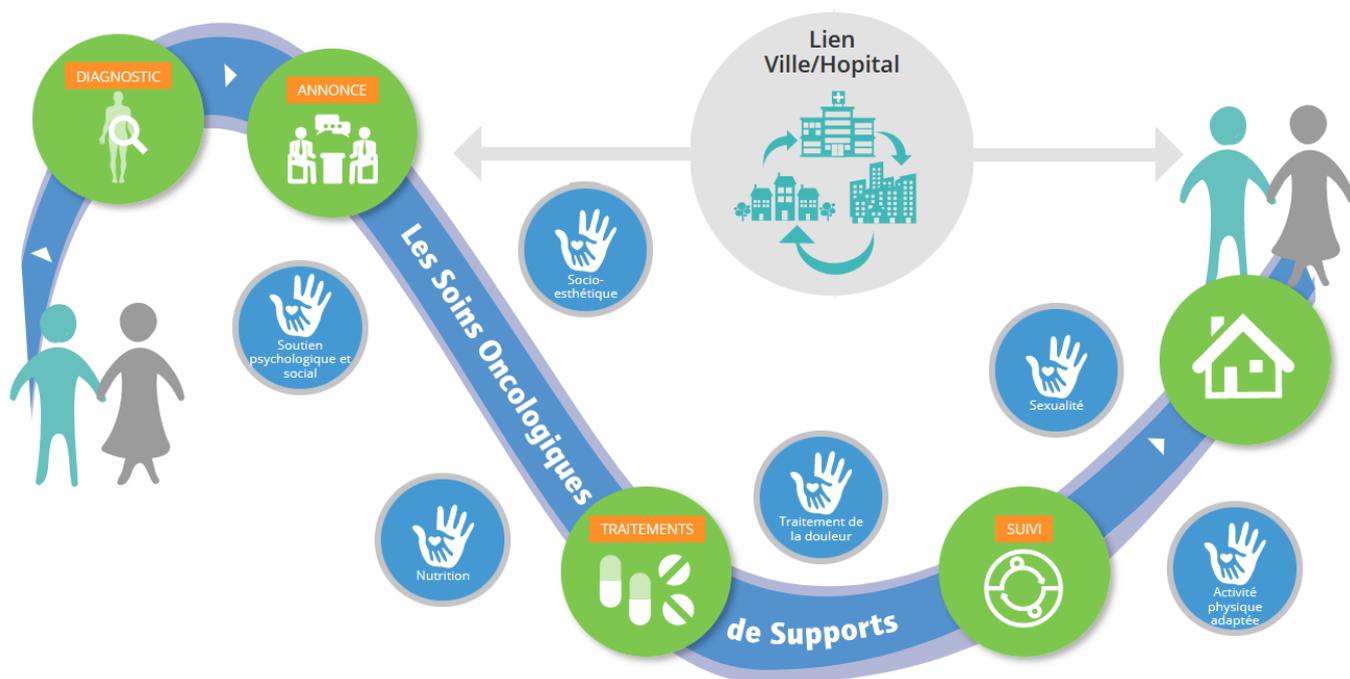


Figure 22. Parcours de soins en oncologie (53)

Cette prise en charge multidisciplinaire engendre des polymédications, à la fois pour traiter la maladie et pour soulager les effets indésirables associés aux soins.

Ainsi, le parcours de soins est complexe et met en collaboration les professionnels hospitaliers et de ville, en faisant intervenir essentiellement les médecins, pharmaciens et infirmiers (52).

1.2 Médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux sont pour la plupart cytotoxiques, à marge thérapeutique étroite et à haut risque d'interactions médicamenteuses (54). Le rapport bénéfice/risque pour le patient est constamment réévalué tout au long de sa prise en charge.

En cas d'apparition d'effets indésirables, des adaptations de doses peuvent être effectuées. L'étude de *Miranda et al.* a montré qu'une hospitalisation sur 10 en oncologie est en lien avec un effet indésirable du traitement anticancéreux (55).

Dans ce contexte, les activités de pharmacie clinique prennent alors tout leur sens au sein du parcours de soins du patient atteint de cancer (4) (5), notamment par la réalisation de conciliations médicamenteuses (56).

2. Conciliation médicamenteuse en pratique en oncologie

La conciliation médicamenteuse doit être effectuée au moment adéquat dans le parcours de soins du patient. Plusieurs situations ont été jugées pertinentes pour la réalisation de cette activité :

- Initiation d'une thérapie orale anticancéreuse
- Initiation d'une chimiothérapie systémique
- Evaluation d'oncogériatrie
- Inclusion dans un essai clinique

La conciliation médicamenteuse doit être réalisée autant que possible de façon proactive, avant l'initiation de toute nouvelle thérapie anticancéreuse, le but étant de détecter des divergences ou interactions médicamenteuses avant la première administration de l'anticancéreux.

2.1 Initiation d'une thérapie orale anticancéreuse

La conciliation médicamenteuse à l'initiation d'une thérapie orale est certainement la plus développée en France dans le domaine de l'oncologie (52).

Les thérapies orales étant fortement à risque d'interactions médicamenteuses, l'analyse pharmaceutique est essentielle avant l'instauration d'une nouvelle thérapie. En effet, leur absorption dans l'organisme peut dépendre de la prise d'autres médicaments, notamment les IPP modifiant le pH gastrique (57). De plus, les thérapies orales sont pour la majorité des substrats de multiples protéines de transport et cytochromes (54). L'association à certains médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ces protéines peut entraîner des

variabilités de concentrations sanguines de l'anticancéreux. De même, les thérapies orales peuvent également modifier les concentrations de certains traitements de comorbidités du patient, au risque de déstabiliser une maladie contrôlée.

Ces nombreux paramètres conditionnant l'efficacité des traitements et l'apparition d'effets indésirables, les interactions médicamenteuses doivent impérativement être détectées.

Lorsque l'organisation du service le permet, le pharmacien réalise la conciliation médicamenteuse avant la consultation de primo-prescription. Si une conciliation proactive ne peut être effectuée, elle est réalisée dès que possible après la primo-prescription, par exemple au moment de la rétrocession de la thérapie orale par la PUI (52).

Une fois la conciliation médicamenteuse effectuée, le pharmacien transmet ses conclusions à l'oncologue et, si nécessaire, des modifications sont réalisées.

Lorsque le traitement est disponible en ville, le lien avec la pharmacie d'officine est essentiel pour s'assurer de la disponibilité de la thérapie orale et maintenir une continuité médicamenteuse du traitement instauré en hospitalisation.

Dans l'idéal, la consultation de primo-prescription est effectuée en présence de l'oncologue, du pharmacien hospitalier et de l'IDE en charge du suivi des patients sous thérapies orales. Les consultations pluridisciplinaires permettent aux patients d'avoir accès à chacun des professionnels l'accompagnant dans sa prise en charge médicamenteuse, aux domaines de compétences complémentaires.

2.2 Initiation d'une chimiothérapie systémique

Les protocoles de chimiothérapies par voie systémique étant parfois complexes et présentant de nombreux effets indésirables (58), une conciliation médicamenteuse peut être réalisée à l'initiation d'un nouveau protocole.

Des traitements de support sont fréquemment prescrits en association aux chimiothérapies : antiémétiques, antidiarrhéiques, anti-infectieux, bains de bouche... Dans ce contexte, l'objectif principal de la conciliation est de vérifier la compatibilité des traitements de support avec les médicaments des comorbidités du patient et de faire le lien avec la ville en justifiant l'instauration des nouveaux traitements.

Un plan de prise peut être réalisé pour le patient afin de résumer les changements et ajouts de médicaments en expliquant leur indication. Ce plan de prise est particulièrement important lorsque le patient est naïf de tout traitement médicamenteux.

L'étude randomisée de *Vega et al.* a montré la réduction des erreurs médicamenteuses pour les patients bénéficiant d'une conciliation médicamenteuse à l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux (4% versus 30% dans le groupe contrôle) (59).

2.3 Evaluation d'oncogériatrie

Les personnes âgées, présentant de multiples comorbidités et souvent polymédiqués, sont une population particulièrement à risque d'événements indésirables médicamenteux. L'étude de *Nightingale et al.* a montré que 95% des patients âgés atteints de cancers présentaient au moins une erreur médicamenteuse (60).

Afin d'identifier les patients éligibles à une consultation d'oncogériatrie, le score G8 est utilisé par les oncologues (61). Ce score permet d'évaluer la vulnérabilité ou fragilité gériatrique d'un patient nécessitant une consultation adaptée. Il est basé sur l'état de santé actuel du patient et prend en compte notamment l'âge, le poids, l'IMC (Indice de Masse Corporelle), la motricité, les problèmes neuropsychiatriques et la polymédication (Annexe 9). Si le score est inférieur à 14, l'oncologue adresse le patient à un gériatre pour une consultation spécialisée.

Cette consultation a pour but de proposer une prise en charge adaptée au patient, notamment en prenant en compte sa fragilité pour émettre un avis sur la faisabilité des traitements envisagés. Dans ce cadre, le pharmacien réalise la conciliation médicamenteuse et évalue en particulier la gestion des traitements par le patient et leur compréhension.

Le choix de la thérapie anticancéreuse par l'oncologue sera adapté aux conclusions de la conciliation médicamenteuse en complément de la consultation d'oncogériatrie.

2.4 Inclusion dans un essai clinique

Les exigences des essais cliniques nécessitent la réalisation d'un bilan médicamenteux avant l'inclusion des patients, notamment dans l'objectif de vérifier l'absence de critères

d'exclusion. Actuellement, le bilan médicamenteux est réalisé principalement par les médecins investigateurs, les IDE de recherche clinique (62) ou les ARC. Cependant, ces données peuvent s'avérer incomplètes.

De plus, chaque médicament expérimental ayant un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique unique, la détection des interactions médicamenteuses est essentielle avant l'inclusion des patients dans les essais cliniques afin d'assurer la sécurité de leur prise en charge médicamenteuse (63).

Dans ce contexte, la réalisation d'une conciliation médicamenteuse par le pharmacien hospitalier dans le cadre des essais cliniques semble pertinente (64). En effet, le bilan médicamenteux optimisé permet la détection de médicaments interdits dans le cadre de l'essai et l'analyse pharmaceutique révèle les potentielles interactions médicamenteuses. Dans ce cadre, la conciliation médicamenteuse a pour objectif d'assurer la qualité des données recueillies et de prévenir les évènements indésirables médicamenteux.

PARTIE 3 – ETUDE RETROSPECTIVE DE L’IMPACT DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE

I. INTRODUCTION

Le risque d’interactions médicamenteuses est majeur chez les patients atteints de cancers. En effet, en plus des traitements chroniques des comorbidités, des traitements de support peuvent également être prescrits afin de soulager des symptômes associés à la maladie ou aux traitements anticancéreux (1).

Du fait de cette polymédication, les interactions médicamenteuses doivent faire l’objet d’une attention particulière par les équipes médicales. Ce risque est d’autant plus important que l’automédication et l’usage de médecines alternatives sont fortement présents dans cette population de patients (65) (66).

Dans ces conditions, le pharmacien hospitalier réalise l’analyse pharmaceutique des prescriptions et émet des recommandations afin de faciliter les décisions de l’oncologue dans la prise en charge médicamenteuse des patients (67) (68). La connaissance des interactions médicamenteuses est essentielle pour optimiser l’efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux.

Cette problématique est d’autant plus importante dans le cadre des essais cliniques, en particulier ceux de première administration à l’Homme (« first in man ») (69). Les données de tolérance du traitement expérimental conditionnant la dose recommandée pour la phase II (RP2D), elles ne doivent en aucun cas être biaisées par des interactions médicamenteuses.

La proportion d’essais cliniques de première administration à l’Homme est importante à l’Institut Bergonié. De plus, plusieurs échecs de screening causés par la présence de traitements interdits ont été constatés. L’étude de *Kari et al.* a montré que 3,2% des patients ne pouvaient pas être inclus en essais cliniques de phase I par la présence de médicaments interdits (70).

Dans ce contexte, une conciliation médicamenteuse a été instaurée en 2015 avant l’inclusion des patients en essais cliniques, notamment ceux de phase précoce.

Le but de l'étude est d'évaluer l'impact de la conciliation médicamenteuse sur la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques. L'objectif principal est de quantifier le nombre d'interactions médicamenteuses jugées cliniquement pertinentes détectées grâce à la conciliation médicamenteuse. L'objectif secondaire est de déterminer des variables prédictives de la survenue d'interactions médicamenteuses.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Design de l'étude

Une étude rétrospective a été conduite chez les patients atteints de cancers inclus dans les essais cliniques à l'Institut Bergonié, entre septembre 2015 et février 2020. Les patients ayant reçu une conciliation médicamenteuse avant leur inclusion dans un essai clinique ont été inclus dans l'étude.

2. Procédures

2.1 Sélection des patients

Les critères d'éligibilité des patients à une conciliation médicamenteuse ont été définis par les pharmaciens en concertation avec les oncologues. Plusieurs paramètres sont entrés en compte afin de prioriser cette activité, notamment le risque prévisible d'interactions médicamenteuses et la phase de l'essai clinique (Figure 23).

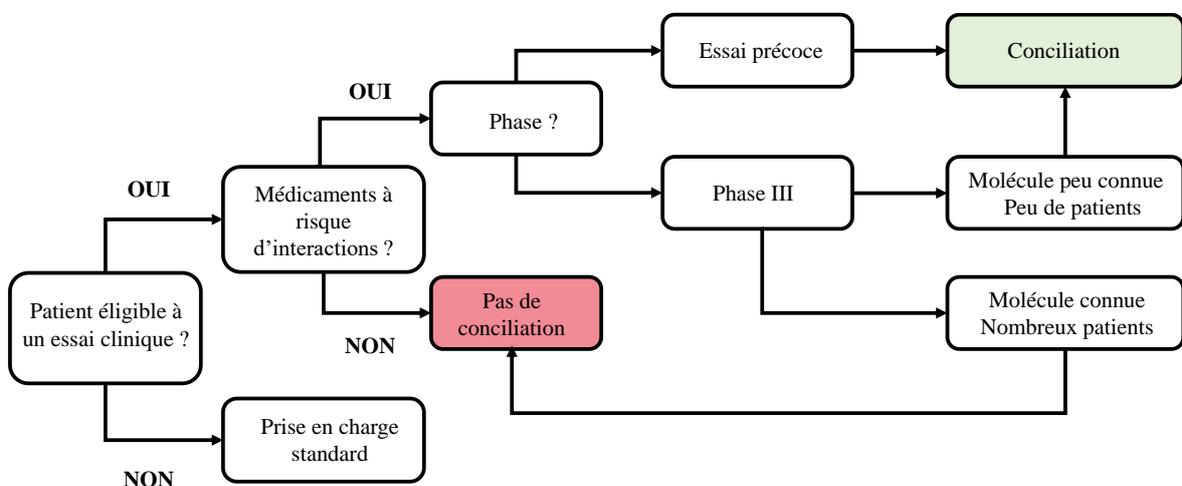


Figure 23. Arbre décisionnel de sélection des patients

Exceptionnellement, des conciliations ont pu être réalisées sur demande de l'oncologue dans le cadre d'essais cliniques ne répondant pas à l'arbre décisionnel, notamment pour des patients polymédiqués.

2.2 Recueil des données

Les caractéristiques démographiques, le type de cancer et les comorbidités de chaque patient ont été recueillis, ainsi que la phase de l'essai clinique pour lequel ils étaient éligibles.

Les traitements expérimentaux ont été classés selon leur voie d'administration (voie orale ou injectable) et leur mécanisme d'action (inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), inhibiteur de PARP, inhibiteur de mTOR, hormonothérapie, anticorps monoclonaux, chimiothérapies et autres thérapies anticancéreuses).

La conciliation médicamenteuse a été réalisée durant la période de screening des patients ou le jour de l'inclusion, avant la première administration du traitement expérimental. Au moins 3 sources ont été utilisées pour effectuer la conciliation médicamenteuse par le pharmacien : entretien avec le patient, dossier médical informatisé (DMI), pharmacien d'officine.

Une liste exhaustive des médicaments pris par le patient a été réalisée, incluant les médicaments pris en automédication et les médecines alternatives (phytothérapie et compléments alimentaires). Une fiche de recueil des traitements médicamenteux a été créée pour retranscrire le bilan médicamenteux optimisé (Annexe 10).

Les traitements concomitants ont été classés selon la classification ATC (système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique des médicaments) (71) et en fonction de leur indication : traitements de support (antiémétiques, antalgiques, laxatifs...), traitements des comorbidités (pathologies autres que le cancer), automédication et médecines alternatives.

2.3 Analyse des divergences

Les patients inclus dans l'étude étant principalement des patients ambulatoires, le BMO a été comparé au DMI. Les divergences par omission de médicaments ont été analysées.

Dans le cas où un patient était hospitalisé, d'autres types de divergences ont pu faire l'objet d'interventions pharmaceutiques (erreur de posologie, ajout...). Ces divergences ne seront pas détaillées dans la suite de l'étude.

2.4 Analyse pharmaceutique

En cas d'association de médicaments dans une même formulation, les médicaments ont été comptés individuellement dans l'analyse pharmaceutique. De plus, si un patient prenait le même médicament dans des formulations différentes, il n'était compté qu'une seule fois.

L'analyse pharmaceutique a été réalisée à l'aide du protocole de l'étude fourni par le promoteur, complété de la brochure investigateur des médicaments expérimentaux et du manuel pharmacie de l'étude. Dans certains essais cliniques, une liste des médicaments interdits et ceux nécessitant une surveillance clinico-biologique était détaillée dans le protocole de l'étude. Plusieurs protocoles se référaient à des listes préexistantes de sociétés savantes ou autorités compétentes (72) (73) (74).

Dans le cas où la molécule expérimentale était déjà commercialisée, une analyse approfondie a été effectuée grâce à l'utilisation de sites d'analyses d'interactions médicamenteuses : « Drugs.com » (75) et « Cancer Drug Interactions » (76).

L'analyse a été complétée par la recherche des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments concomitants. Les interactions avec les médecines alternatives (HDI) ont également été recherchées.

Les différentes sources utilisées pour l'analyse sont détaillées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Sources utilisées pour l'analyse pharmaceutique

Sources	Interactions		
	PK	PD	HDI
Protocole de l'étude	X	X	X
Brochure Investigateur du médicament expérimental	X	X	X
Manuel Pharmacie de l'étude	X	X	X
Indiana University. Cytochrome P450 Drug Interaction (72)	X		
FDA. Drug Development and Drug Interactions (73)	X		
CredibleMeds (74)		X	
Drugs.com (75)	X	X	
Cancer Drug Interactions (76)	X	X	
VIDAL. Résumé des Caractéristiques du Produit (77)	X	X	
EMA. Résumé des Caractéristiques du Produit (78)	X	X	
SFPO. Oncolien (79)	X	X	X
HUG. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-gp (80) (Annexe 11)	X		
DDI predictors (81)	X		
<i>Ivanyuk A et al.</i> Renal Drug Transporters and Drug Interactions (82)	X		
Hedrine : Herb Drug Interaction Database (83)			X
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (84)			X
National Center of Complementary and Integrative Health (85)			X
Fondation contre le Cancer. Guide des compléments alimentaires (86)			X
PubMed (87)	X	X	X

PK : Pharmacocinétique ; PD : Pharmacodynamique ; HDI : *Herb-Drug Interaction* ; FDA : *Food and Drug Administration* ; EMA : *European Medicines Agency* ; SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique ; HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève ; DDI : *Drug-Drug Interaction*

Chaque interaction détectée a été évaluée par le pharmacien afin de déterminer sa pertinence clinique. Les interactions impliquant les agents anticancéreux ont été prises en compte, ainsi que toutes autres interactions résultant des traitements concomitants du patient.

Lors de l'analyse d'interactions entre les médecines alternatives et le médicament expérimental, si l'information n'était pas retrouvée dans le protocole de l'étude et si les

recherches bibliographiques étaient infructueuses, la prise de ces médecines alternatives étaient déconseillées au patient par précaution.

2.5 Partage des informations

Les résultats de l'analyse pharmaceutique ont été consignés dans un tableau récapitulatif, notifiant l'avis du pharmacien pour chaque médicament, en détaillant les interactions éventuelles (Annexe 12).

Un compte-rendu a été envoyé par mail à l'oncologue référent en résumant les interactions détectées, leur potentiel impact clinique et l'avis pharmaceutique associé à des propositions d'actions à mener : surveillance de paramètres cliniques ou biologiques, substitution d'un traitement par un autre, arrêt d'un traitement.

Si nécessaire, un appel téléphonique à l'oncologue a été effectué en cas d'interactions médicamenteuses majeures, notamment en présence de médicaments interdits conditionnant l'inclusion du patient dans l'essai clinique.

Le compte-rendu de la conciliation a été ajouté au DMI du patient, résumant les changements de thérapeutiques effectués si tel était le cas.

3. Analyses statistiques

Les variables continues ont été décrites par la médiane (plage) et l'écart type de la moyenne, les variables qualitatives par la taille et pourcentage.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour analyser l'âge, le sexe, le type de cancer, le type de phase et de traitement expérimental, la présence de comorbidités, le nombre et la classification des traitements pris par le patient, ainsi que le type d'interactions détectées.

Des analyses univariées et multivariées de régression linéaire ont été effectuées pour identifier de potentiels facteurs de risque d'interactions médicamenteuses jugées cliniquement pertinentes. Les variables prédictives comprenaient l'âge, le sexe, la présence de comorbidités, le nombre de médicaments concomitants, le nombre de traitements pris en

automédication, le type de traitement expérimental et la phase de l'étude. Une valeur P inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel de programmation R (88).

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients et des essais

Entre septembre 2015 et février 2020, 501 conciliations médicamenteuses ont été réalisées. Trente patients ont reçu 2 conciliations et 1 patient en a reçu 3.

Le taux de patients conciliés sur le nombre total de patients inclus dans les essais nécessitant une conciliation médicamenteuse est de 57,7% (416 patients conciliés sur 721 patients inclus). Cinquante patients (10,0%) ont bénéficié d'une conciliation médicamenteuse mais n'ont finalement pas été inclus (en cas d'altération de l'état général, bilan biologique perturbé, absence de lésion tumorale cible...). Pour 35 patients (7,0%), une conciliation a été réalisée sur demande de l'oncologue dans le cadre d'essais ne répondant pas à l'arbre décisionnel de sélection des patients.

L'âge médian de la population est de 61 ans (16 – 87 ans) et 54,9% des patients sont des femmes (Tableau 4). Le nombre médian de comorbidités est de 2 (0 – 8), dont 28,3% d'hypertension artérielle (HTA), 27,3% d'affections psychiatriques (principalement dépression et anxiété) et 27,1% de maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, fibrillation auriculaire...) (Annexe 13).

Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

	N	%
Patients	501	100
Sexe		
Homme	226	45,1
Femme	275	54,9
Comorbidités	2 (0 - 8)	-
Oui	401	80,0
Non	100	20,0

Concernant les types de cancers, 95,6% des patients présentent un cancer solide, avec une représentation majoritaire des sarcomes (28,5%), suivis des cancers digestifs (18,4%) et du cancer du sein (16,8%) (Figure 24) (Annexe 14).

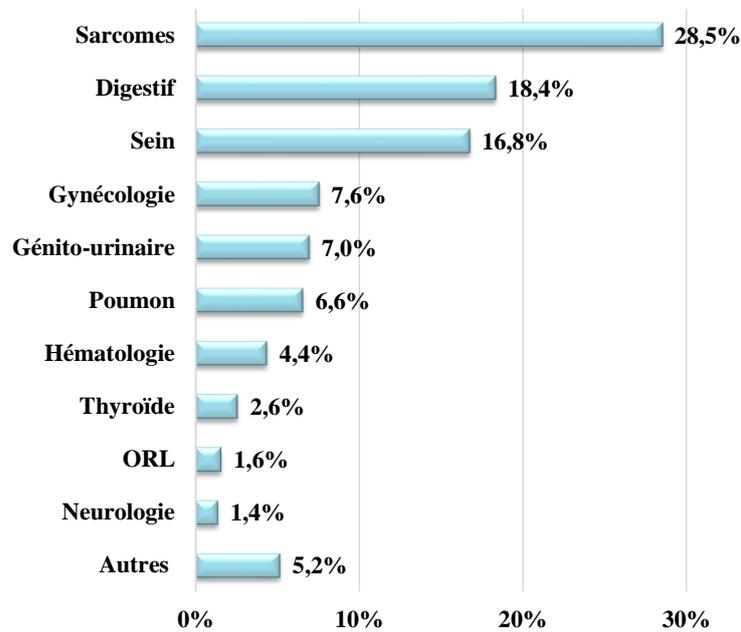


Figure 24. Types de cancers des patients inclus dans l'étude

Au total, 79 essais cliniques ont été concernés par au moins une conciliation médicamenteuse. La conciliation a été réalisée pour 477 patients éligibles à l'inclusion dans un essai de phase précoce, soit 95,2% (Figure 25).

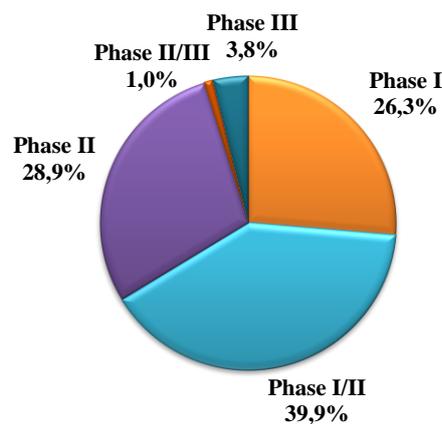


Figure 25. Pourcentage de patients conciliés selon la phase de l'essai

Concernant les traitements expérimentaux, 34,3% sont des ITK et 21,6% des anticorps monoclonaux (Tableau 5). Les thérapies orales ciblées autres que les ITK, inhibiteurs de PARP et inhibiteurs de mTOR, correspondent principalement à des inhibiteurs de BET, PRMT5 et EZH2. Le cyclophosphamide est le cytotoxique oral le plus représenté. Le médicament de thérapie innovante concerné par cette étude est un virus oncolytique.

Tableau 5. Mécanisme d'action des traitements expérimentaux

	N	%
Nombre de traitements expérimentaux	134	100
Mécanisme d'action		
Voie orale	89	66,4
ITK	46	34,3
Inhibiteurs de PARP	10	7,5
Inhibiteurs de mTOR	3	2,2
Autres thérapies ciblées	15	11,2
Hormonothérapie	10	7,5
Autres	5	3,7
Voie injectable	45	33,6
Chimiothérapies	9	6,7
Anticorps monoclonaux	29	21,6
MTI	1	0,7
Autres	6	4,5

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase ; PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymérase ;
mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin* ; MTI : Médicament de Thérapie Innovante

Pour 48,7% des patients, le traitement expérimental comprenait un seul médicament par voie orale et dans 39,1% des cas, l'essai testait une combinaison de traitements par voie orale et injectable (Figure 26).

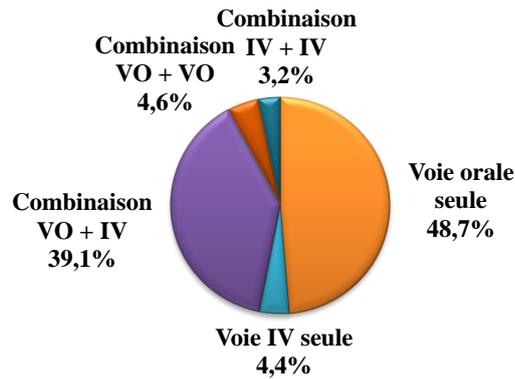


Figure 26. Voie d'administration des traitements expérimentaux

VO : Voie Orale ; IV : Voie Intraveineuse

2. Bilan médicamenteux

La conciliation médicamenteuse a permis de recueillir 2 915 traitements médicamenteux et médecines alternatives. Un minimum de 3 sources a été utilisé dans 94,2% des cas.

Le nombre médian de traitements par patient est de 5 (0 – 18). Classés par indication, 48,0% des médicaments recueillis sont des traitements de comorbidités, 28,8% des traitements de support et 23,2% des traitements d'automédication et médecines alternatives (Figure 27). Par classe ATC, la classe du système nerveux (N) est la plus représentée (Figure 28).

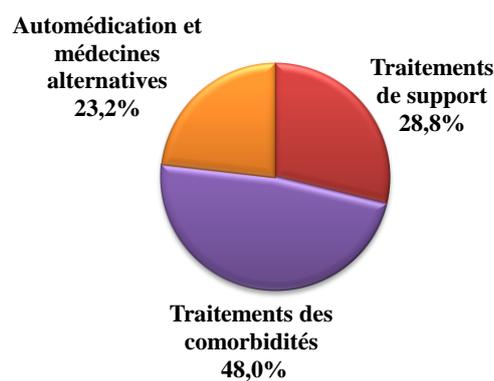


Figure 27. Traitements recueillis par indication

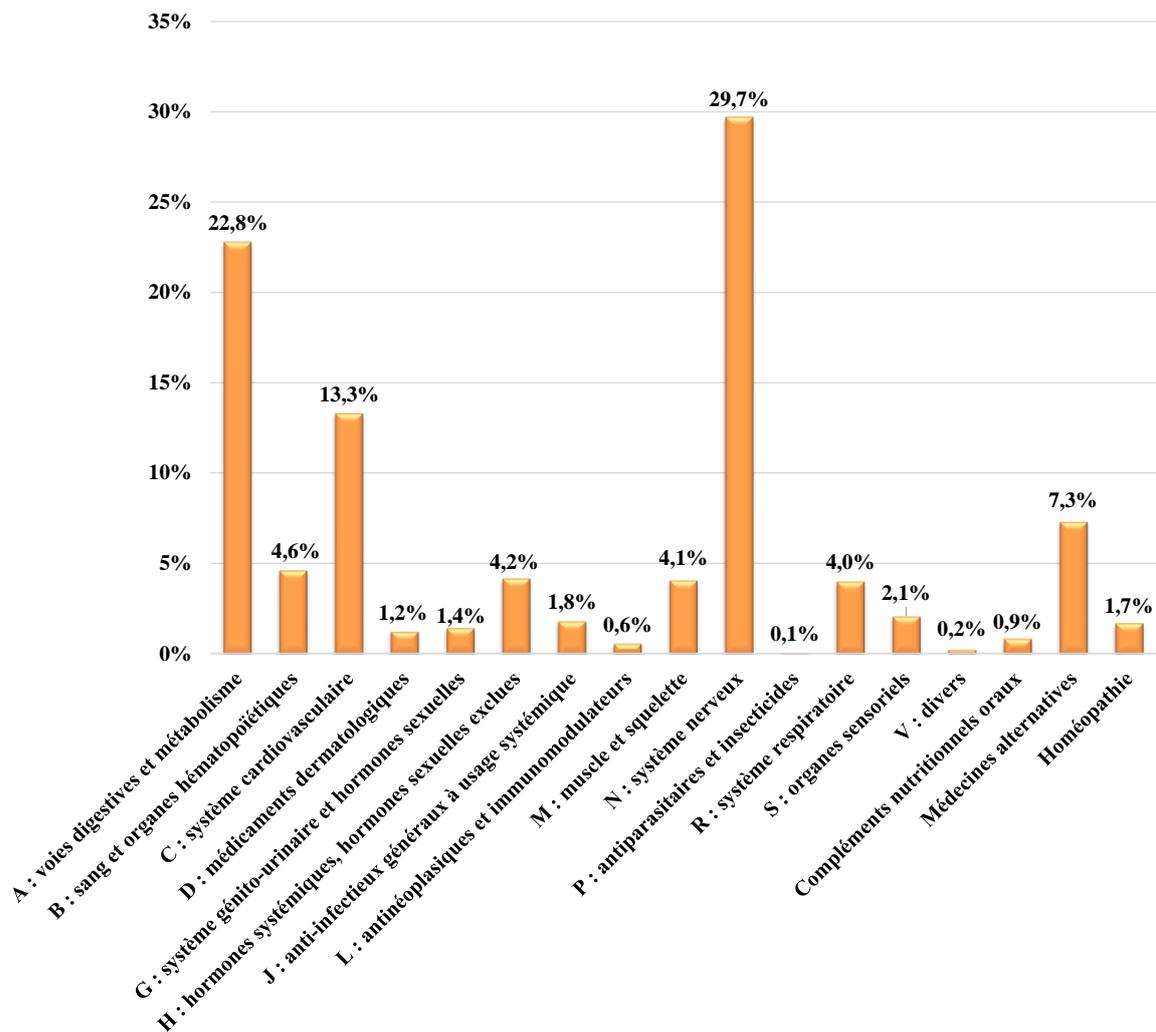


Figure 28. Traitements recueillis par classe ATC

Les traitements les plus représentés chez les patients sont ceux du système nerveux (N), présents au moins une fois chez 78,0% des patients, suivis des traitements des voies digestives et métabolisme (A), présents chez 61,7% des patients (Annexe 15). Les antalgiques de palier 1 type paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) (ibuprofène, kétoprofène...) sont la classe la plus représentée, devant les benzodiazépines et apparentées (bromazépam, oxazépam, zopiclone...) et les IPP (ésoméprazole, lansoprazole...) (Tableau 6).

L'automédication concerne 64,7% des patients et 21,0% des patients ont recours aux médecines alternatives (Annexe 15). Les patients utilisent particulièrement le desmodium pour « détoxifier le foie » et le curcuma pour la « prévention des cancers ». Les probiotiques sont utilisés principalement pour réguler le transit digestif (84) (Tableau 7).

Tableau 6. Top 10 des traitements par classes thérapeutiques

	Classes thérapeutiques
1	Antalgiques palier 1 (N)
2	Benzodiazépines et apparentés (N)
3	IPP (A)
4	Antalgiques palier 3 (N)
5	Laxatifs (A)
6	Antalgiques palier 2 (N)
7	Hormones thyroïdiennes (H)
8	β -bloquants (C)
9	Antidépresseurs (N)
10	IEC (C)

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

Tableau 7. Top 10 des médecines alternatives

	Médecines alternatives
1	Desmodium
2	Curcuma
3	Probiotiques
4	Spiruline
5	Euphytose
6	Propolis
7	Acerola
8	Bromelaine
9	Fleurs de Bach
10	Selenium

2.1 Analyse des divergences

La conciliation médicamenteuse a permis de découvrir 35,2% des traitements pris par les patients, soit plus d'un tiers des médicaments.

Le nombre médian de traitements découverts par patient est de 2 (0 – 13). La découverte d'au moins un traitement par rapport au DMI concerne 73,7% des patients.

La moitié (50,9%) des médicaments découverts grâce à la conciliation médicamenteuse sont des traitements pris de façon ponctuelle par les patients (traitements « à la demande »).

Au total, 90,2% des traitements des organes sensoriels (S) ne sont pas précisés dans le DMI et 72,2% des médicaments dermatologiques (D) (Annexe 16).

Concernant les médecines alternatives, 93,9% ont été découverts grâce à la conciliation.

La proportion des traitements découverts par classe ATC est représentée dans la Figure 29.

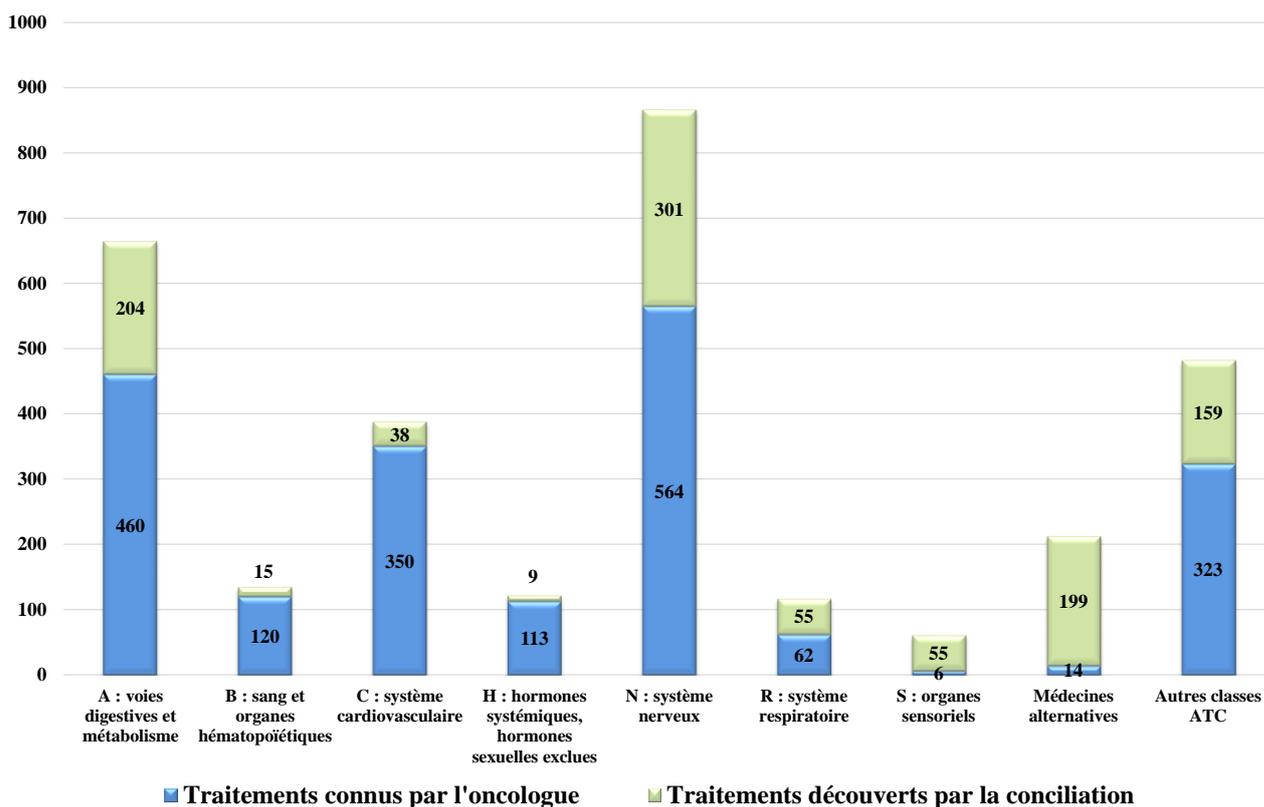


Figure 29. Nombre de traitements découverts grâce à la conciliation par classe ATC

Les traitements d'automédication et médecines alternatives correspondent à 60,9% des traitements découverts. La répartition des médicaments découverts selon leur indication est décrite dans la Figure 30.

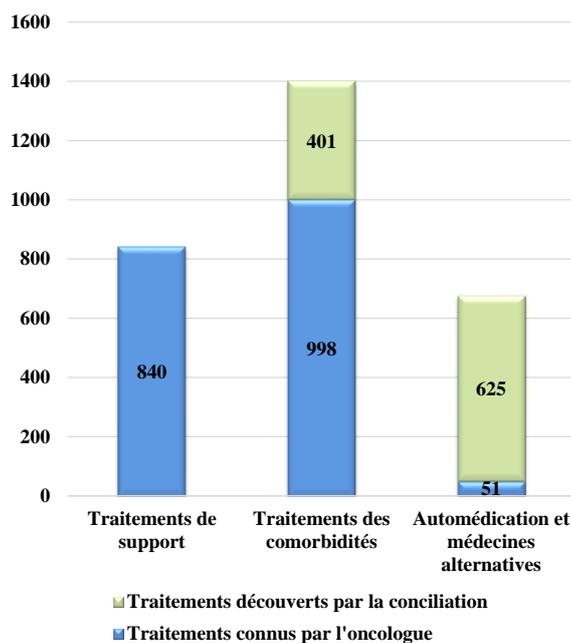


Figure 30. Nombre de traitements découverts grâce à la conciliation par indication

2.2 Analyse pharmaceutique

Au total, 360 interactions médicamenteuses chez 189 patients (37,7%) ont été jugées cliniquement pertinentes par le pharmacien effectuant la conciliation médicamenteuse. Ces interactions concernent 346 traitements ou médecines alternatives : une surveillance rapprochée de paramètres clinico-biologiques a été recommandée pour 188 traitements et 158 traitements ont été interdits par le protocole de l'étude (Annexe 17).

La majorité des interactions détectées sont de type pharmacocinétique (45,3%). Les interactions pharmacodynamiques représentent 20,6% des interactions et les médecines alternatives interviennent dans 32,8% des interactions (Tableau 8).

Tableau 8. Mécanisme des interactions médicamenteuses identifiées

Interactions médicamenteuses	Total	%
Total	360	100
Mécanisme d'interaction		
Pharmacocinétique	163	45,3
Pharmacodynamique	74	20,6
Médecines alternatives	118	32,8
Indéterminé	5	1,4

Au total, 55,2% des médecines alternatives présentaient au moins une interaction.

2.2.1 Traitements nécessitant une surveillance clinico-biologique

La présence d'interactions médicamenteuses nécessitant une surveillance de paramètres clinico-biologiques concerne 24,2% des patients. Parmi les traitements à surveiller, 37,2% ont été découverts grâce à la conciliation médicamenteuse.

Les interactions pharmacodynamiques sont principalement liées à un risque d'allongement de l'intervalle QT (16,5%). Les interactions de type pharmacocinétique mettent en jeu majoritairement les cytochromes P450 (57,7%) (Tableau 9).

Tableau 9. Mécanisme d'interactions des traitements nécessitant une surveillance

Interactions médicamenteuses	TS	%
Total	194	100
Mécanisme d'interaction		
Pharmacodynamique	41	21,1
Allongement du QT	32	16,5
Perturbations électrolytiques	1	0,5
Autres	8	4,1
Pharmacocinétique	125	64,4
Cytochromes	112	57,7
Transporteurs	13	6,7
Médecines alternatives	28	14,4

TS : Traitements à Surveiller

Les IPP (ésoméprazole, lansoprazole...) sont la classe thérapeutique la plus représentée, suivis des antidépresseurs (escitalopram, paroxétine...) et des inhibiteurs calciques (vérapamil, lercanidipine...) (Tableau 10).

Tableau 10. Top 5 des traitements nécessitant une surveillance

	Classes thérapeutiques
1	IPP (A)
2	Antidépresseurs (N)
3	Inhibiteurs calciques (C)
4	Corticoïdes (H)
5	Statines (C)

Au total, la classe ATC la plus représentée est celle du système cardiovasculaire (C) (26,1%). Les médecines alternatives représentent 13,3% des traitements nécessitant une surveillance (Figure 31).

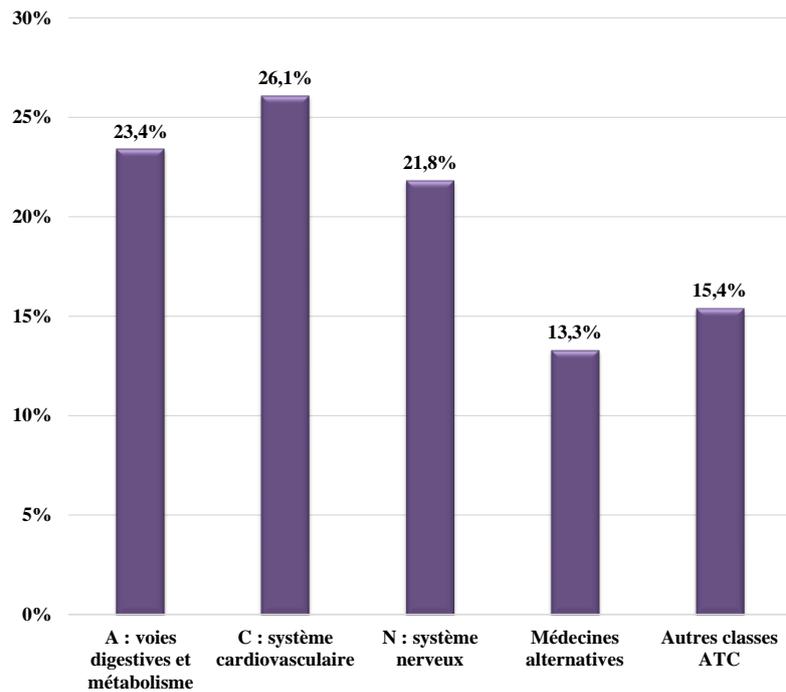


Figure 31. Classe ATC des traitements nécessitant une surveillance

Parmi les traitements à surveiller, 63,3% sont des traitements de comorbidités (Figure 32).

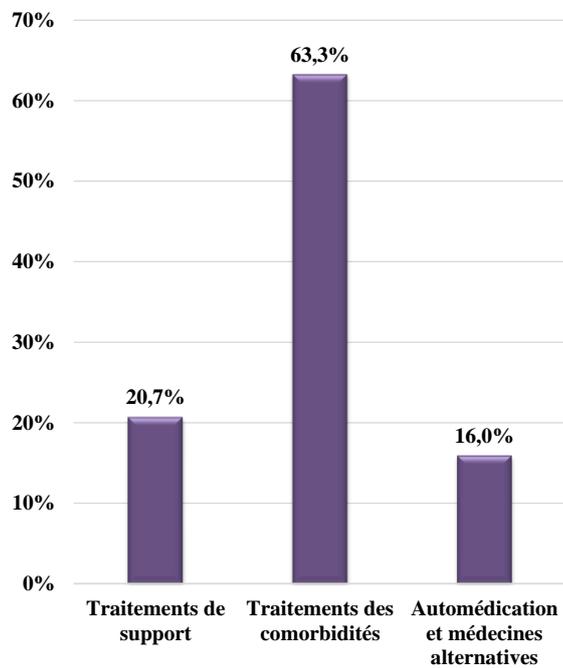


Figure 32. Indication des traitements nécessitant une surveillance

Des exemples d'interactions médicamenteuses nécessitant une surveillance rapprochée de paramètres clinico-biologiques sont détaillés dans le Tableau 11.

Tableau 11. Exemples de traitements nécessitant une surveillance

Médicament expérimental	Traitement concomitant	Mécanisme d'interaction	Avis pharmaceutique
ITK	Amiodarone*	* Inhibiteur CYP3A4	Surveillance toxicité ITK
Inhibiteur de PARP*	Fentanyl	* Inhibiteur CYP3A4	Surveillance dépression centrale
ITK*	Losartan	* Inhibiteur CYP2C9	Surveillance tension artérielle
Inhibiteur de PRMT5*	Escitalopram*	* Allongement du QT	Surveillance ECG
ITK*	Fluindione*	* Saignements	Surveillance INR

2.2.2 *Traitements interdits*

La présence d'au moins un traitement interdit concerne 18,8% des patients. Parmi les traitements interdits, 71,5% ont été découverts grâce à la conciliation médicamenteuse.

Les interactions médicamenteuses sont de type pharmacocinétique dans 19,9% des cas et 22,9% sont de type pharmacodynamique. Les médecines alternatives représentent 54,2% des interactions (Tableau 12).

Tableau 12. Mécanisme d'interactions des traitements interdits

Interactions médicamenteuses	TI	%
Total	166	100
Mécanisme d'interaction		
Pharmacodynamique	33	19,9
Allongement du QT	19	11,4
Perturbations électrolytiques	10	6,0
Autres	4	2,4
Pharmacocinétique	38	22,9
Cytochromes	26	15,7
Transporteurs	5	3,0
Absorption	6	3,6
Autres	1	0,8
Médecines alternatives	90	54,2
Indéterminé	5	3,0

TI : Traitements interdits

La supplémentation phosphocalcique et les IPP sont les classes thérapeutiques les plus représentés, suivis des antidépresseurs (escitalopram...) et des antiarythmiques (amiodarone, flécaïne...) (Tableau 13).

Tableau 13. Top 5 des traitements interdits

Classes thérapeutiques	
1	Supplémentation phosphocalcique (A)
2	IPP (A)
3	Antidépresseurs (N)
4	Antiarythmiques (C)
5	Diurétiques (C)

Au total, la classe ATC des traitements interdits la plus représentée est celle des voies digestives et métabolisme (A) (12,0% des traitements interdits), suivie du système cardiovasculaire (C) (10,8%) et du système nerveux (N) (9,5%) (Figure 33) (Annexe 18).

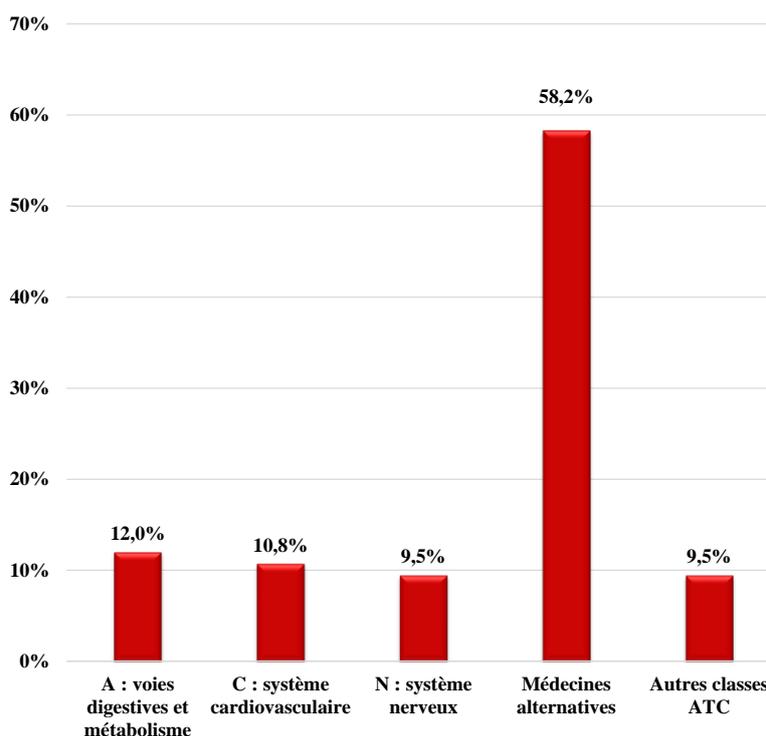


Figure 33. Classe ATC des traitements interdits

Parmi les traitements interdits, 10,8% sont des traitements de support, 26,6% des traitements de comorbidités et 62,7% des traitements d'automédication et médecines alternatives (Figure 34).

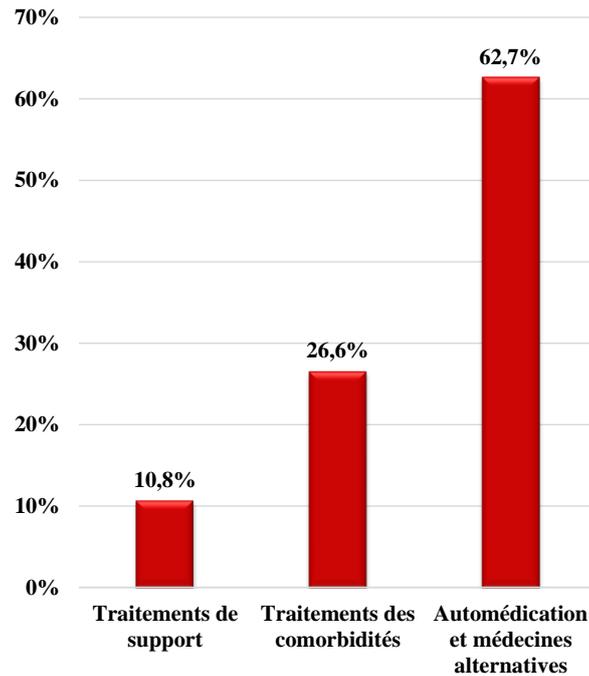


Figure 34. Indication des traitements interdits

La majorité des traitements interdits ont été arrêtés par l'oncologue (85,4%) ou substitués en suivant l'avis pharmaceutique (6,3%). Le traitement interdit a été poursuivi dans 1,3% des cas par nécessité pour le patient et après accord du promoteur de l'essai. De plus, 3,8% des traitements interdits ont été poursuivis car le patient n'a pas pu être inclus dans l'essai clinique (Figure 35). Pour 3,2% des traitements interdits, le devenir du médicament n'a pas été retrouvé dans le DMI du patient.

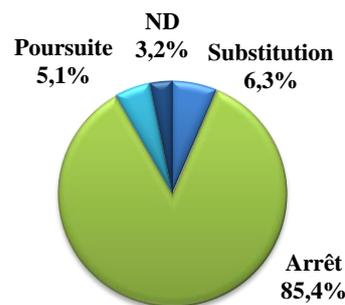


Figure 35. Devenir des traitements interdits

ND : Non Déterminé

Des exemples d'interactions médicamenteuses mettant en jeu des traitements interdits sont exposés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Exemples de traitements interdits

Médicament expérimental	Traitement concomitant	Mécanisme d'interaction	Avis pharmaceutique
ITK	Levure de riz rouge*	* Médecine alternative	Arrêt levure de riz rouge
ITK*	Atorvastatine	* Inhibiteur CYP3A4	Arrêt atorvastatine + suivi bilan lipidique
Inhibiteur de PRMT5	Lansoprazole*	* Inhibiteur P-gp	Arrêt lansoprazole
Inhibiteur de PARP	Vérapamil*	* Inhibiteur CYP3A4	Substitution vérapamil
ITK	Esoméprazole*	* Diminution absorption ITK (modification du pH gastrique)	Arrêt ésoméprazole
ITK*	Hydroxyzine*	* Allongement du QT	Arrêt hydroxyzine

3. Potentiels facteurs de risque d'interactions médicamenteuses

En analyse univariée, la présence de comorbidités, le nombre total de traitements, le nombre de traitements pris en automédication, les thérapies orales ciblées et les essais de phase précoce sont associés à un risque majoré d'interactions médicamenteuses.

Après un ajustement multivarié, le risque d'interactions médicamenteuses est statistiquement plus élevé en présence d'au moins une comorbidité (OR 3.00 [IC 95% ; 1.62 ; 5.80] ; $p < 0.001$). Le nombre total de traitements pris par le patient et le nombre de traitements pris en automédication, dont les médecines alternatives, sont des facteurs de risque d'interactions médicamenteuses (respectivement OR 1.14 [IC 95% ; 1.07 ; 1.22] ; $p < 0.001$ et OR 1.24 [IC 95% ; 1.08 ; 1.44] ; $p < 0.01$). Aussi, la présence d'au moins une thérapie orale ciblée est à risque d'interactions (OR 6.17 [IC 95% ; 3.30 ; 12.4] ; $p < 0.001$) (Annexe 18).

L'âge, le sexe et la phase de l'essai ne sont pas corrélés à la présence d'interactions médicamenteuses en analyse multivariée.

IV. DISCUSSION

De nombreuses études ont été réalisées à propos des risques d'événements indésirables médicamenteux chez les patients atteints de cancers (58) (89) (90). L'étude de *Ramos et al.* a montré que les interactions médicamenteuses pourraient être l'objet de 2,7% d'effets

indésirables chez les patients atteints de cancers sous thérapies anticancéreuses (91) L'étude de *Miranda et al.* a conclu que 2% des patients atteints de cancers seraient réhospitalisés à cause d'interactions médicamenteuses (55).

La réalisation de conciliations médicamenteuses ou de consultations pharmaceutiques (65) sont des moyens efficaces pour limiter ce risque. D'après les éléments de la littérature, il ressort un bénéfice évident de l'activité du pharmacien dans l'optimisation des thérapies anticancéreuses et la prévention de leurs effets indésirables (4) (67) (68).

D'après nos connaissances, l'Institut Bergonié est le premier centre en France à réaliser une conciliation médicamenteuse formalisée pour les patients inclus dans les essais cliniques. Son expertise a contribué à la rédaction du guide de la HAS « La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie » (52) (92).

Des études ont montré que la réalisation d'un bilan médicamenteux exhaustif et la détection des interactions médicamenteuses avant inclusion des patients en essais cliniques sont primordiaux, autant pour la sécurité des patients que pour la qualité des données recueillies (7) (69) (70).

Dans ce contexte, le pharmacien clinicien est la personne qualifiée pour effectuer la conciliation médicamenteuse, en apportant son analyse et son jugement aux données recueillies (63) (93). D'autres acteurs peuvent également intervenir dans le recueil des traitements médicamenteux des patients, comme les IDE de recherche clinique, parfois les médecins investigateurs (62), les ARC ou les PPH.

Le nombre médian de médicaments recueillies grâce à la conciliation médicamenteuse est de 5 (0 – 18), avec une représentation majoritaire des antalgiques de palier 1 type paracétamol et AINS. Cette classe thérapeutique est également celle la plus prescrite dans la population générale (94). En deuxième position se trouvent les benzodiazépines qui, quant à elles, sont plus prescrites chez les patients atteints de cancers par rapport à la population générale, l'anxiété étant une comorbidité fortement présente dans cette population de patients.

Dans cette étude, la conciliation médicamenteuse a permis de détecter des interactions jugées pertinentes chez 37,7% des patients. Ce chiffre se situe à la limite haute des données

retrouvées dans la littérature en pratique standard en oncologie (14 – 41 %) (58) (67) (89) (91).

Parmi ces interactions, 46,5% mettent en jeu des traitements de comorbidités des patients, la classe la plus représentée étant celle des traitements du système cardiovasculaire (C) (ex : antihypertenseurs, antiarythmiques, statines). Les autres classes intervenant majoritairement dans les interactions médicamenteuses sont les traitements des voies digestives et métabolisme (A) (18,2%) et ceux du système nerveux (N) (16,2%). Ces 2 dernières classes peuvent appartenir aux traitements de comorbidités des patients (ex : antidiabétiques, antidépresseurs), mais également aux traitements de support (ex : IPP, laxatifs, antiémétiques, opiacés) ou aux traitements d'automédication (ex : antiacides, paracétamol).

Il est à noter que la conciliation médicamenteuse a permis de découvrir 37,2% des traitements nécessitant une surveillance rapprochée de paramètres clinico-biologiques et 71,5% des traitements interdits. Les oncologues doivent être sensibilisés à l'automédication des patients et à l'usage des médecines alternatives.

Les médecines alternatives, largement utilisées chez les patients atteints de cancers (66) (95) (96), sont présentes chez 21% des patients inclus dans l'étude et sont impliquées dans les interactions dans 55,2% des cas. Ce chiffre est légèrement supérieur aux résultats de la littérature (8% - 50,3%) (65) (91). Cette différence peut s'expliquer par le fait que pour limiter les biais et le risque d'événements indésirables liés aux traitements expérimentaux, la majorité des protocoles interdit l'usage des médecines alternatives. De plus, en cas de manque de donnée dans le protocole de l'étude ou dans les recherches bibliographiques, l'usage des médecines alternatives a été déconseillé par le pharmacien par précaution.

L'enquête menée par *Lee et al.* auprès des oncologues membres de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) a déterminé que seulement 41% d'entre eux abordent l'utilisation de médecines alternatives avec leurs patients. La cause principale est un défaut de connaissances sur le sujet pour répondre aux questions des patients. Deux tiers des oncologues déclarent manquer de formation sur les médecines alternatives (95).

Concernant les mécanismes d'interactions médicamenteuses, 45,3% sont de type pharmacocinétique, faisant intervenir en majorité les cytochromes P450, ceci en accord avec l'étude de *Ramos et al.* (91). D'un point de vue pharmacodynamique, 14,2% des

interactions sont dues à un risque majoré d'allongement du QT. Ce type d'interaction est également décrit dans la littérature, notamment dans les études de *Van Leeuwen et al.* (89) (97) (98).

Ainsi, la conciliation médicamenteuse a permis d'émettre des recommandations de suivi des paramètres clinico-biologiques pour 24,2% des patients. La présence de traitements interdits a été évitée pour 18,8% des patients (85,4% d'arrêts, 6,3% de substitutions), permettant de limiter le risque de déviations aux protocoles. Aucun traitement n'a été cause de non-inclusion des patients dans les essais, donnée en cohérence avec l'étude de *Lauren A. Marcat et al.* (7).

Parmi les facteurs de risque d'interactions médicamenteuses, il a été montré que la présence de comorbidités, le nombre total de médicaments et le nombre de traitements pris en automédication sont corrélés à la présence d'interactions médicamenteuses. Ceci est en accord avec les données retrouvées dans la littérature (89) (91) (97). De plus, les interactions médicamenteuses sont plus fréquentes en cas d'utilisation de thérapies orales ciblées, à fort risque d'interactions au niveau des cytochromes et souvent à marge thérapeutique étroite (54) (70) (89) (90). L'âge, le sexe et la phase de l'essai ne sont pas corrélés à la présence d'interactions médicamenteuses.

Limites de l'étude

Le temps consacré à la réalisation de la conciliation médicamenteuse n'a pu être évalué dans cette étude. Les données concernant la durée de la conciliation étant très hétérogènes et souvent manquantes, l'analyse n'aurait pas été représentative de la pratique.

Seulement 2 sources ont été utilisées dans 5,8% des conciliations réalisées. En effet, soit le patient a présenté une altération de l'état général ne permettant pas la réalisation d'un entretien, soit le patient a refusé que le pharmacien contacte d'autres professionnels de santé de ville pour compléter le recueil médicamenteux.

Par manque de temps, de ressources humaines et par soucis d'organisation dans les prises de rendez-vous, seulement 57,7% des patients inclus dans les essais éligibles à la conciliation ont réellement pu en bénéficier. A noter que 10,0% des patients ayant

bénéficié d'une conciliation médicamenteuse n'ont finalement pas été inclus dans l'essai, pour des raisons autres que le médicament (99).

Parmi les limites de cette étude, il est à préciser que le pourcentage d'interactions médicamenteuses considérées comme pertinentes dépend du jugement du pharmacien qui, aidé par des outils d'analyse (Tableau 3), doit interpréter les données afin d'émettre un avis et des recommandations. Le nombre de pharmaciens intervenant dans cette analyse étant important, le jugement de chacun est à prendre en compte et pourrait faire varier la prévalence des interactions médicamenteuses jugées cliniquement pertinentes. Pour limiter ce biais, un double contrôle par un pharmacien sénior est effectué durant les premiers mois d'activité de chaque nouveau pharmacien réalisant la conciliation.

De plus, l'interprétation des interactions détectées lors de l'analyse pharmaceutique est basée essentiellement sur le protocole de l'étude détaillant la liste des molécules interdites ou à surveiller, elle-même fondée sur des données principalement *in vitro* recueillies lors d'études précliniques. Or, cette liste peut varier d'un protocole à un autre pour une seule et même molécule. L'interprétation est donc dépendante des exigences de chaque protocole, conditionnant parfois l'inclusion d'un patient dans l'essai.

L'étude de *You et al.* a montré une forte hétérogénéité des protocoles d'essais de phase précoce concernant la liste des médicaments intervenant dans les interactions médicamenteuses (100). En effet, l'implication clinique réelle des interactions médicamenteuses étant souvent méconnue, certains promoteurs mettent en place des critères d'exclusion très stricts afin de limiter les risques d'interactions. A contrario, certaines études acceptent des traitements potentiellement à risque, sous condition de surveillance rapprochée, pour garantir l'accès de l'essai au plus grand nombre de patients et être davantage représentatif de la population générale.

Enfin, le partage des informations vers la ville reste encore limité en pratique. Même si un contact téléphonique est effectué avec le pharmacien d'officine dans le cadre de la conciliation médicamenteuse, un compte-rendu reste encore à mettre en place pour les professionnels de ville. Ce lien ville-hôpital paraît essentiel mais reste complexe du fait de la multiplicité des essais, des molécules encore méconnues et des contraintes pouvant différer d'un essai à un autre pour une même molécule. Parfois, certains promoteurs

refusent la diffusion d'informations concernant leurs essais cliniques vers les professionnels de santé de ville.

Cependant, des recommandations générales pourraient être émises pour les officines et médecins de ville, notamment en alertant sur l'automédication des patients et l'usage des médecines alternatives.

Perspectives et conclusion

En pratique, l'activité de conciliation médicamenteuse est présentée lors des mises en place des essais cliniques répondant aux critères de sélection des patients. Les promoteurs ont reconnu les bénéfices de cette activité pour la sécurité des patients et la qualité des données recueillies dans le cadre de leur étude clinique. Ainsi, la conciliation médicamenteuse est maintenant financée par les promoteurs des essais, facturée en surcoût parmi les prestations pharmaceutiques, en dehors des prestations du contrat unique (Annexe 5).

La réalisation des conciliations médicamenteuses étant particulièrement chronophage pour le pharmacien, l'activité ne peut être réalisée pour tous les essais. Un projet est en cours d'étude de faisabilité pour la mise en place d'un outil d'analyse pharmaceutique des prescriptions, en collaboration avec la start-up « Synapse Medicine », intégrant la liste des médicaments à risque d'interactions détaillée dans les protocoles (101). Au-delà du gain de temps, l'objectif est d'assurer la reproductibilité de l'analyse quel que soit le pharmacien réalisant la conciliation médicamenteuse. L'objectif secondaire est de proposer des alternatives aux traitements interdits, actuellement arrêtés plutôt que substitués.

Il est possible que dans un futur proche, des intelligences artificielles pourront réaliser des analyses exhaustives et pertinentes notamment grâce à la modélisation des molécules pouvant prédire des interactions médicamenteuses *in vivo* (102). Cependant, le jugement de l'Homme paraît indispensable à l'analyse finale des interactions intégrant les données cliniques et biologiques du patient.

En conclusion, cette étude a montré que la conciliation médicamenteuse avant l'inclusion des patients en essais cliniques permet de détecter un taux important d'interactions médicamenteuses potentiellement à risque d'événements indésirables graves pour le patient et pouvant biaiser les données des essais cliniques. Des facteurs de risque

d'interactions médicamenteuses ont été identifiés, notamment la prise de traitements en automédication, point sur lequel les professionnels de santé peuvent agir afin de réduire ce risque.

Le pharmacien ayant une place à part entière dans la prise en charge multidisciplinaire des patients en essais cliniques, l'activité de conciliation médicamenteuse doit continuer à se développer dans l'intérêt général des patients et de la recherche clinique, en étroite collaboration avec les oncologues.

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'impact financier des événements indésirables médicamenteux évités, tant pour les services de santé que pour les promoteurs des essais cliniques.

CONCLUSION

Le nombre de patients atteints de cancers est en constante augmentation en France, notamment par les progrès diagnostiques et thérapeutiques réalisés ces dernières années. Les activités développées en oncologie sont de plus en plus performantes et permettent le déploiement de la médecine personnalisée de précision. Cependant, l'apparition des thérapies ciblées a engendré de nouveaux défis dans la prise en charge des cancers, en plaçant le patient au cœur de sa prise en charge thérapeutique, principalement par la gestion des traitements anticancéreux à domicile et des potentiels événements indésirables associés.

Les événements indésirables médicamenteux sont une problématique actuelle de santé publique. Par la réalisation des activités de pharmacie clinique, le pharmacien hospitalier participe à l'optimisation des thérapeutiques et l'efficience des soins pour la réduction de ces événements indésirables. Il contribue à la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint de cancer, au sein d'un parcours de soins faisant intervenir de nombreux professionnels de santé hospitaliers et de ville.

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cancers est d'autant plus complexe dans le cadre de la recherche clinique. En effet, la réglementation exige un recueil de données rigoureux pour la sécurité des patients et la fiabilité des résultats des essais cliniques. Dans ce cadre, l'intervention du pharmacien hospitalier apparaît essentielle dans le parcours de soins du patient participant à la recherche clinique.

L'étude présentée dans ce mémoire a démontré l'intérêt de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques par la détection d'interactions médicamenteuses pour près de 38% des patients et la découverte de 71,5 % des traitements interdits. Cette activité de conciliation doit continuer à se développer à l'aide de moyens humains ou informatiques pour l'ensemble des essais cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. Vol. 16, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2015. p. e333–41.
2. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. Vol. 6, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2006. p. 546–58.
3. Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. Vol. 5, *Lancet Oncology*. Lancet Oncol; 2004. p. 489–96.
4. Leveque D, Delpuech A, Gourieux B. New anticancer agents: Role of clinical pharmacy services. *Anticancer Res*. 2014;34(4):1573–8.
5. Holle LM, Harris CS, Chan A, Fahrenbruch RJ, Labdi BA, Mohs JE, et al. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(3):185–94.
6. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharm Hosp Clin*. 2019;54(1):56–63.
7. Marcath LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–8.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
9. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Rapp INCA*. 2019;

10. Peretti-watel P, Alleaume C. La vie cinq ans après le diagnostic de cancer. 2018;
11. Cancers – Santé publique France [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
12. INCa. Les actions de recherche en cancérologie. Rapport. 2019;
13. INCa. Les cancers en France. Rapport. 2018;
14. Kim JY, Cho CH, Song HS. Targeted therapy of ovarian cancer including immune check point inhibitor. *Korean J Intern Med.* 2017;32(5):798–804.
15. Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, et al. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l’environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2018;21:442–8.
16. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. Vol. 834, *European Journal of Pharmacology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 188–96.
17. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer, état des lieux en 2015 et enjeux. Rapport. 2016;
18. INCa. Oncogénétique - Principales prédispositions génétiques et principaux gènes associés. 2018.
19. INCa. Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire - L’organisation de l’offre de soins [Internet]. [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire>
20. Pennock GK, Chow LQM. The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment. *Oncologist.* 2015;20(7):812–22.

21. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012;
22. REGLEMENT (UE) n° 536/2014 de Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. 2014;
23. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)
24. Daniel V, Empana-barat F, Hutt A, Lehmann A et al. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé. 2020;
25. ANSM. Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). 2018;
26. La loi Jardé et son application en pratique - SFRMS [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.sfrms-sommeil.org/recherche/comite-devaluation-des-protocoles-de-recherche-clinique/loi-jarde-application-pratique/>
27. Picat MQ, Houédé N, Chamorey E, Mathoulin-Pélissier S. Phase 0 exploratory clinical trials: literature review 2006-2009. Vol. 98, Bulletin du Cancer. John Libbey Eurotext; 2011. p. 753–9.
28. LEEM. Quelles sont les différentes phases de développement d'un médicament? [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182>
29. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) - Essais cliniques et thérapies ciblées [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et->

30. GPS CANCER – Offrir aux patients et à leurs proches des réponses à leurs interrogations. [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://gpscancer.fr/>
31. NIH. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
32. INCa. Le registre des essais cliniques [Internet]. [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>
33. INCa. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cited 2020 Aug 22]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
34. Zhao J, Lin Q, Song Y, Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):25–9.
35. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–13.
36. Janelle V, Poliquin L, Lamarre A. Le virus de la stomatite vésiculaire dans la lutte contre le cancer. *Medecine/Sciences*. 2013;29(2):175–82.
37. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. 2006;
38. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique. 2016;
39. Alquier I, Broyard A, Bruneau CBL, Roudaut M, Dell'ova M, Bihan E le SB, et al.

- HAS:Initiative des HIGH 5s Medication Reconciliation sur la mise en œuvre par neuf établissements de santé français. 2015;7–125.
40. HAS. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018;
 41. SFPC. Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux. 2015;
 42. Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale. 2017;
 43. INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en oeuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. 2017;
 44. HAS. Guide d'entretien du patient à l'admission en établissement de santé pour l'obtention du bilan médicamenteux optimisé.
 45. Climente-Martí M, García-Mañón ER, Artero-Mora A, Víctor Jiménez-Torres N. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient medical service. *Ann Pharmacother*. 2010 Nov 5;44(11):1747–54.
 46. Cortejoso L, Dietz RA, Hofmann G, Gosch M, Sattler A. Impact of pharmacist interventions in older patients: A prospective study in a tertiary hospital in Germany. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1343–50.
 47. John Libbey Eurotext - Journal de Pharmacie Clinique - Site internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives [Internet]. [cited 2020 Jul 25]. Available from: https://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/site_internet_de_la_societe_francaise_de_pharmacie_clinique_pour_lanalyse_

48. Leguelinel-Blache G, Castelli C, Roux-Marson C, Bouvet S, Andrieu S, Cestac P, et al. Impact of collaborative pharmaceutical care on in-patients' medication safety: Study protocol for a stepped wedge cluster randomized trial (MEDREV study). *Trials*. 2018;19(1):1–8.
49. Lee JY, Leblanc K, Fernandes OA, Huh JH, Wong GG, Hamandi B, et al. Medication reconciliation during internal hospital transfer and impact of computerized prescriber order entry. *Ann Pharmacother*. 2010 Dec;44(12):1887–95.
50. SFPC. Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux en Hospitalisation A Domicile. 2017;
51. Nguyen TL, Leguelinel-Blache G, Kinowski JM, Roux-Marson C, Rougier M, Spence J, et al. Improving medication safety: Development & impact of a multivariate model-based strategy to target high-risk patients. *PLoS One*. 2017;12(2):1–13.
52. HAS. La conciliation des traitements médicamenteux en oncologie - Complément au guide « Mettre en œuvre la conciliation des traitements ». 2019;
53. Mes Soins de Support [Internet]. [cited 2020 Aug 22]. Available from: <http://www.mes-soinsdesupport.com/parcours-de-sante/infographie>
54. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(46):775–82.
55. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):342–53.
56. Chun DS, Faso A, Muss HB, Sanoff HK, Valgus J, Lund JL. Oncology pharmacist-led medication reconciliation among cancer patients initiating chemotherapy. *J*

Oncol Pharm Pract. 2019 Dec 18;107815521989206.

57. Raoul JL, Edeline J, Gilabert M, Senellart H, Frenel JS. Proton pump inhibitors and cancers: A hazardous association? *Bull Cancer*. 2020;107(4):458–64.
58. Stoll P, Kopittke L. Potential drug–drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2015 Jun 1;37(3):475–84.
59. Vega TG, Sierra-Sanchez JF, Martinez-Bautista MJ, Garcia-Martin F, Suarez-Carrascosa F, Baena-Canada JM. Medication Reconciliation in Oncological Patients : A Randomized Clinical Trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(6):734–40.
60. Nightingale G, Hajjar E, Pizzi LT, Wang M, Pigott E, Doherty S, et al. Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017 Jul 1;8(4):296–302.
61. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060.
62. Hertz DL, Siden R, Modlin J, Gabel LL, Wong SF. Drug interaction screening in SWOG clinical trials. *Am J Heal Pharm*. 2018;75(10):607–12.
63. McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *Am J Heal Pharm*. 2017 Apr 15;74(8):580–6.
64. Goodin S. Pharmacists’ critical role in cancer clinical trials. *Am J Heal Pharm*. 2018;75(10):592–3.
65. Clairet AL, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and

- literature review. *Med Oncol*. 2019;36(5):1–18.
66. LAc KSY, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park)*. 2018 Oct 17;32(10).
 67. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm*. 2014 Nov 12;36(6):1251–9.
 68. Gatwood J, Gatwood K, Gabre E, Alexander M. Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. *Am J Heal Pharm*. 2017 Oct 1;74(19):1549–57.
 69. Borad MJ, Curtis KK, Babiker HM, Benjamin M, Tibes R, Ramanathan RK, et al. The impact of concomitant medication use on patient eligibility for phase I cancer clinical trials. *J Cancer*. 2012;3(1):345–53.
 70. Kari B, Wisinski, Colby A, Cantu, Jens Eickhoff, Kurt Osterby, Amye J, Tevaarwerk, Jennifer Heideman, Glenn Liu, George Wilding, Susan Johnston and JMK. Potential cytochrome P-450 drug–drug interactions in adults with metastatic solid tumors and effect on eligibility for Phase I clinical trials. *Am J Heal Syst Pharm*. 2015;
 71. WHOCC - WHO Collaborating Centre [Internet]. [cited 2020 May 8]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_collaborating_centre/
 72. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. [Internet]. Indiana University School of Medicine. 2007 [cited 2020 Aug 6]. Available from: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>
 73. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers | FDA [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>

74. Woosley, RL, Heise, CW and Romero K. www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, Accession Date, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.
75. Drug Interactions Checker - For Drugs, Food & Alcohol [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
76. Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: https://cancer-druginteractions.org/drug_queries/new
77. VIDAL - Le site de référence des professionnels de santé [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.vidal.fr/>
78. European Medicines Agency | [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
79. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://oncolien.sfpo.com/>
80. HUG. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). 2017.
81. Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
82. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):825–92.
83. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
84. Integrative Medicine: Search About Herbs | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from:

<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>

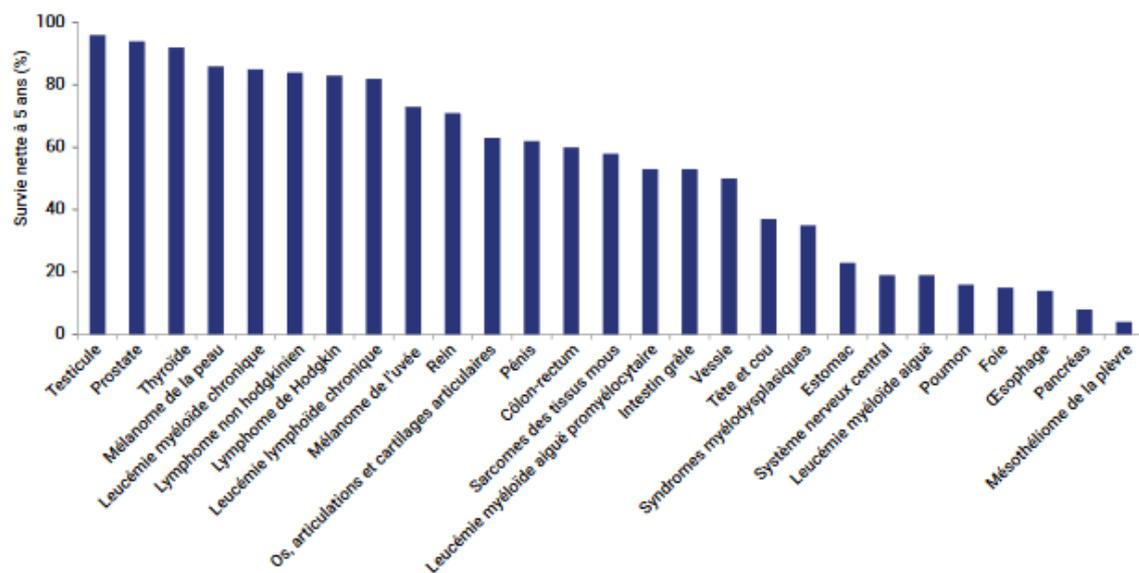
85. Health Topics A–Z | NCCIH [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/atoz.htm>
86. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires>
87. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
88. Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.pvalue.io/fr/>
89. Van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Van den Bemt PMLA, De Man F, Piran F, Vincenten I, et al. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: A prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol*. 2015;26(5):992–7.
90. Conde-Estévez D. Targeted cancer therapy: interactions with other medicines. Vol. 19, *Clinical and Translational Oncology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2017. p. 21–30.
91. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract*. 2017 Jul;13(7):e613–22.
92. HAS. Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essais cliniques. 2019;
93. Goodin S. Pharmacists' critical role in cancer clinical trials. *Am J Heal Pharm*. 2018 May 15;75(10):592–3.

94. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport. 2014;
95. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4095–101.
96. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1–9.
97. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: A prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2334–41.
98. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108(5):1071–8.
99. Ho J, Pond GR, Newman C, Maclean M, Chen EX, Oza AM, et al. Barriers in phase I cancer clinical trials referrals and enrollment: Five-year experience at the Princess Margaret Hospital. *BMC Cancer*. 2006;6:1–9.
100. You B, Pond G, Siu LL, Nagai J, Cheiken R, Chen E. Heterogeneity among lists of cautioned or prohibited drugs in protocols of early-phase oncology trials. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1633–9.
101. Synapse Medicine: Le leader de la Medication Intelligence | Synapse Médecine [Internet]. [cited 2020 Aug 3]. Available from: <https://synapse-medicine.com/fr>
102. Zitnik M, Agrawal M, Leskovec J. Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks. *Bioinformatics*. 2018;34(13):i457–66.

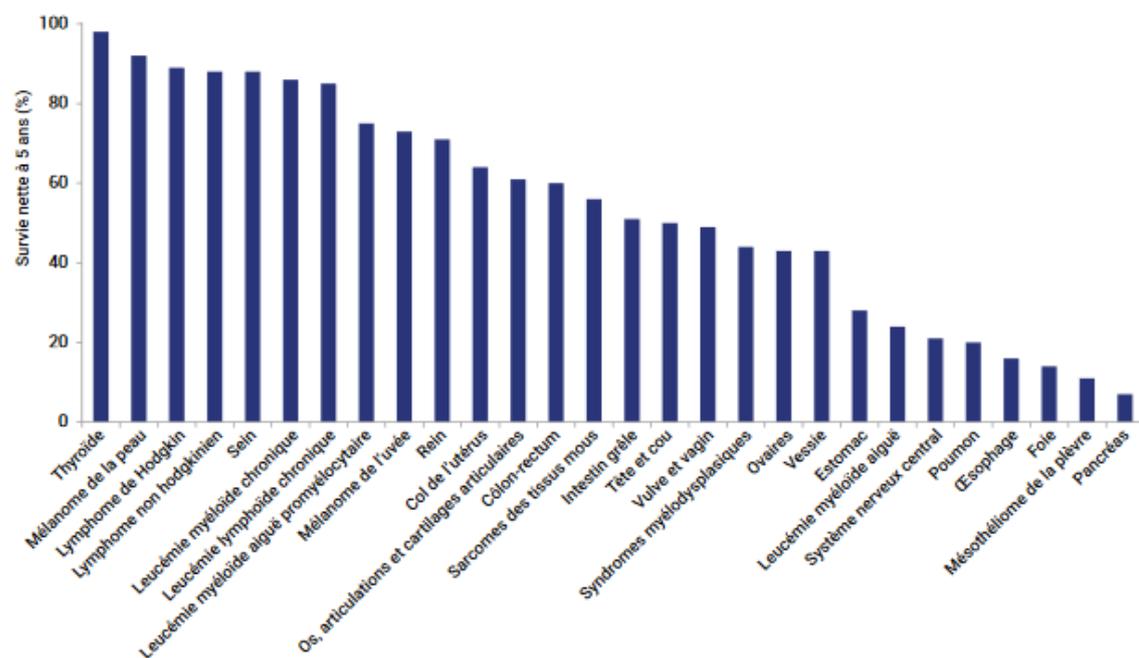
ANNEXE 1

Survie nette à 5 ans des patients atteints de cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010 (12)

Hommes



Femmes



ANNEXE 2

Mécanismes oncogéniques inhibés par les thérapies ciblées (17)

Mécanismes oncogéniques	THÉRAPIES CIBLÉES	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
ALK	crizotinib, ceritinib	
BCR-ABL	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
BTK	ibrutinib	
CDK	palbociclib	
KIT	imatinib, sunitinib, regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib)	
EGFR	erlotinib, gefinitib, afatinib, osimertinib (vandetanib)	cetuximab, panitumumab
HEDGEHOG	vismodegib	
HER	lapatinib (afatinib)	trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab
JAK	ruxolitinib	
MEK	trametinib, cobimetinib	
m-TOR	temsirolimus, everolimus	
PARP	olaparib	
PDGFR	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, nintedanib	
PI3K	idelalisib	
BRAF	vemurafenib, dabrafenib (sorafenib, regorafenib)	
RANK		denosumab
RET	ponatinib, sunitinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib	
VEGF/VEGFR	axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, (ponatinib)	bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
MET	cabozantinib (crizotinib)	
ROS1	crizotinib	

ANNEXE 3

Principales prédispositions génétiques et gènes associés (18)

PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES	PRINCIPAUX GÈNES ASSOCIÉS
SYNDROME SEINS-OVAIRES	BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51
SYNDROME DE LYNCH	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX	AIP
ATAXIE-TÉLANGIECTASIE	ATM, MRE11A
CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL	CDH1
CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE	FH, MET
HYPERPARATHYROÏDISME	CDC73, CASR
MALADIE DE COWDEN	PTEN, PIK3CA, AKT1
MALADIE DE FANCONI	FANC
MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	VHL
MÉLANOME MALIN FAMILIAL	CDKN2A, MITF, BAP1, POT1, CDK4
NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES	MEN1, RET, CDKN1B
NEUROFIBROMATOSES	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
PHÉOCHROMOCYTOME-PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE	SDH, TMEM127, MAX, EPAS1
POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES	APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1
RÉTINOBLASTOME	RB1
SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ	FLCN
SYNDROME DE BLOOM	BLM
SYNDROME DE CARNEY	PRKAR1A, ARMC5
SYNDROME DE GORLIN	PTCH1, PTCH2, SUFU
SYNDROME DE LI-FRAUMENI	TP53, CHEK2
SYNDROME DE NIJMEGEN	NBN
SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS	STK11
SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE	BMPR1A, SMAD4
SYNDROME DE WERNER	WRN
XERODERMA PIGMENTOSUM	XP

ANNEXE 4

Inhibiteurs de check-point en cours d'évaluation dans le monde en 2015 (20)

Phase	Melanoma	NSCLC/ SCLC	RCC	Prostate/ CRPC	Pancreatic	Head and neck	Breast	Hematologic malignancies
III	Anti-CTLA-4 Ipilimumab ^a	Anti-CTLA-4 Ipilimumab	Anti-PD-1 Nivolumab	Anti-CTLA-4 Ipilimumab		Anti-PD-1 Nivolumab		
	Anti-PD-1 Nivolumab Pembrolizumab	Anti-PD-1 Nivolumab Pembrolizumab						
	Anti-PD-L1 MPDL3280A	Anti-PD-L1 MPDL3280A Anti-PD-L1 MEDI4736						
II	Anti-PD-1 Pidilizumab		Anti-PD-L1 MPDL3280A	Anti-CTLA-4 Tremelimumab	Anti-PD-1 Pidilizumab		IDO inhibitor Indoximod	Anti-PD-1 Nivolumab Pembrolizumab
	IDO inhibitor INCB024360			Anti-PD-1 Pidilizumab IDO inhibitor Indoximod				
I/II	LAG-3 protein IMP321			OX-40 agonist Anti-OX-40	Anti-CTLA-4 Ipilimumab	Anti-CTLA-4 Ipilimumab	Anti-PD-1 Pembrolizumab ^b	Anti-PD-L1 MPDL3280A
	OX-40 agonist Anti-OX-40					OX-40 agonist Anti-OX-40	Anti-CTLA-4 Ipilimumab CD137 agonist Urelumab	
I	Anti-PD-L2 rHlgM12B7	rhIL-15	Anti-CTLA-4 Tremelimumab	Anti-PD-L1 MPDL3280A	Anti-CTLA-4 Tremelimumab	Anti-CTLA-4 Tremelimumab	Anti-LAG-3 BMS-986016	
	Anti-PD-L2 rHlgM12B7		LAG-3 protein IMP321		CD40 agonist CP-870,893	LAG-3 protein IMP321	CD137 agonist PF-05082566	
	Anti-GITR TRX518		rhIL-15					
	CD40 agonist CP-870,893							
	GITR agonist TRX518 rhIL-15							

^aMPDL3280A is under evaluation in phase II trial for bladder cancer; pembrolizumab is under evaluation in a phase I trial for urothelial and gastric cancer.

^bTriple-negative breast cancer.

Abbreviations: CRPC, castration-resistant prostate cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer.

ANNEXE 5

Grille de coûts et surcoûts des prestations pharmaceutiques selon la convention unique (38)

	limite d'occurrence	coût ou surcoût	montant unitaire €	Nombre d'items par patient ou pour le centre	Total des frais pour un patient ou pour le centre €	Total pour le nombre des patients du centre ou pour le centre €
PHARMACIE - RADIOPHARMACIE - DISPOSITIF MEDICAL						
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique :	par centre	coût	500 € la première année + 200 € par année supplémentaire		0,00 €	
Forfait dispensation nominative	par ordonnance	coût	28,00 €		0,00 €	
Destruction	fil de l'eau	surcoût	8€ /destruction			
	par campagne	surcoût	80,00 €		0,00 €	
Conditions particulières de conservation	par centre	coût	50,00 €		0,00 €	
Etiquetage ou Ré-étiquetage	<10 unités	coût	15,00 €		0,00 €	
	entre 10 et 50	coût	25,00 €		0,00 €	
	>50	coût	50,00 €		0,00 €	
Visite supplémentaire de suivi (de monitoring) (au-delà de 6 visites par an)	par visite	coût	30,00 €		0,00 €	
Actes IVRS ou @VRS (Tous les actes : réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.)	par acte	coût	10,00 €		0,00 €	
Réception/Livraison supplémentaire (au-delà de 4 par an)	par reception/ livraison	coût	20,00 €		0,00 €	
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)	par appel	coût	10,00 €		0,00 €	
reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions non stérile MED et/ou DM	par acte	coût	20,00 €		0,00 €	
reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions stérile MED et/ou DM	par acte	coût	60,00 €		0,00 €	
constitution + stérilisation d'un plateau normalisé (DM)	par plateau	coût	60,00 €		0,00 €	
Audits (y compris temps de préparation) : Interne simple par le promoteur : 200 € par audit (si durée > 4H de présence effective du pharmacien = 300€. Ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes)	par audits	coût	200 € Si au-delà de 4H = 300€		0,00 €	
Traçabilité spécifique (Un seul forfait à 70 € pour la totalité de l'essai) : MDS, DMI et stupéfiants	par centre	coût	70,00 €		0,00 €	
Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à l'essai (par ex. : cytotoxiques, anticorps monoclonaux)	par centre	coût	150,00 €		0,00 €	
fourniture de produit de santé (achat de produit pharmaceutique...)	par produit	surcoût	Prix d'achat		0,00 €	

ANNEXE 6

Points clés de l'entretien avec le patient (44)

- 1** **Préparer en amont l'entretien** en recueillant le plus d'information possible avant la rencontre avec le patient (médicaments déjà connus, motif d'hospitalisation, caractéristiques physiopathologiques du patient, origine du patient (domicile, EHPAD, transfert d'un autre service), score MMS si patient âgé, etc.
- 2** **Se présenter**, choisir le bon moment pour réaliser l'entretien, adapter son langage au patient.
- 3** **Posez des questions ouvertes** : « Prenez-vous régulièrement vos médicaments ? » ; « Pour quels motifs ? »
- 4** **Reformuler les propos du patient pour s'assurer qu'il s'agit de la bonne information** : « Vous prenez vos médicaments le matin, le midi et le soir ? » ; « Tous les jours ou de temps en temps ? »
- 5** **Posez des questions spécifiques** :
 - **sur les médicaments en dehors des formes orales** ; ex : collyres, les crèmes, les sprays nasaux, patchs, suppositoires, etc.
 - **sur les médicaments à fréquence particulière hebdomadaire, mensuelle** ; ex : médicaments particuliers, antibiotiques, méthotrexate, EPO, anticancéreux ;
 - **sur les médicaments pris en dehors de ceux prescrits par le médecin** ; ex : phytothérapie, automédication, compléments alimentaires.
- 6** **Questionnez le patient sur l'observance vis-à-vis de son traitement** : oubli, retard de prises, excédent ou manque de certains médicaments à la fin du mois, organisation lors de déplacements.
- 7** **Demandez les coordonnées des professionnels de soins de premiers recours** : du pharmacien habituel (dossier pharmaceutique ouvert), des médecins traitants et spécialistes, de l'infirmier à domicile.

ANNEXE 9

Questionnaire G8 (61)

Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

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

ANNEXE 11

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (P-gp) (2/2) (80)

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp										■ Inhibiteur puissant	■ Inhibiteur modéré
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
acide fusidique											
acide valproïque											
amiodarone											
atazanavir											
boceprevir											
bupropion											
cannabidiol											
célécoxib											
chardon marie (silibinine)											
chloroquine											
chlorpromazine											
ciclosporine											
cimétidine											
ciprofloxacine											
citalopram											
clarithromycine											
clobazam											
clomipramine											
clopidogrel											
cobisistat											
curcuma											
daclatasvir											
darunavir											
dasabuvir											
dasatinib											
delavirdine											
désogestrel											
diltiazem											
diphénhydramine											
dipyridamole											
disulfirame											
doxycycline											
dronédarone											
duloxétine											
ecstasy											
efavirenz											
erlotinib											
erythromycine											
ésoméprazole											
éthinyloestradiol											
étravirine											
everolimus											
felbamate											
flécaïnone											
fluconazole											
fluoxétine											
fluvastatine											
fluvoxamine											
géfítinib											
gemfibrozil											
gestodène											
grapefruit, orange de Séville											
grazoprévir											
halopéridol											
imatinib											
indinavir											
irbésartan											
isoniazide											
itraconazole											
kétoconazole											
lansoprazole											
ledipasvir											
lévomépromazine											
lopinavir											
losartan											
luméfántrine											
méthadone											
métoclopramide											
métronidazole											
miconazole											
moclobémide											
modafinil											
natéglidine											
néfazodone											
nelfinavir											
nifédipine											
nilotinib											
nitrendipine											
norfloxacine											
oméprazole											
oxcarbazépine											
paritaprevir											
paroxétine											
posaconazole											
prasugrel											
prométhazine											
propafénone											
quetiapine											
quinidine											
réglisse											
rilpivirine											
rispéridone											
ritonavir											
roxithromycine											
saquinavir											
sertraline											
simeprevir											
sorafénib											
sulfaméthoxazole											
terbinafine											
tipranavir (avec ritonavir)											
topiramate											
triméthoprim											
velpatasvir											
venlafaxine											
vérapamil											
voriconazole											

Copyright SPTC • Mai 2017

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp										■ Inducteur puissant	■ Inducteur modéré
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
bosentan											
carbamazépine											
cyclophosphamide											
dexaméthasone											
efavirenz											
elvitégravir											
éthanol											
étravirine											
felbamate											
ifosfamide											
isoniazide											
lansoprazole											
légumes (chou, brocoli)											
méprobamate											
métamizole											
millepertuis											
modafinil											
névirapine											
oméprazole											
oxcarbazépine											
phénobarbital											
phénytoïne											
primidone											
rifabutine											
rifampicine											
ritonavir											
tabac (goudrons)											
vinblastine											

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9 ; associée à l'acécoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6 ; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré ; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

ANNEXE 13

Comorbidités des patients inclus dans l'étude

	N	%
Patient	501	100
Comorbidités	2 (0 - 8)	-
Hypertension artérielle	142	28,3
Affections psychiatriques	137	27,3
Maladies cardiovasculaires	136	27,1
Affections gastro-intestinales	103	20,6
Dysthyroïdie	63	12,6
Dyslipidémie	61	12,2
Diabète	53	10,6
Affections ophtalmiques	47	9,4
Affections respiratoires	37	7,4
Affections neurologiques	25	5,0
Autres	143	28,5
Aucune	100	20,0

ANNEXE 14

Types de cancers des patients inclus dans l'étude

	N	%
Patients	501	100
Type de cancers		
Cancers solides	479	95,6
Onco-hématologie	22	4,4
Cancers solides		
Sarcomes	143	28,5
Digestif	92	18,4
Sein	84	16,8
Gynécologie	38	7,6
Génito-urinaire	35	7,0
Poumon	33	6,6
Thyroïde	13	2,6
ORL	8	1,6
Neurologie	7	1,4
Autres	26	5,2
Onco-hématologie	22	4,4
Lymphomes	20	4,0
Leucémies	2	0,4

ANNEXE 15

Patients ayant au moins un traitement par classe ATC et indication

	N	%
Patients	501	100
Nombre de patients ayant au moins un médicament par classe ATC		
A : voies digestives et métabolisme	309	61,7
B : sang et organes hématopoïétiques	118	23,6
C : système cardiovasculaire	194	38,7
D : médicaments dermatologiques	29	5,8
G : système génito-urinaire et hormones sexuelles	32	6,4
H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	111	22,2
J : anti-infectieux généraux à usage systémique	33	6,6
L : antinéoplasiques et immunomodulateurs	17	3,4
M : muscle et squelette	104	20,8
N : système nerveux	391	78,0
P : antiparasitaires et insecticides	2	0,4
R : système respiratoire	62	12,4
S : organes sensoriels	45	9,0
V : divers	7	1,4
Compléments nutritionnels oraux	25	5,0
Médecines alternatives	105	21,0
Homéopathie	50	10,0
Nombre de patients ayant au moins un médicament par indication		
Traitements de support	296	59,1
Traitements des comorbidités	379	75,6
Automédication et médecines alternatives	324	64,7

ANNEXE 16

Traitements découverts par classe ATC et indication

	Découvert	Total	% Découvert
Nombre de traitements	1026	2915	35,2
Traitements par classe ATC			
A : voies digestives et métabolisme	204	664	30,7
B : sang et organes hématopoïétiques	15	135	11,1
C : système cardiovasculaire	38	388	9,8
D : médicaments dermatologiques	26	36	72,2
G : système génito-urinaire et hormones sexuelles	13	42	31,0
H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	9	122	7,4
J : anti-infectieux généraux à usage systémique	14	53	26,4
L : antinéoplasiques et immunomodulateurs	1	17	5,9
M : muscle et squelette	50	119	42,0
N : système nerveux	301	865	34,8
P : antiparasitaires et insecticides	0	2	0,0
R : système respiratoire	55	117	47,0
S : organes sensoriels	55	61	90,2
V : divers	0	7	0,0
Compléments nutritionnels oraux	0	25	0,0
Médecines alternatives	199	212	93,9
Homéopathie	46	50	92,0
Traitements par indication			
Traitements de support	0	840	0,0
Traitements de comorbidités	401	1399	28,7
Automédication et médecines alternatives	625	676	92,5

ANNEXE 17

Classe ATC et indication des traitements impliqués dans les interactions médicamenteuses

	TS	%	TI	%	Total	%
Total	188	100	158	100	346	100
Classe ATC des traitements impliqués dans les IM						
A : voies digestives et métabolisme	44	23,4	19	12,0	63	18,2
B : sang et organes hématopoïétiques	6	3,2	2	1,3	8	2,3
C : système cardiovasculaire	49	26,1	17	10,8	66	19,1
D : médicaments dermatologiques	0	0,0	0	0,0	0	0,0
G : système génito-urinaire et hormones sexuelles	2	1,1	2	1,3	4	1,2
H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	9	4,8	3	1,9	12	3,5
J : anti-infectieux généraux à usage systémique	0	0,0	1	0,6	1	0,3
L : antinéoplasiques et immunomodulateurs	0	0,0	0	0,0	0	0,0
M : muscle et squelette	4	2,1	4	2,5	8	2,3
N : système nerveux	41	21,8	15	9,5	56	16,2
P : antiparasitaires et insecticides	0	0,0	0	0,0	0	0,0
R : système respiratoire	7	3,7	1	0,6	8	2,3
S : organes sensoriels	0	0,0	1	0,6	1	0,3
V : divers	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Compléments nutritionnels oraux	1	0,5	1	0,6	2	0,6
Médecines alternatives	25	13,3	92	58,2	117	33,8
Homéopathie	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Indication des traitements impliqués dans les IM						
Traitements de support	39	20,7	17	10,8	56	16,2
Traitements des comorbidités	119	63,3	42	26,6	161	46,5
Automédication et médecines alternatives	30	16,0	99	62,7	129	37,3

ANNEXE 18

Analyse multivariée du risque potentiel d'interactions médicamenteuses

Déterminant	Univariée OR [IC 95%]	Univarié <i>P</i> valeur	Multivariée OR [IC 95%]	Multivariée <i>P</i> valeur
Age	1.01 [0.995; 1.02]	0.2		
Sexe				
Homme	1.00 (référence)			
Femme	1.26 [0.876; 1.81]	0.21		
Comorbidités				
Non	1.00 (référence)			
Oui	3.67 [2.15; 6.60]	< 0.001	3.00 [1.62; 5.80]	< 0.001
Nb de traitements	1.21 [1.14; 1.28]	< 0.001	1.14 [1.07; 1.22]	< 0.001
Nb de traitements pris en automédication	1.32 [1.17; 1.49]	< 0.001	1.24 [1.08; 1.44]	< 0.01
Phase précoce				
Non	1.00 (référence)			
Oui	3.17 [1.18; 11.0]	0.038	2.08 [0.678; 7.87]	0.23
Thérapie orale ciblée				
Non	1.00 (référence)			
Oui	5.15 [2.88; 9.95]	< 0.001	6.17 [3.30; 12.4]	< 0.001

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Titre : Etude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie

Résumé : Le profil d'interactions médicamenteuses (IM) des traitements expérimentaux étant souvent méconnu ou incomplet, il existe un risque d'inclure des patients en essais cliniques présentant des traitements à risque d'événements indésirables. Dans ce contexte, une conciliation médicamenteuse (CM) réalisée par le pharmacien a été instaurée avant l'inclusion des patients dans les essais cliniques, en particulier ceux de phase précoce. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact de la CM.

Les patients ayant reçu une CM dans le cadre des essais cliniques entre septembre 2015 et février 2020 ont été inclus dans l'étude. Au moins 3 sources ont été utilisées pour obtenir une liste exhaustive des traitements : entretien avec le patient, pharmacien d'officine, dossier médical informatisé. Le protocole de l'étude et les brochures investigateurs fournis par le promoteur ont été consultés pour définir les traitements interdits ou à surveiller.

Au total, 501 CM ont été réalisées dans cette étude, 35% des traitements ont été découverts chez 369 patients (74%). L'analyse pharmaceutique a permis d'identifier 346 IM : 188 traitements à surveiller et 158 traitements interdits. Plus de la moitié des traitements interdits sont des médecines alternatives. La majorité des traitements interdits ont été arrêtés et 6% ont été substitués. Au total, 51% des traitements impliqués dans les IM ont été découverts par la CM.

En conclusion, la CM réduit le risque d'IM avec les traitements expérimentaux, limite les déviations au protocole et contribue à la sécurisation du parcours de soins des patients inclus dans les essais cliniques. Les promoteurs ont reconnu les bénéfices de la CM et financent maintenant cette activité. Ainsi, la CM prend place au sein de la prise en charge multidisciplinaire des patients grâce à la collaboration entre les oncologues et les pharmaciens hospitaliers.

Mots-clés : oncologie, essais cliniques, conciliation médicamenteuse, interactions médicamenteuses

Title: Impact of medication reconciliation in oncology clinical trials: a drug-drug interactions retrospective study

Abstract: Information on drug-drug interactions (DDIs) from clinical trials is non-exhaustive and the risk to include patients with prohibited medications does exist. It was decided to conduct medication reconciliation (MR) by pharmacist prior to the enrollment of patients, before starting investigational treatment. The objective of this study is to evaluate the impact of medication reconciliation.

All patients enrolled in clinical trials receiving MR by pharmacist between September 2015 and February 2020 were included. To conduct MR, a minimum of 3 sources were used to perform an exhaustive list of medications: patient's medical record, patient interview and community pharmacy dispensing history. Protocols and investigator's brochures provided by the sponsor were consulted to define prohibited or monitored drugs.

In this study, 501 MR were conducted, 35% of drugs were discovered by pharmacist in 369 patients (74%). Pharmaceutical analysis identified 346 DDIs: 188 monitored drugs and 158 prohibited. More than half of the prohibited medications were herbal drugs. Most prohibited drugs were stopped and 6% substituted. Among prohibited or monitored drugs, 51% were revealed by MR and unknown by oncologists.

In conclusion, MR reduces the risk of DDIs with the investigational drugs, limits protocol deviations and helps secure patient care. Sponsors recognized benefits of MR and finance this activity in extra costs. MR takes place in multidisciplinary patient care through the collaboration between oncologists and pharmacists.

Keywords: oncology, clinical trials, medication reconciliation, drug-drug interactions