



**HAL**  
open science

# Rôles du pharmacien clinicien en oncologie au centre hospitalier d'Avranches-Granville

Lauriane Ruppert

► **To cite this version:**

Lauriane Ruppert. Rôles du pharmacien clinicien en oncologie au centre hospitalier d'Avranches-Granville. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03611312

**HAL Id: dumas-03611312**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03611312v1>**

Submitted on 17 Mar 2022

**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.



# THESE

(Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

## RÔLES DU PHARMACIEN CLINICIEN EN ONCOLOGIE AU CENTRE HOSPITALIER D'AVRANCHES-GRANVILLE

Présentée par  
**Lauriane RUPPERT**

**Soutenue publiquement le 30 septembre 2021  
devant le jury composé de**

Madame Marie VILLEDIEU	MCU HDR, Unité Inserm 1086 ANTICIPE, Axe 2 : Biologie et Thérapies Innovantes des Cancers de l'Ovaire (BioTICLA), Centre François Baclesse	Présidente du jury
Madame Astrid BACLE	Docteur en pharmacie, MCU-PH, CHU de Rennes	Examinatrice
Madame Florence BANNIE	Docteur en pharmacie, praticien hospitalier, CH Public du Cotentin	Examinatrice
Monsieur Charles-Patrick MORTIER	Docteur en pharmacie, praticien hospitalier, CH Avranches-Granville	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par Charles-Patrick MORTIER**



## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique

<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N’DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier) .....	Pharmacie clinique
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie** .....

Anglais
---------

#### **PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SEDILLO Patrick** .....

Pharmacie officinale
----------------------

**SEGONZAC Virginie** .....

Pharmacie officinale
----------------------

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

## Remerciements

A Madame le Docteur Marie Villedieu, pour avoir accepté d'être la présidente de ce jury. Merci pour votre disponibilité, votre aide et vos conseils. Soyez assurée de mon profond respect et de gratitude.

A Madame le Docteur Astrid Bacle, recevez toute ma reconnaissance pour avoir accepté de siéger parmi ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Florence Bannié, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir les consultations en oncologie, de m'avoir encadrée lors de mon DU. J'ai beaucoup appris à tes côtés, reçois ici mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Charles-Patrick Mortier, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir accepté de le diriger. Merci pour le temps que tu m'as consacré.

A l'équipe de l'HDJ d'oncologie du CHAG et au Docteur Oana Roxana Dumitriu. Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et pour m'avoir accueillie au sein de votre service.

A toutes les équipes pharmaceutiques et non pharmaceutiques qui m'ont accueillies ces neuf dernières années :

- A toute l'équipe de la pharmacie du CHAG, pour ces deux semestres à vos côtés
- A l'équipe de la pharmacie du CHU de Caen, et tout particulièrement de l'UPC : j'ai adoré travailler avec vous, et j'ai énormément appris à vos côtés. Merci pour votre soutien sans faille durant la préparation de cette thèse ;
- A l'équipe de néphrologie du CHU : merci de m'avoir si bien intégré au sein de votre service, c'était une expérience très enrichissante ;
- A l'équipe de la pharmacie du CHPC : j'ai passé deux excellents semestres à vos côtés. Merci pour votre bienveillance et votre accueil au début de mon internat ;
- A l'équipe de la pharmacie de l'EPSM, de médecine nucléaire et de la pharmacie de Baclesse ;
- A l'équipe de la pharmacie de Jullouville, pour ces années très formatrices à vos côtés.

A ma famille :

- A mes parents, pour leur soutien inconditionnel, pour m'avoir encouragée dans mes choix, et m'avoir permis de réaliser ces années d'études ;
- A Gwen, pour me soutenir, malgré mon mauvais caractère. Bientôt ton tour !

A mes amis :

- A mes meilleurs amis, ma deuxième famille : Sarah, Jo, Amélie, Laurentin, Pauline, Théo, Athéna, Lulu, Flo, Virgile, Alexis, Bastien. Merci d'être toujours là, de m'avoir toujours soutenue, malgré la distance. Merci pour ces précieux moments passés ensemble.
- A Pauline, Noémie, Doriane, Margot, Marie et Thomas. Ces années de pharma n'auraient pas été les mêmes sans vous. A nos conversations épiques en veille de partiels, aux fabuleuses histoires de Nono qui rythmaient nos journées... Merci Thomas d'avoir été à mes côtés lors de la préparation du concours, merci Marie pour ton soutien et tes conseils ces derniers mois.
- A mes co-internes, médecins et pharmaciens, pour ces belles rencontres. Lulu, Coralie, Charles, Corentin, Antoine : merci pour ces bons moments passés en votre compagnie, et qui vont continuer je l'espère.

# Sommaire

Liste des abréviations.....	1
Liste des Figures et Tableaux.....	5
Introduction.....	7
Partie I : Pharmacie clinique et oncologie.....	9
I. Généralités.....	9
I.A. Définition.....	11
I.B. Contexte.....	13
I.B.1 CAQES.....	13
I.B.2 Réglementaire.....	14
I.C. Impact des activités de pharmacie clinique.....	15
II. Activités de pharmacie clinique appliquées à l'oncologie.....	17
II.A. Primo-prescription de chimiothérapie orale.....	18
II.A.1 Chimiothérapies orales.....	18
II.A.2 Recommandations.....	25
II.A.3 Conseils associés.....	26
II.A.4 Valorisation des consultations pharmaceutiques.....	29
II.B. Oncogériatrie.....	31
II.B.1 Définition.....	31
II.B.2 Epidémiologie.....	32
II.B.3 Caractéristiques des personnes âgées.....	33
II.B.4 Optimisation des prescriptions chez la personne âgée.....	35
II.B.5 Valorisation.....	40
II.C. Conciliation des traitements médicamenteux.....	40
II.D. Autres activités de pharmacie clinique.....	43



II.D.1	Analyse pharmaceutique des ordonnances .....	43
II.D.2	Révision de médication .....	44
II.D.3	Education thérapeutique du patient.....	44
III.	Paramètres évalués en pharmacie clinique .....	44
III.A.	Observance .....	44
III.A.1	Questionnaire .....	46
III.A.2	Entretien avec le patient .....	47
III.A.3	Carnet de suivi .....	47
III.A.4	Nombre de comprimés.....	47
III.A.5	Les dispositifs électroniques : Medication Event Monitoring System (MEMS®)	47
III.A.6	Renouvellement d'ordonnances .....	47
III.A.7	Dosage biologique .....	48
III.A.8	Echelles d'observances.....	49
III.B.	Bilan biologique.....	51
III.B.1	Fonction rénale.....	51
III.B.2	Fonction hépatique.....	52
III.B.3	Recherche de déficit en DPD .....	54
III.C.	Interactions médicamenteuses.....	56
III.C.1	Drug-Drug .....	56
III.C.2	Drug-Phyto et Drug-aliment .....	56
III.D.	Charge anticholinergique.....	58
III.D.1	Anticholinergic Drug Scale (ADS).....	58
III.D.2	Anticholinergic Burden Classification (ABC).....	59
III.D.3	Clinical-rated Anticholinergic Score (CrAS) .....	59
III.D.4	Anticholinergic cognitive Burden Scale (ACB).....	59
III.D.5	Anticholinergic Activity Scale (AAS) .....	59

III.D.6	Anticholinergic Loading Scale (ALS).....	59
III.E.	Evaluation gériatrique.....	59
IV.	Conclusion.....	62
Partie II : Primo-prescription de chimiothérapie orale : bilan et perspectives.....		63
I.	Déroulé des consultations .....	63
II.	Bilan d'activité.....	66
II.A.	Types de molécules et indications.....	66
II.B.	Interactions .....	69
II.C.	Entretien pharmaceutique .....	73
II.D.	Discussion.....	73
III.	Lien ville-hôpital.....	74
III.A.	Avenant n°21.....	74
III.B.	Enquête auprès des officinaux.....	75
III.B.1	Objectif et méthode .....	75
III.B.2	Résultats .....	76
III.B.3	Discussion .....	80
IV.	Perspectives .....	81
IV.A.	Suivi des patients .....	81
IV.A.1	Consultations de suivi .....	81
IV.A.2	Système de télésurveillance : exemple de SCAD-Onco .....	82
IV.B.	Elargissement du champ des consultations pharmaceutiques .....	83
IV.B.1	Consultations de primo-prescription des immunomodulateurs .....	83
IV.B.2	Implantation en urologie.....	84
V.	Conclusion.....	85
Partie III : Consultations d'oncogériatrie : mise en place d'une nouvelle activité.....		87
I.	Oncogériatrie au centre hospitalier d'Avranches-Granville .....	87
II.	Apport du pharmacien hospitalier en oncogériatrie : étude rétrospective .....	88

II.A.	Objectif.....	88
II.B.	Matériels et méthode .....	89
II.C.	Résultats .....	89
II.D.	Discussion.....	92
III.	Intégration du pharmacien hospitalier aux consultations.....	92
III.A.	Elaboration de la fiche de consultation .....	92
III.B.	Initiation des consultations pharmaceutiques .....	94
III.C.	Résultats.....	97
III.D.	Discussion.....	98
III.E.	Perspectives .....	99
III.F.	Conclusion.....	100
	Conclusion	101
	Bibliographie .....	103
	Annexes	112

## Liste des abréviations

ADK : Adénocarcinome

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

ADP : Adénosine disphosphate

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulant Oral Direct

ARN : Acide Ribo-Nucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

AUC : Area Under the Curve (Aire sous la courbe)

AVK : Anti-Vitamine K

BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

BRAF : B-type-Raf-kinase

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

CAQOS : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBU : Contrat de Bon Usage

CCR : Cancer Colo-Rectal

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment (Évaluation Gériatrique Standardisée)

CHC : Cancer Hépto-Cellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CICr : Clairance de la Créatinine

CTM : Conciliation des Traitements Médicamenteux

CYP : Cytochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DPD : Dihydro-Pyrimidine Déshydrogénase

DPI : Dossier Patient Informatisé

ECG : Électro-Cardiogramme

EFSA : European Food Safety Authority (Autorité Européenne de Sécurité des aliments)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personne Âgée Dépendante

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

EPP : Évaluation des Pratiques Professionnelles

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HDAC : Histone Désacétylase

HDJ : Hôpital De Jour

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IDE : Infirmièr(e) Diplômé(e) d'Etat

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

INCa : Institut National du Cancer

IV : Intraveineux

LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation

LNS : Limite Normale Supérieure

MEMS : Medication Event Monitoring System

MMSE : Mini Mental State Examination

MPI : Médicament Potentiellement Inapproprié

MPR : Medication Possession Rate

NK : Natural Killer

OMédIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PARP : Poly(ADP-ribose) polymérase

PPCO : Primo-Préscription de Chimiothérapies Orales

PPS : Plan Personnalisé de Soins

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RH : Récepteurs Hormonaux

ROS1 : c-ros oncogène

SIOG : International Society of Geriatric Oncology

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

STOPP/START : Screening Tool of Older Persons Prescriptions/Screaming Tool to Alert to Right Treatment)

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

US-DSS : Unité Sanitaire à Dispositif de Soins Somatiques

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor



# Liste des Figures et Tableaux

## Liste des figures

Figure 1 – Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 - Tous cancers solides (InCA).....	10
Figure 2 - Répartition des anticancéreux par voie orale autorisés entre 2010 et 2015 en fonction de leur classe pharmacologique - Inca, Avril 2016 .....	19
Figure 3 - Schéma général du parcours de soin d'un patient sous anticancéreux oral - OMÉDIT Normandie.....	26
Figure 4 - Thécitox : exemple de situation clinique .....	28
Figure 5 - Items du Medication Appropriateness Index.....	38
Figure 6 - Liste préférentielle des médicaments adaptés chez le sujet âgé : exemple .....	39
Figure 7 – PPCO : nombre de consultations effectuées par molécule.....	67
Figure 8 – PPCO : nombre de consultations effectuées par classe médicamenteuse.....	67
Figure 9 – PPCO : Localisation des cancers .....	68
Figure 10 – Enquête auprès des officinaux : nombre de patients pris en charge .....	76
Figure 11 – Enquête auprès des officinaux : type d'entretien réalisé .....	76
Figure 12 – Enquête auprès des officinaux : raisons de non réalisation des entretiens .....	77
Figure 13 – Enquête auprès des officinaux : attentes concernant le compte-rendu de consultation pharmaceutique .....	78
Figure 14 – Enquête auprès des officinaux : sources d'informations connues .....	79
Figure 15 – Enquête auprès des officinaux : autres activités spécifiques mises en place.....	80
Figure 16 – Etude rétrospective oncogériatrie : types d'interventions pharmaceutiques.....	89
Figure 17 – Oncogériatrie : types d'interventions pharmaceutiques effectuées .....	97



## Liste des tableaux

Tableau 1 – Inhibiteurs de protéines kinases.....	23
Tableau 2 - Anti-hormonaux .....	25
Tableau 3 - Classification de l'insuffisance hépatique selon le National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group.....	54
Tableau 4 - Sources d'information en phytothérapie .....	57
Tableau 5 – PPCO : indications des anticancéreux .....	68
Tableau 6 – PPCO : types d'interactions retrouvées et molécules du traitement habituel concernées .....	70
Tableau 7 – PPCO : types d'interactions retrouvées avec l'automédication.....	71
Tableau 8 – PPCO : synthèse des interactions .....	72
Tableau 9 - Etude rétrospective oncogériatrie : interventions pharmaceutiques.....	91
Tableau 10 - Synthèse des interventions effectuées lors des consultations d'oncogériatrie .	98

## Introduction

Du fait du vieillissement de la population générale, du diagnostic plus précoce, et de l'accroissement du risque de cancer avec l'âge, l'incidence des cancers augmente. Cela signifie que le nombre de personnes traitées par chimiothérapies va croître également. Il s'agit d'une classe médicamenteuse très large, en constante évolution, avec de nouvelles indications, de nouvelles molécules, parfois méconnues des professionnels de ville. Ce sont des molécules dites « à risque », car elles présentent une marge thérapeutique étroite, avec des toxicités fréquentes. Le développement des chimiothérapies orales a permis une prise en charge à domicile et un confort pour le patient. Leur proportion devrait continuer à augmenter dans les années à venir. Néanmoins, ces molécules présentent souvent des schémas de prise complexes, avec des effets indésirables importants, pouvant altérer l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Ces patients sous anticancéreux oraux doivent donc être accompagnés.

Le développement de la pharmacie clinique a permis d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soin. Cette discipline centrée sur le patient contribue à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Elle a toute sa place dans le parcours de soin des patients pris en charge pour un cancer. Outre les actions de pharmacie clinique présentes dans l'ensemble des spécialités médicales, l'oncologie présente des activités spécifiques. L'essor des thérapies orales a conduit à développer des activités de consultations pharmaceutiques de primo-prescription de chimiothérapies orales. Le vieillissement de la population a mené quant à lui à des évaluations oncogériatriques.

Cette thèse expose les activités de pharmacie clinique mises en place au centre hospitalier Avranches-Granville (CHAG), en hôpital de jour de cancérologie. Il s'agit de faire un bilan de l'activité de consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale, et de relater l'intégration du pharmacien hospitalier aux consultations d'oncogériatrie.

Dans une première partie, nous aborderons les généralités sur les anticancéreux oraux, nous présenterons les activités de pharmacie clinique et les différents critères et méthodes d'évaluation en pharmacie clinique. La deuxième partie portera sur l'activité de consultations de primo-prescriptions de chimiothérapies orales au CHAG. Enfin, la troisième partie traitera de l'oncogériatrie. Dans un premier temps, nous présenterons une étude rétrospective des

dossiers d'oncogériatrie afin de démontrer l'intérêt d'intégrer le pharmacien hospitalier à ces consultations, et dans un second temps, nous ferons un bilan des consultations d'oncogériatrie effectuées avec le pharmacien.

## Partie I : Pharmacie clinique et oncologie

### I. Généralités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1), « *le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases* ». Les cellules accumulent des lésions dans leur Acide DésoxyriboNucléique (ADN), des mutations, qui ne sont pas réparées, et acquièrent ainsi de nouvelles capacités, telles que l'échappement au processus de mort cellulaire, une indépendance vis-à-vis des signaux régulant la prolifération, et un potentiel de réplication illimité. Les cellules tumorales vont proliférer et, dans le cas des cancers solides, lorsqu'elles auront atteint un nombre conséquent, former une tumeur au sein d'un tissu. Elles peuvent, *via* les vaisseaux sanguins et le système lymphatique, se propager dans l'organisme et aller former des métastases à distance de la tumeur primitive, dans d'autres tissus.

L'Institut National du Cancer (INCa) estime qu'en France, 3,8 millions de personnes en vie en 2017, ont eu un cancer au cours de leur vie : 1 844 277 hommes, et 1 991 651 femmes. En 2008, la prévalence était de 3 millions. La hausse de ce chiffre est liée à l'augmentation du nombre du nouveaux cas et à l'amélioration de la survie.

L'incidence du cancer est estimée à 382 000 nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine, dont 54% chez les hommes (environ 205 000 cas) et 46% chez les femmes (177 000 cas). Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont le cancer de la prostate (25%), le cancer du poumon (15%) et le cancer colo-rectal (11%). Chez la femme, on retrouve le cancer du sein (33%), le cancer colorectal (11%) et le cancer du poumon (8,5%). L'âge médian au diagnostic en 2018 est de 68 ans chez les hommes et de 67 ans chez les femmes. Avant l'âge de 55 ans, les cancers sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme. L'incidence augmente ensuite plus rapidement chez l'homme, avec un pic entre 85 et 89 ans pour les deux sexes.

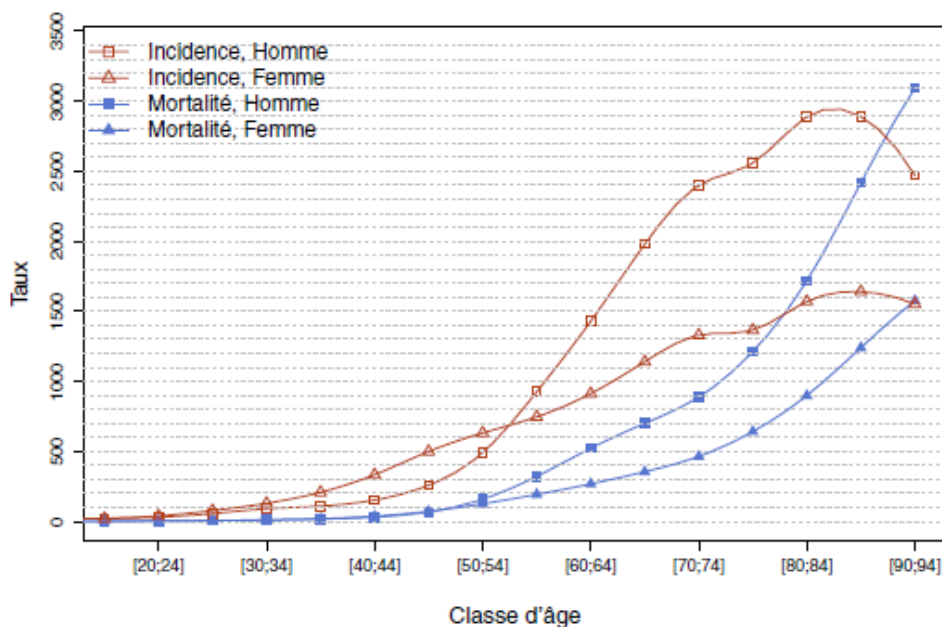


Figure 1 – Taux d’incidence et de mortalité selon la classe d’âge en France en 2018 - Tous cancers solides (InCA)

Concernant la mortalité, elle est estimée à 157 000 décès liés au cancer au cours de l’année 2018 : elle s’élève à 57% chez l’homme (soit 89 600 décès), et 43% chez la femme (soit 67 800 décès). En France, les cancers sont la première cause de décès chez l’homme, et la seconde chez la femme. Les types de cancers responsables du plus grand nombre de décès sont le cancer du poumon (25%), le cancer colorectal (10%) et le cancer de la prostate (9%) chez l’homme ; le cancer du sein (18%), le cancer du poumon (15%) et le cancer colorectal (11,6%) chez la femme. L’âge médian de décès en 2018 est de 73 ans chez les hommes, et de 75 ans chez les femmes.

La survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 est très variable en fonction du type de cancer : de 4% pour le mésothéliome pleural à 96% pour le testicule chez l’homme, et de 7% pour le pancréas à 98% pour la thyroïde chez la femme. Pour la majorité des localisations, la survie nette à 5 ans a augmenté entre 1989-1993 et 2005-2010. Cependant, certains types de cancer restent de mauvais pronostic, en particulier ceux liés au tabac et/ou à l’alcool (poumon, œsophage, tête et cou...). 31% des cancers chez l’homme sont de mauvais pronostic à 5 ans (survie inférieure à 33%), contre 17% chez la femme. Les cancers de bon pronostic à 5 ans (survie supérieure ou égale à 66%) représentent 44% des cancers chez l’homme, et 57% chez la femme.

Le nombre de nouveaux cas a augmenté de 65% chez l'homme entre 1990 et 2018, et de 93% chez la femme. Chez l'homme, cette augmentation est essentiellement liée à l'accroissement (20%) et au vieillissement (39%) de la population. Chez la femme, parmi les 93% d'augmentation, 45% sont liés au risque de cancer lui-même (en lien par exemple avec une consommation d'alcool et de tabac). L'analyse des tendances entre 1990 et 2018 « tous cancers » met en évidence une stabilité de l'incidence et une diminution de la mortalité. Chez la femme, l'incidence « tous cancers » progresse (notamment en lien avec une multiplication par 4,3 du taux d'incidence du cancer du poumon), tandis que la mortalité diminue, grâce à des diagnostics plus précoces et des avancées thérapeutiques importantes, notamment parmi les cancers les plus fréquents (2).

Selon l'INCa, 1,2 millions de personnes ont été hospitalisées en 2017, en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer dans les établissements de médecine, chirurgie, obstétrique, soit une augmentation de 10% par rapport à 2012. Cela représente 7,3 millions d'hospitalisations (séances et séjours) sur l'année, et près d'un quart de l'activité hospitalière globale (48,8% des séances, 9,8% des hospitalisations ambulatoires et 13,8% des hospitalisations complètes). L'activité de chimiothérapie représente 40,8% de l'activité hospitalière totale en cancérologie : 2 709 710 séances et 256 980 séjours de chimiothérapie ont été réalisés en 2017 (3).

40% des cancers peuvent être évités. Les 4 principaux facteurs de risques sont : le tabac (17 localisations, 19,8% des cancers), l'alcool (8 localisations, 8% des cancers), le surpoids et l'obésité (14 localisations, 5,4% des cancers) et une alimentation déséquilibrée (2 localisations, 5,4% des cancers).

## **I.A. Définition**

La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique à part entière, qui recentre l'exercice professionnel autour du patient et non exclusivement sur le produit (4). Elle regroupe différentes activités. Elle a émergé en Amérique du Nord dans les années 60, et a été définie pour la première fois par Charles Walton, pharmacien américain, comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Elle s'est

développée en Europe dans les années 80, dans un premier temps dans les établissements de santé, puis en ville. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a été créée en 1983 (4).

En 2016, la SFPC a mis à jour sa définition de la pharmacie clinique de la manière suivante : « la pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants ».

Selon la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) (5), « la pharmacie clinique doit être pensée comme un outil de dialogue et de gestion en interne. Elle recouvre des activités réalisées exclusivement ou non par le pharmacien, notamment l'analyse pharmaceutique des thérapeutiques, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient, le conseil aux patients et aux soignants, la surveillance du traitement, le suivi pharmaceutique des patients et l'évaluation des pratiques professionnelles. Ces activités concourent, dans les champs sanitaires, médico-sociaux et ambulatoires à :

- la maîtrise de l'iatrogénie médicamenteuse et du bon usage des produits de santé dans l'esprit de l'arrêt du 6 avril 2011 ;
- l'évaluation et l'optimisation de la pertinence et de l'efficacité des traitements ;
- la sécurisation du parcours du patient aux différents points de transition (intra-/extra-structures, ville-hôpital-ville) ».

Deux champs sont actuellement d'importance majeure dans ce domaine : le bon usage et la sécurisation (6). L'intégration du pharmacien au sein d'une équipe soignante s'inscrit donc dans une démarche d'amélioration continue de la prise en charge des patients, et de promotion d'une utilisation rationnelle et appropriée des produits de santé.

Quelle que soit l'activité et le lieu de réalisation, la démarche générale de pharmacie reste la même (7) : recueil d'informations/analyse des problèmes liés à la thérapeutique/gestion des problèmes liés à la thérapeutique/préparation des doses à administrer/conseil de bon usage/éducation du patient le cas échéant/suivi thérapeutique du patient. En accord avec sa définition de la pharmacie clinique, la SFPC a mis en place un processus de pharmacie clinique composé de trois types d'actes pharmaceutiques, avec un

niveau d'implication du pharmacien clinicien croissant : la dispensation, le bilan de médication (ou revue clinique de médication), le plan pharmaceutique personnalisé et l'expertise pharmaceutique clinique.

## **I.B. Contexte**

Ces dernières années, afin d'inciter au développement de la pharmacie clinique, la réglementation a évolué, en définissant mieux les missions du pharmacien hospitalier, et de nouveaux modes de financement de ces activités ont vu le jour.

### ***I.B.1 CAQES***

Le CAQES, Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins, est un contrat tripartite entre l'Assurance maladie, les agences régionales de santé (ARS) et les établissements de santé (8). Il permet de fusionner dans un contrat unique l'ensemble des dispositifs contractuels existants entre les 3 parties : Contrat de Bon Usage (CBU), Contrat pour l'Amélioration de la Qualité et l'Organisation des Soins (CAQOS), etc. Il est défini par le décret du 20 avril 2017, fixant les modalités d'application. Il a été créé par l'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016. Il est construit en deux parties : un premier volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et prestations, appelé « contrat socle », des volets additionnels relatifs à l'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins. Les critères 50 à 57 concernent le déploiement de la pharmacie clinique intégrée à la politique de management de la prise en charge médicamenteuse et de la conciliation médicamenteuse. Les critères sont les suivants :

- le déploiement de la conciliation médicamenteuse chez les patients priorités sur la base d'une analyse des risques ;
- le nombre de patients priorités en 2019 et bénéficiant d'une conciliation médicamenteuse d'entrée / Nombre de patients hospitalisés priorités en 2020 ;
- le nombre de patients priorités en 2019 et bénéficiant d'une conciliation médicamenteuse de sortie / Nombre de patients hospitalisés priorités en 2020 ;
- les professionnels de l'établissement et éventuellement les professionnels de santé de ville et les usagers sont sensibilisés à la conciliation médicamenteuse : nombre d'actions de sensibilisation ;



- déploiement de l'analyse pharmaceutique du traitement complet avec accès au dossier patient et aux données biologiques ;
- taux de lits et places totaux bénéficiant d'une analyse pharmaceutique de la prescription complète du patient (hors EHPAD) au moyen d'un LAD (logiciel d'aide à la dispensation) : nombre de lits et places bénéficiant d'une analyse pharmaceutique complète du patient au moyen d'un LAD / nombre de lits et places total ;
- taux de lits et places médico-sociaux et US-DSS bénéficiant d'une analyse pharmaceutique de la prescription complète du patient au moyen d'un LAD : nombre de lits et places médico-sociaux et USS-DSS bénéficiant d'une analyse pharmaceutique complète du patient au moyen d'un LAD / nombre de lits et places médico-sociaux et US-DSS ;
- priorisation de l'analyse pharmaceutique sur des médicaments / populations à risque si l'analyse pharmaceutique ne se fait pas sur la totalité des prescriptions.

### ***I.B.2 Réglementaire***

D'un point de vue réglementaire, l'arrêté du 6 avril 2011 précise que le pharmacien hospitalier doit procéder à « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ». Puis, c'est l'ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016, relative aux pharmacies à usage intérieur, qui inscrit réglementairement la pharmacie clinique dans les missions du pharmacien hospitalier à l'article L. 5126-12 : le pharmacien de pharmacie à usage intérieur se doit de « mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient » (4).

Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur (4), vient en application de l'ordonnance du 15 décembre 2016, et définit les actions de pharmacie clinique qui sont (article R5126-10) :

- l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions ;
- la réalisation de bilans de médication ;

- l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés ;
- les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;
- l'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions, et d'améliorer l'administration des médicaments.

Il n'est pas toujours possible d'effectuer l'ensemble des activités de pharmacie clinique (analyse des prescriptions, conciliation médicamenteuse, etc.) sur la totalité des patients, par manque de temps ou de ressources humaines, c'est pourquoi une priorisation est effectuée sur les médicaments ou les populations à risque. La lourdeur de la pathologie, la fragilité des patients, les risques associés aux traitements justifient que les patients d'oncogériatrie, ou les patients sous chimiothérapie bénéficient en priorité de ces activités.

### **I.C. Impact des activités de pharmacie clinique**

La SPFC rapporte que pour 97% des établissements de santé, la conciliation a un impact majeur sur la sécurisation de la prise en charge (4). Elle contribue à l'efficacité de la prise en charge : optimisation des prescriptions (94%), baisse de la consommation de médicaments (85%), modification de l'organisation (77%) et diminution des réhospitalisations (71%). Elle permet également le renforcement du lien social entre les équipes au sein de l'établissement de santé, mais aussi entre la ville et l'hôpital : collaboration pluridisciplinaire ville/hôpital (95%), amélioration de l'information des patients (94%), travail en équipes pluriprofessionnelles (93%).

Quatre études ont démontré que respectivement 5,6%, 5,7%, 6,3% et 11,7% des erreurs médicamenteuses interceptées par la conciliation des traitements médicamenteux auraient pu avoir des conséquences majeures, critiques ou catastrophiques pour les patients (9–12).

De manière plus spécifique à la cancérologie, l'étude de Weingart *et al.* (13) a démontré que la conciliation permettait la correction des divergences dans le bilan médicamenteux : 90% *versus* 2% dans le groupe contrôle.

Bond *et al.*, dans leurs études sur un modèle étasunien, ont démontré que les activités qui ont l'impact le plus important, à la fois en termes de coûts, de diminution des effets

indésirables, et de réduction de la mortalité hospitalière sont des services décentralisés, en relation directe avec le patient, au sein d'une unité de soins (14–16) :

- l'historique médicamenteux à l'admission : le pharmacien réalise un historique des traitements médicamenteux courants à l'admission. Le ratio coût-bénéfice positif est de 777\$ (somme en retour pour 1\$ investi) ;
- la participation aux visites des médecins. Le ratio coût-bénéfice positif est de 252\$ ;
- le management des protocoles thérapeutiques : le pharmacien, sur demande du médecin, fait les demandes de biologie, si nécessaires, et initie les traitements médicamenteux ou ajuste les dosages afin d'obtenir l'effet clinique recherché. Le ratio coût-bénéfice positif est de 1048\$ ;
- la gestion des effets indésirables : le pharmacien évalue les effets indésirables potentiels au cours de l'hospitalisation du patient et en assure le suivi avec le médecin. Le ratio coût-bénéfice est de 2989\$.

Une revue de la littérature a été effectuée par Anaïs Barbier en 2016 sur le rôle et l'impact du pharmacien en oncologie, grâce à la base de données PubMed. Les 22 articles inclus ont permis de mettre en évidence 9 types d'interventions : assurer le suivi des patients, demeurer compétent, établir une relation de confiance avec le patient et les autres intervenants, évaluer les besoins du patient et de l'équipe traitante, effectuer un bilan comparatif des ordonnances, gérer et préparer les médicaments, évaluer la pharmacothérapie et les mesures non pharmacologiques, transférer des connaissances vers le patient et les autres intervenants, travailler en interdisciplinarité. Parmi les limites de cet article, on retrouve l'absence de groupe contrôle (il est difficile et peu éthique de priver les patients de soins essentiels). De plus, il est difficile de départager la contribution du pharmacien des autres professionnels.

## **II. Activités de pharmacie clinique appliquées à l'oncologie**

Les patients atteints de cancer disposent d'un parcours de soins spécifique, lié à l'organisation des soins, de la pathologie et des traitements. Ces spécificités sont à prendre en compte lors la mise en œuvre des activités de pharmacie clinique.

En effet, les patients atteints de cancer sont amenés à effectuer des séjours à l'hôpital de courte durée, en hôpital de semaine ou de jour, ou en hospitalisation à domicile, de façon itérative. La prise en charge est alternée entre la ville et l'hôpital, et fait donc intervenir de nombreux professionnels : médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmière libérale, oncologue, IDE du service d'oncologie, pharmacien hospitalier, mais aussi d'autres spécialistes amenés à prescrire des traitements, dans le cas où la symptomatologie affecte plusieurs organes ou si des soins de support sont nécessaires. Les prescriptions peuvent donc être multiples, et la communication et le transfert d'informations sont donc essentiels.

Il existe également des spécificités liées à la pathologie cancéreuse, le traitement peut reposer sur l'association de plusieurs stratégies thérapeutiques : la chirurgie, la chimiothérapie anticancéreuse et la radiothérapie. Il s'agit d'une pathologie potentiellement évolutive, avec une succession de plusieurs lignes de traitements. Les patients sont souvent polymédiqués, avec un recours fréquent aux thérapies complémentaires et à l'automédication. La prise en charge est protocolisée, avec une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), une consultation d'annonce, des consultations primo-prescription de chimiothérapie orale (PPCO), des plans personnalisés de soins (PPS).

Enfin, la dernière particularité de l'oncologie concerne les produits de santé utilisés. Les molécules administrées présentent une cytotoxicité intrinsèque, une marge thérapeutique étroite et des schémas d'administrations parfois complexes. Le risque d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables, de sous- et de sur-dosage est important. L'arsenal thérapeutique est étendu, avec des innovations thérapeutiques rapides et nombreuses.

Le pharmacien spécialisé en oncologie participe à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cancer, depuis l'analyse de la prescription jusqu'à l'administration du traitement. Ses activités sont donc multiples : création et validation des protocoles de chimiothérapie, informatisation, participation aux réunions de concertation

pluridisciplinaires, analyse pharmaceutique, respect du bon usage et justification des prescriptions hors AMM, préparation et contrôle, délivrance, suivi thérapeutique... (17). Son attention porte sur les médicaments anticancéreux, mais également sur les autres thérapeutiques associées, les soins de supports et les traitements courants. Concernant les traitements par voie orale, l'un de ses principaux rôles est l'optimisation thérapeutique, en favorisant l'adhérence au traitement, la prévention et la gestion des effets indésirables et des interactions entre les médicaments, ainsi qu'avec l'alimentation.

## **II.A. Primo-prescription de chimiothérapie orale**

Le but de ces consultations pharmaceutiques est de sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales et d'éviter les toxicités. En effet, elles permettent d'une part d'améliorer la compréhension des traitements par le patient, les traitements anticancéreux ayant parfois des modalités de prises complexes, et d'autre part, l'apprentissage des signes qui doivent alerter le patient sur une potentielle toxicité. C'est également un temps d'information sur la prévention et le traitement des effets indésirables. De plus, elles favorisent l'observance, et donc les chances de réussite du traitement. Enfin, elles permettent une réassurance du patient quant à l'accompagnement par l'équipe médicale et paramédicale, malgré un traitement à domicile.

### **II.A.1 Chimiothérapies orales**

Unicancer estime que la proportion de traitements anticancéreux par voie orale devrait doubler d'ici 2025, passant de 25 à 50% (18).

Le principal avantage de ces thérapies est de permettre une prise en charge du patient à son domicile, et par conséquent d'améliorer le confort du patient, par rapport à une thérapie injectable.

Bien qu'administrées par voie orale, ces molécules restent des chimiothérapies, présentant une toxicité importante. La prise du traitement à domicile éloigne le patient des professionnels de santé, il est donc indispensable que le patient soit autonome vis-à-vis de son traitement, qu'il soit formé pour pouvoir détecter une toxicité, permettant ainsi une prise en charge précoce. De cette façon, les admissions à l'hôpital liées aux effets indésirables des médicaments et les pertes de chance pour le patient sont moindres, et les coûts de prise en charge diminuent (19).

De plus, l'image perçue par les patients d'un traitement pris par voie orale est différente de celle d'une forme injectable : le patient peut percevoir son traitement comme moins toxique. Il y a un risque de banalisation.

Enfin, il a été démontré que l'inobservance (estimée en moyenne à 60%) s'accroît avec les années de traitement (20,21). Or, le cancer devient une maladie chronique, et le traitement est maintenu sur plusieurs mois, voire plusieurs années (19). Le suivi de l'observance dans le temps est donc d'une importance capitale pour la réussite de ces traitements.

Devant ces risques liés aux thérapies orales, la SFPO émet la recommandation suivante : « *le circuit des chimiothérapies orales doit répondre aux mêmes exigences de sécurité et de qualité que celui des formes injectables* » (17). Elle encourage les pharmaciens à mettre en place des consultations pharmaceutiques, selon les conditions décrites dans les recommandations de 2017 (22), à participer aux projets pluridisciplinaires de suivis ambulatoires des patients, ainsi qu'à des programmes d'éducation thérapeutique.

On distingue différents types d'anticancéreux en fonction de leur mécanisme d'action : les cytotoxiques conventionnels, les hormonothérapies qui agissent sur des récepteurs hormonaux, l'immunothérapie représentée par les anticorps et les cytokines (pas de traitement par voie orale), et les thérapies ciblées avec une meilleure spécificité vis-à-vis des cellules tumorales. Entre 2010 et 2015, 78% des anticancéreux par voie orale ayant reçu une autorisation de mise sur le marché étaient des thérapies ciblées (23).

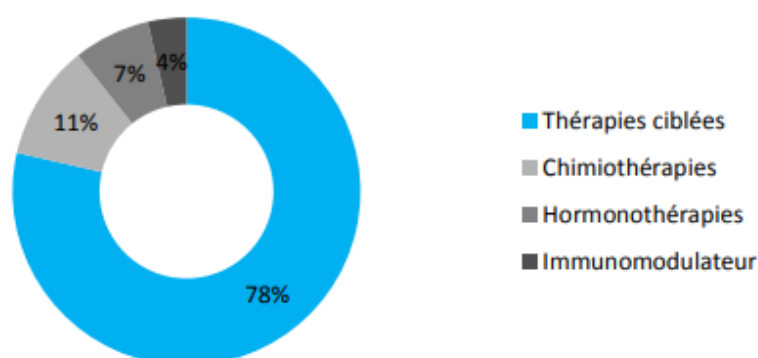


Figure 2 - Répartition des anticancéreux par voie orale autorisés entre 2010 et 2015 en fonction de leur classe pharmacologique - Inca, Avril 2016

### *II.A.1.a. Les chimiothérapies conventionnelles*

Les anticancéreux cytotoxiques ont été les premières molécules utilisées dans le traitement du cancer. Ils agissent de manière non sélective sur les cellules tumorales. Ils interviennent à différents niveaux du cycle cellulaire, en fonction de leur mécanisme d'action.

- Les alkylants : ils agissent par la liaison covalente d'un groupement alkyle électrophile avec l'ADN de la cellule. Cette liaison inhibe alors la réplication et la transcription de l'ADN, et entraîne la formation de radicaux libres induisant des cassures des brins d'ADN, provoquant la mort cellulaire. Leur action est indépendante du cycle de la cellule, elle est liée à la modification de structure de l'ADN. On retrouve dans cette classe les moutardes à l'azote, les nitrosourées et les organoplatines. Leurs indications sont multiples : sein, ovaire, vessie, sarcomes, lymphomes non hodgkiniens, lymphome de Hodgkin... Plusieurs molécules sont disponibles par voie orale :

- les moutardes à l'azote : le cyclophosphamide (Endoxan®), le melphalan (Alkéran®), le chlorambucil (Chloraminophène®) ;
- les alkylsulfonates : le Busulfan (Myleran®) ;
- les nitrosourées : la lomustine (Belustine®) ;
- autres agents alkylants : le témozolomide (Témodal®), le pipobroman (Vercyte®), la procarbazine (Natulan®).

Les organoplatines, apparentés aux alkylants, ne sont pas disponibles par voie orale.

- Les inhibiteurs de topo-isomérase : il existe 2 types de topoisomérase. La topoisomérase I coupe de façon transitoire un brin d'ADN pour « détordre » la chaîne et permettre la réplication et la transcription. Les inhibiteurs vont stabiliser la coupure de l'ADN créée par l'enzyme et provoquer la mort cellulaire par impossibilité de reformer la double hélice d'ADN et de poursuivre la réplication. Seul le topotécan (Hycamtin®) est disponible par voie orale, dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. La topoisomérase II catalyse la religation des 2 brins d'ADN, permettant son surenroulement. Les inhibiteurs de topoisomérase II, aussi appelés dérivés de la podophyllotoxine, empêchent la séparation de l'enzyme du brin d'ADN et créent des complexes de clivage et la mort cellulaire. L'étoposide (Celltop®) est utilisé dans le cancer du testicule, le cancer bronchique à petites

cellules, le lymphome de Hodgkin, les lymphomes non Hodgkiniens, la leucémie aigüe myéloïde, et le cancer de l'ovaire.

- Les intercalants : il s'agit de molécules possédant une structure plane, pouvant s'insérer entre les deux brins de l'ADN. L'ADN polymérase ne peut plus avancer, la réplication et la transcription sont stoppées. Elles entraînent également des cassures de l'ADN par formation de radicaux libres. Au sein de cette classe, on retrouve notamment les anthracyclines, la mitoxantrone, la mitomycine, la bléomycine ou encore l'actinomycine D. L'idarubicine (Zavedos®), indiquée dans la leucémie aigüe myéloïde, est la seule représentante de la classe disponible par voie orale.

- Les vinca-alkaloïdes et analogues : ces molécules aussi appelées « poisons du fuseau » ou anti-mitotiques, agissent sur la phase M du cycle cellulaire, inhibant la polymérisation des microtubules. La vinorelbine (Navelbine®) est utilisée dans le traitement du cancer du sein, ainsi que dans le cancer du poumon non à petites cellules.

- Les agents différenciateurs : des rétinoïdes sont utilisés pour le traitement du cancer. Il s'agit de la trétinoïne (Vésanoid®) utilisée dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) et le bexarotène (Targretin®), indiqué dans le traitement des manifestations cutanées du lymphome cutané à cellules T.

- Les antimétabolites : ce sont des inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques. Ils présentent une analogie structurelle avec des substances endogènes nécessaires aux synthèses des acides nucléiques et des protéines, mais ils sont suffisamment différents pour agir en tant qu'inhibiteur compétitif. L'incorporation dans l'ARN et l'ADN de nucléotides modifiés entraînant le blocage de la synthèse de l'ARN et de l'ADN, au niveau de la phase S du cycle cellulaire. Il existe plusieurs types d'antimétabolites :

- antagonistes de l'acide folique : le méthotrexate, utilisé par voie orale pour des indications hors oncologie ;
- analogues de la purine : la mercaptopurine (Purinethol®, Xaluprine®), la tioguanine (Lanvis®) et la fludarabine (Fludara®) ;



- antagonistes pyrimidiques : 5-FU et capécitabine, prodrogue utilisée par voie orale, en gastroentérologie et dans les cancers gynécologiques, trifluridine (Lonsurf<sup>®</sup>, en association avec le chlorhydrate de tipiracil) ;
- autres métabolites : l'hydroxycarbamide (Hydréa<sup>®</sup>) inhibe la formation de désoxynucléotides *via* la ribonucléotide réductase.
  - Autres mécanismes d'action : mitotane (Lysodren<sup>®</sup>), anagrélide (Xagrid<sup>®</sup>), l'estramustine (Estracyt<sup>®</sup>), Altretamine (Hexalen<sup>®</sup>, Hexastat<sup>®</sup>).

### *II.A.1.b. Les thérapies ciblées*

Les thérapies ciblées agissent de manière indépendante vis-à-vis du cycle cellulaire. Elles empêchent la croissance et/ou la propagation des cellules cancéreuses en agissant sur des cibles moléculaires spécifiques qui interviennent dans le développement de la tumeur. En effet, certaines mutations de l'ADN sont caractéristiques des cellules cancéreuses et peuvent être recherchées afin de mettre en place un traitement spécifique par thérapie ciblée. Du fait de leur mécanisme d'action, elles possèdent un profil de tolérance plus intéressant que les cytotoxiques conventionnels. Leur prescription est guidée par le profil de la tumeur et ses caractéristiques moléculaires.

Les inhibiteurs de protéines kinases : les protéines kinases sont des enzymes, qui activent des protéines impliquées dans des processus de signalisation cellulaire, comme la communication, la division et la croissance des cellules, la promotion de l'angiogenèse ou la répression de l'apoptose. Elles assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice. Les inhibiteurs de protéines kinases se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP, bloquent ainsi l'activation des sites de protéines kinases et la signalisation cellulaire en aval. Il existe de nombreuses cibles différentes, détaillées dans le tableau 1.

*Les inhibiteurs de protéines kinases :*

**Tableau 1 – Inhibiteurs de protéines kinases**

<b>Sous-classe</b>	<b>DCI (Spécialité)</b>	<b>Indication</b>
Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL	Bosutinib (Bosulif®) Dasatinib (Sprycel®) Nilotinib (Tasigna®) Ponatinib (Iclusig®)	Hématologie
	Imatinib (Glivec®)	Hématologie, Tumeurs gastro-intestinales, Sarcome
Inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du Facteur de Croissance Epidermique (EGFR)	Géfitinib (Iressa®) Afatinib (Giotrif®) Osimertinib (Tagrisso®)	CBNPC (mutation de l'EGFR-TK)
	Erlotinib (Tarceva®)	CBNPC (mutation de l'EGFR-TK) Cancer du pancréas
Inhibiteurs de la B-RAF sérine thréonine kinase (BRAF)	Vémurafénib (Zelboraf®)	Mélanome (mutation BRAF V600)
	Encorafénib (Braftovi®)	Mélanome (mutation BRAF V600) CCR (mutation BRAF V600E)
	Dabrafénib (Tafinlar®)	Mélanome (mutation BRAF V600) CBNPC (mutation BRAF V600)
Inhibiteurs de la kinase du lymphome anaplasique (ALK)	Crizotinib (Xalkori®) Ceritinib (Zykadia®) Alectinib (Alecensa®) Brigatinib (Alunbrig®) Lorlatinib (Lorviqua®)	CBNPC (avec mutation ALK)
Inhibiteurs de la protéine kinase mitogène-activée (MEK)	Tramétinib (Mekinist®)	Mélanome, CBNPC (mutation BRAF V600)
	Cobimétinib (Cotellic®) Binimetinib (Mektovi®)	Mélanome (mutation BRAF V600)
Inhibiteurs de la kinase cycline dépendante (CDK)	Palbociclib (Ibrance®) Ribociclib (Kisqali®) Abemaciclib (Verzenio®)	Cancer du sein
Inhibiteurs de la kinase cible rapamycine des mammifères (mTOR)	Everolimus (Afinitor®)	Cancer du sein, Tumeurs neuroendocrines, cancer du rein
Inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)	Lapatinib (Tyverb®)	Cancer du sein
Inhibiteurs des Janus Kinases (JAK)	Ruxolitinib (Jakavi®)	Hématologie
Inhibiteurs Tyrosine Kinase Récepteur du facteur de Croissance Endothélial Vasculaire (VEGFR)	Axitinib (Inlyta®)	Cancer du rein
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)	Ibrutinib (Imbruvica®) Acalabrutinib (Calquence®)	Hématologie
Inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)	Idelalisib (Zydelig®)	Hématologie
Autres inhibiteurs	Sunitinib (Sutent®) Sorafénib (Nexavar®) Pazopanib (Votrient®) Vandetanib (Caprelsa®) Regorafénib (Stivarga®) Cabozantinib (Cabometyx®) Lenvatinib (Lenvima®) Midostaurine (Rydapt®) Larotrectinib (Vitrakvi®) Gilteritinib (Xospata®)	

- Inhibiteurs du protéasome : l'ixazomib (Ninlaro®), utilisé dans le traitement du myélome multiple, se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S, induisant une apoptose notamment au niveau des cellules myélomateuses.
- Inhibiteurs des histones déacétylases (HDAC) : ces enzymes sont impliquées dans l'élimination des groupements acétyle des résidus de lysine des histones. Les inhibiteurs des HDAC entraînent une augmentation de l'acétylation des histones, à l'origine de l'arrêt du cycle cellulaire. Le panobinostat (Farydak®) est utilisé dans le myélome multiple.
- Inhibiteurs de la voie Hedgehog : La voie Hedgehog permet la transcription des gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Les molécules utilisées sont le vismodegib (Erivedge®) et le sonidegib (Odomzo®). Ces molécules en se liant au récepteur Smoothed (Smo), inhibent la signalisation de la voie Hedgehog et par conséquent bloquent la transduction du signal.
- Inhibiteurs de poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) : l'olaparib (Lynparza®), le niraparib (Zejula®), le rucaparib (Rubraca®), et talazoparib (Talzenna®) inhibent des enzymes impliquées dans la réparation des cassures de l'ADN.
- Inhibiteurs de BCL-2 : le vénétoclax (Venclyxto®) inhibe sélectivement une protéine anti-apoptotique, surexprimée dans les cellules de la leucémie lymphoïde chronique.

Les tumeurs sont de mieux en mieux caractérisées via la recherche de biomarqueurs. On peut par exemple rechercher une mutation de l'EGFR dans le cancer bronchique non à petites cellules, ou une mutation des gènes BRCA dans le cancer de l'ovaire, afin que le patient bénéficie d'une thérapie ciblée la plus adaptée à sa tumeur. L'un des rôles du pharmacien, lors de l'analyse pharmaceutique, est de vérifier si la thérapie ciblée prescrite est conforme, en accord avec les référentiels, en fonction de la situation clinique et des résultats des recherches de mutation (6).

#### *II.A.1.c. Les immunomodulateurs*

Les immunomodulateurs, tels que le lénalidomide (Revlimid®), le pomalidomide (Imnovid®) et le thalidomide sont des molécules utilisées en hématologie, qui d'une part inhibent la prolifération et favorisent l'apoptose de certaines cellules malignes

hématopoïétiques, et d'autre part renforcent l'immunité impliquant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles NK.

#### *II.A.1.d. L'hormonothérapie*

L'hormonothérapie est utilisée dans les cancers dits hormonodépendants, tels que le cancer du sein ou de la prostate. Elle bloque l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses.

**Tableau 2 - Anti-hormonaux**

<b>Classe</b>	<b>Mécanisme</b>	<b>DCI (Spécialité)</b>	<b>Indication</b>
Hormones	Progestatifs	Méggestrol (Mégace®)	Cancer du sein récepteurs hormonaux + (RH+)
Antihormones et apparentés	Antioestrogènes	Tamoxifène (Nolvadex®) Torémifène (Fareston®)	Cancer du sein RH+ non ménopausée
	Inhibiteurs de l'aromatase	Létrozole (Fémara®) Anastrozole (Arimidex®) Exémestane (Aromasine®)	Cancer du sein RH+ ménopausée
	Antiandrogènes non stéroïdiens	Nilutamide (Anandron®) Bicalutamide (Casodex®) Enzalutamide (Xtandi®) Apalutamide (Erleada®)	Cancer de la prostate
	Inhibiteurs biosynthèse des androgènes	Abiratérone (Zytiga®)	Cancer de la prostate
	Antiandrogène progestatif	Acétate de cyprotérone (Androcur®)	Cancer de la prostate

### **II.A.2 Recommandations**

#### *II.A.2.a. SFPO*

En octobre 2017, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a publié ses recommandations sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie (22). Elle établit que « *le circuit des médicaments anticancéreux doit répondre au même niveau d'exigences de sécurité et de qualité que celui des formes injectables* ». Elle préconise :

- « *la mise en place de consultations pharmaceutiques sélectionnées (profil patient, type de médicament, primo-prescription, etc...)* ;
- *la participation aux projets pluridisciplinaires de suivis ambulatoire des patients ;*
- *la participation à des programmes d'éducation thérapeutique des patients.* »

### II.A.2.b. Recommandations régionales

Afin d'améliorer la qualité et la sécurité des prises en charge des patients sous chimiothérapies orales, un comité de pilotage régional regroupant les 4 établissements de recours en Normandie (Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de Caen et Rouen, Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) Henri Becquerel et François Baclesse) a été créé. Ce comité a défini l'étape de la primo-prescription de chimiothérapie orale et la coordination avec les professionnels libéraux suite à cette consultation comme un axe de travail prioritaire, c'est pourquoi des recommandations ont été publiées par l'OMÉDIT Normandie en 2018, en s'appuyant également sur les recommandations de l'INCa. Elles définissent l'organisation cible optimale du parcours de soin d'un patient sous chimiothérapie orale, le rôle des 3 acteurs de la primo-prescription (Oncologue, IDE, Pharmacien), quels documents doivent être transmis, leurs modalités de transmissions et les modalités de surveillance en ville (24).

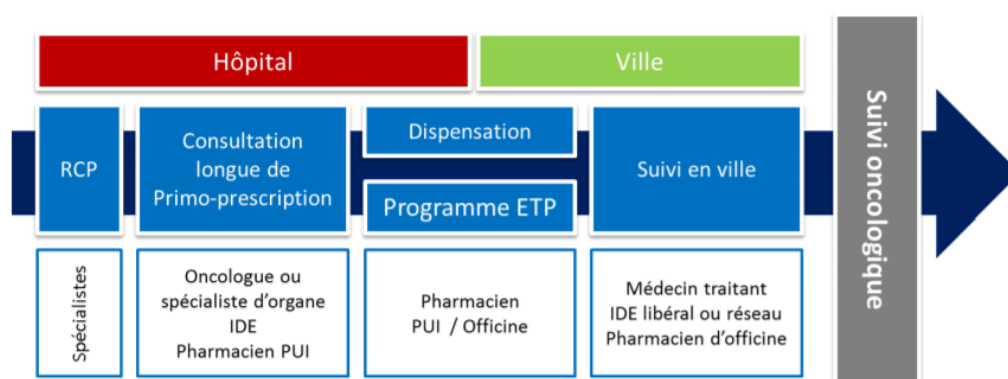


Figure 3 - Schéma général du parcours de soin d'un patient sous anticancéreux oral - OMÉDIT Normandie

### II.A.3 Conseils associés

Les consultations pharmaceutiques sont l'occasion d'informer le patient sur les potentiels effets indésirables de son traitement anticancéreux, et sur la façon dont ils peuvent être pris en charge ou évités. Le but est d'une part de prévenir les toxicités, et d'autre part d'agir le plus précocement possible.

Concernant les chimiothérapies conventionnelles, les principales toxicités sont d'ordre hématologique (anémie, neutropénie, infections, thrombopénies), gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, constipation), hépatiques, cardio-vasculaires (thrombose veineuse profonde, toxicité cardiaque), rénales. Le patient peut également présenter des affections du système nerveux (neuropathies périphériques ou atteinte du système nerveux central), des affections psychiatriques (type anxiété ou dépression), des troubles généraux

(asthénie, douleur), des toxicités de la peau et des muqueuses (toxicité cutanée, des phanères, inflammation des muqueuses buccales) et des affections des organes de la reproduction.

Dans le cadre d'une toxicité digestive de type diarrhées par exemple, le pharmacien lors de l'entretien va informer le patient de l'apparition potentielle de cette toxicité, lui donner des moyens de prévention, avec des mesures hygiéno-diététiques (réhydratation, éviter les aliments riches en fibres et céréales complètes, les boissons glacées et le café, privilégier les repas à base de riz, pâtes, bananes, et carottes), et lui indiquer comment les traiter avec la mise en place d'un traitement médicamenteux. Il s'assure que le patient dispose bien des ordonnances nécessaires (diosmectite, racécadotril, lopéramide en 2<sup>ème</sup> intention) et lui explique les modalités de prises de ces différents traitements. Enfin, il indique au patient les conditions qui doivent lui faire alerter le médecin rapidement (perte de poids importante, etc.).

Afin de prodiguer au patient les conseils les plus adaptés, différents outils sont actuellement à disposition du pharmacien. Les principaux seront présentés dans les paragraphes suivants.

#### *II.A.3.a. THECITOX*

L'une des bases de données actuellement disponible est THECITOX, mise au point par un groupe de travail pluridisciplinaire bas-normand. Cette application gratuite établit des recommandations pour prendre en charge les toxicités des thérapies ciblées (25). En fonction du type d'effet indésirable, on peut retrouver : les médicaments concernés, une description ou une définition du symptôme, les différentes étiologies, la prise en charge, les moyens de prévention, le bilan pré-thérapeutique et la surveillance thérapeutique à effectuer, des algorithmes décisionnels, et les éléments de bibliographie. L'application fournit également des informations sur les interactions médicamenteuses. Ci-dessous, un exemple de recommandations de prise en charge :

## Thécitox

### Risque thrombo-embolique (1)



#### Médicaments concernés

Anti VEGF (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib)

Risque artériel	Risque veineux
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient avec antécédents de thromboembolies artérielles (AVC, AIT, IDM)* &lt; 6 mois : contre indication.</li> <li>• Patient avec antécédents de thromboembolies artérielles (AVC, AIT, IDM) ≥ 6 mois :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique attentive pendant le traitement.</li> <li>- Antiagrégant (aspirine) ≤ 325 mg par jour autorisé.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient avec antécédents de thromboembolies veineuses :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique attentive pendant le traitement.</li> </ul> </li> <li>• Patient sous traitement anticoagulant curatif bien conduit pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poursuite du traitement anticoagulant.</li> <li>- Instauration du traitement par antiangiogénique mais surveillance clinique.</li> </ul> </li> </ul>

\* AVC : Accident vasculaire cérébral - AIT : Accident ischémique transitoire - IDM : Infarctus du myocarde

## Thécitox

### Risque thrombo-embolique (2)



#### Conduite à tenir pendant le traitement par antiangiogénique

- En cas d'accident artériel (AVC, AIT, IDM)

Grade	Conduite à tenir
Quel que soit le grade	• Arrêt définitif du traitement par antiangiogénique.

- En cas d'accident veineux

Grade	Conduite à tenir
<b>Grade 2</b> : thrombose veineuse profonde ne nécessitant pas d'intervention, autre qu'une anticoagulation.	• Pas de modification de la prescription du traitement par antiangiogénique.
<b>Grade 3</b> : thrombose veineuse profonde requérant une intervention : thrombolyse, pose d'un filtre, traitement invasif.	• Suspendre le traitement par antiangiogénique, puis le reprendre quand les conditions suivantes sont réunies : <ul style="list-style-type: none"> <li>- anticoagulation équilibrée,</li> <li>- pas d'antécédent hémorragique de grade 3-4.</li> </ul>
<b>Grade 4</b> : accident veineux menaçant le pronostic vital.	• Arrêt définitif du traitement par antiangiogénique.

#### Références bibliographiques

- Choueiri TK, *et al.* Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2280-5.
- Zangari M, *et al.* Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4865-73.

Figure 4 - Thécitox : exemple de situation clinique

#### II.A.3.b. Fiches de bon usage de l'OMÉDIT

Les fiches de bon usage élaborées par l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) de Normandie, que ce soit à destination des patients ou des professionnels de santé, rappellent également les principaux effets indésirables, les mesures de prévention et les conduites à tenir (26). Ces ressources peuvent, en plus de servir de rappel au patient à domicile, être utilisées comme support pour échanger avec le patient lors de la consultation pharmaceutique.

### *II.A.3.c. Oncolien*

Il s'agit d'un site internet développé par la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)(27). Il comporte deux types de fiches d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux. Les premières s'adressent aux professionnels de santé, afin de mettre à disposition des outils pour mieux prendre en charge les patients, avec une partie détaillée sur les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, les indications, les conditions de prescription et délivrance, etc. Les secondes sont à destination des patients, elles reprennent les modalités de prises, des conseils sur la gestion du stock de médicament, les effets indésirables et leur prévention, des conseils hygiéno-diététiques et des rappels sur les signes pour lesquels le patient doit alerter l'équipe médicale.

La SFPO met également à disposition des professionnels de ville des modules vidéo (Oncotutos®) pour certaines molécules, réalisés par des pharmaciens hospitaliers, avec les informations importantes.

### *II.A.3.d. Institut National du Cancer*

L'InCA a également mis à disposition des professionnels de santé, des recommandations pour la gestion des effets indésirables chez les patients recevant un traitement anticancéreux (28). Elles sont disponibles pour les chimiothérapies orales conventionnelles, mais également pour deux molécules d'hormonothérapie, certaines thérapies ciblées et les immunomodulateurs. Concernant les chimiothérapies conventionnelles, elles ne concernent que les effets indésirables les plus communément observés et pour lesquels des modalités de prévention et de gestion peuvent être proposées, en lien avec des publications internationales, ou pour lesquels un impact important sur la vie quotidienne des patients peut être observé.

## **II.A.4 Valorisation des consultations pharmaceutiques**

L'une des problématiques de ces consultations, comme d'autres activités de pharmacie clinique, est le manque de financement. Ces activités sont pourtant encouragées par les médecins, voire même demandées, en raison du gain de temps lors de leurs consultations et de la plus-value apportée (19).

La pharmacie clinique permet une réduction des coûts de prise en charge, mais cette activité chronophage n'apporte que peu de recettes à l'hôpital.



Du fait du manque de financement, plusieurs centres réalisent ces activités sur leurs fonds propres (financement hospitalier), grâce à un financement privé, ou bien *via* un financement HDJ ou ETP (29).

Actuellement, les consultations de primo-prescription font l'objet d'une valorisation sous 2 formes : soit à l'aide d'une dotation finançant les missions d'intérêt général, MIG, sous forme d'une consultation externe, soit *via* un forfait d'hospitalisation de jour.

La MIG-P12 a été créée en 2016. Pour en bénéficier, l'établissement de santé doit être autorisé à exercer l'activité de traitement du cancer par chimiothérapie, et doit renseigner le recueil FICHSUP pour déclarer son activité : file active et nombre de consultations. Il pourrait être demandé aux équipes concernées de présenter des documents relatifs à la traçabilité, comme des comptes-rendus pluridisciplinaires ou des documents d'information au patient. Ces consultations sont valorisées à hauteur de 68€ (consultation spécialiste de 23€ + 45€), le supplément visant à couvrir les surcoûts associés aux consultations médicales de primo-prescription de chimiothérapie orale, potentiellement pluridisciplinaires et chronophages pour l'équipe hospitalière. Ce montant a été calculé en s'appuyant sur le temps moyen d'une consultation, des types d'intervenants et de leurs taux horaires. Il s'agit d'une prise en charge hors hospitalisation de jour (HDJ) et hors hospitalisation à temps complet (HC). L'hormonothérapie et l'immunothérapie sont exclues du champ de la MIG (30).

Le second type de tarification se fait sous la forme d'une facturation d'une HDJ, qui fait l'objet d'une valorisation spécifique des GHS (groupe homogène de séjour). Pour cela, l'intervention doit avoir lieu dans des locaux spécifiques. Plusieurs types de séjours permettent ce type de facturation : soins palliatifs, venue pour séances de traitement curatif répétitif, prise en charge pour un acte médical avec anesthésie, ou prise en charge médicale. C'est cette dernière typologie qui permet actuellement la valorisation des consultations de chimiothérapie orale, à condition que le nombre d'interventions soit au moins égal à trois. Les interventions réalisées par les différents professionnels doivent être tracées dans le dossier du patient, le risque étant un déclassement en GHS minoré ou un passage en externe. Ce mode de facturation atteint environ 700€ par HDJ, il est donc bien plus rentable pour les établissements.

En 2018, la loi de financement de la sécurité sociale, ayant pour but d'améliorer et transformer le système de santé, a donné naissance à l'Article 51 (31). Il s'agit d'un dispositif expérimental, permettant de tester de nouveaux modèles de financement des soins. Depuis avril 2018, ce système est opérationnel et fait émerger de nouvelles façons de prendre en charge les patients, en offrant un accompagnement aux initiatives portées par les professionnels de santé et les patients. Au 1<sup>er</sup> novembre 2020, 71 projets étaient autorisés et 130 étaient en cours d'instruction (32). Les acteurs sont variés : établissements de santé, professionnels de santé libéraux, associations de professionnels, pouvoirs publics. Les projets sont également diversifiés : obésité, addictions, pathologies cardiovasculaires, cancers, etc. Parmi ceux axés sur l'oncologie, on retrouve par exemple le suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux, le suivi à domicile des patients atteints de cancer et traités par immunothérapie, ou le suivi digitalisé des patients atteints d'un cancer digestif en inter-cures de chimiothérapie (33). Les financements dérogatoires expérimentés sont : le financement à la séquence ou à l'épisode de soin (un forfait collectif et global pour les différents acteurs qui interviennent dans une prise en charge spécifique pour un patient donné, 70% des projets), le paiement à la performance ou à l'intéressement, le paiement populationnel (fonction du nombre de patient). Ce dispositif peut donc être un moyen de financement pour les activités de pharmacie clinique en oncologie. Néanmoins, ce n'est pas une ressource pérenne car ce ne sont que des expérimentations.

## **II.B. Oncogériatrie**

### ***II.B.1 Définition***

Dans ses recommandations de bonnes pratiques de prescription chez le sujet âgé, l'HAS définit les patients âgés comme étant des personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polypathologiques (34). Toutefois, le vieillissement est très hétérogène d'une personne à l'autre, et les seuils peuvent varier selon les institutions.

La personne âgée est fragile, polypathologique et polymédiquée. Ces éléments conduisent à un fort risque iatrogène, majoré en cas de cancer par l'introduction d'un traitement anticancéreux et donc par l'augmentation du nombre d'interactions médicamenteuses (35).

Le but de l'oncogériatrie est d'évaluer le vieillissement global du patient et son état général, à la fois d'un point de vue médical, mais aussi social, nutritionnel, psychologique, et de rechercher la présence de fragilités, afin de proposer au patient le traitement le plus adapté à sa condition. Il s'agit de mieux évaluer les risques et apprécier les chances. En effet, un « sur-traitement » pourrait entraîner des toxicités superflues, tandis qu'un « sous-traitement » conduirait à une perte de chance.

Le choix des thérapies varie avec l'âge du patient. Les patients âgés ont moins de traitement curatif que les jeunes patients, selon le lieu de la tumeur et le moment du diagnostic. Ce n'est pas tant l'âge qui constitue une raison de ne pas recommander une thérapie agressive, mais plutôt des facteurs liés à l'âge, comme par exemple la présence de comorbidités ou une invalidité fonctionnelle, qui pourraient compliquer le traitement ou la rémission (36).

La Société Internationale d'oncogériatrie (SIOG) a émis des recommandations de pratiques cliniques, notamment des prises en charge chez la personne âgée pour certains cancers, comme le cancer colorectal ou de la prostate (37,38).

Pour repérer les fragilités en consultation oncologique, le score le plus couramment utilisé est le questionnaire G8. L'Institut National du Cancer a permis dans le cadre de l'essai ONCODAGE, de développer et valider cet outil. Son utilisation a été généralisée grâce au plan cancer 2009-2013 (39,40).

Grâce au premier Plan Cancer (2003-2007), une « mission oncogériatrie » a été créée au sein de l'Institut National du Cancer, permettant ainsi l'apparition d'unités pilotes de coordination en oncogériatrie (41). Le Plan Cancer 2014-2019, en poursuivant les actions déjà engagées pour la prise en charge des personnes âgées, a pour objectif de garantir la qualité et la sécurité de la prise en charge des personnes âgées (42).

### ***II.B.2 Epidémiologie***

L'incidence du cancer augmente régulièrement avec l'âge, c'est pourquoi les cancers chez les personnes âgées de plus de 65 ans représentent une part importante des cancers diagnostiqués chaque année. Le vieillissement de la population contribue également à l'accroissement de ce chiffre au cours des dernières années. En France, celui-ci s'accélère depuis 2011, et au 1<sup>er</sup> janvier 2020, les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 20,5%

de la population (43). L'Insee estime qu'à l'horizon 2070, si les tendances démographiques se poursuivent, la France comptera 29% de personnes âgées de 65 ans et plus, parmi 76,4 millions d'habitants. La population âgée de 75 ans et plus sera deux fois plus nombreuse qu'en 2013 (+ 7,8 millions). Jusqu'en 2040, la proportion de personnes âgées de 65 ans et plus augmentera fortement, du fait de l'arrivée dans cette classe d'âge de toutes les générations du « baby-boom » (44).

D'après l'Institut National du Cancer, en 2017, les cancers chez les 65 ans et plus représentaient 62,4% des cancers estimés (tous âges confondus). 11,5% des cancers ont été diagnostiqués chez des personnes âgées d'au moins 85 ans (45). Cette même année, 225 000 personnes de plus de 75 ans étaient prises en charge en milieu hospitalier pour un cancer (46).

Chez l'homme de plus de 65 ans, les cancers dont l'incidence estimée est la plus élevée sont respectivement : cancer de la prostate, cancer du poumon, cancer du côlon-rectum. Chez la femme, il s'agit du cancer du sein, du cancer du côlon-rectum, et du cancer du poumon.

En ce qui concerne la mortalité, 75,3% des décès par cancer en 2017 concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus, soit 115 158 décès. Chez les personnes âgées de 85 ans et plus, le chiffre est de 37 305 décès (45).

En 2018, en Normandie, 20 429 personnes âgées de 75 ans et plus ont été hospitalisées avec un diagnostic de cancer.

Ces chiffres, déjà conséquents, et qui seront amenés à s'accroître avec le temps avec le vieillissement de la population, mettent en évidence l'importance de cette sous-population en oncologie.

### ***II.B.3 Caractéristiques des personnes âgées***

D'un point de vue biologique, le vieillissement se traduit par l'accumulation de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Cela se traduit par une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, et une augmentation du risque de maladie, aboutissant au décès. Le processus de vieillissement n'est pas linéaire et est très variable selon les individus, il n'existe pas de personne âgée « type ». L'âge n'est pas un critère suffisant pour évaluer l'état physiologique d'une personne. En effet, même si l'on sait que le vieillissement se caractérise par des difficultés progressives de l'adaptation de l'organisme au stress, un

déclin progressif des fonctions des organes, ces éléments n'évoluent pas à la même vitesse selon les individus, et avec des intensités différentes. De plus, les comorbidités sont variables d'un patient à l'autre (47).

Certaines pathologies sont fréquemment retrouvées chez les personnes âgées : le déficit auditif, la cataracte, les lombalgies et cervicalgies, l'arthrose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, le diabète, la dépression et la démence. Mais on retrouve également d'autres problèmes de santé, appelés syndromes gériatriques, qui ne correspondent pas à des maladies distinctes, mais plutôt des états de santé complexes survenant tard dans la vie : la fragilité, l'incontinence urinaire, les chutes, les délires, les escarres. Les syndromes gériatriques sont de bons indicateurs de la mortalité (47).

Du fait de l'augmentation du nombre de pathologies avec l'âge, les personnes âgées sont fréquemment polymédiquées. L'HAS donne une moyenne journalière de 3,6 médicaments chez les plus de 65 ans, avec une augmentation avec l'âge (3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, jusqu'à 4,6 pour les 85 ans et plus) (48). L'étude IPOP rapporte quant à elle 7 médicaments par ordonnance (49). La polymédication est définie comme la prise concomitante de plusieurs médicaments. Elle est considérée comme un indicateur de fragilité. Les causes, souvent multiples, sont essentiellement :

- l'association de plusieurs co-morbidités ;
- le nombre de prescripteurs : notamment si les médecins n'ont pas connaissance des autres prescriptions en cours réalisées par leurs confrères ;
- la prescription « en cascade » : il s'agit de prescriptions de médicaments, dans le but d'atténuer les effets indésirables engendrés par d'autres médicaments ;
- l'automédication.

Par conséquent, les patients âgés atteints de cancer sont polymédiqués : ils présentent des comorbidités, plusieurs prescripteurs interviennent dans leur prise en charge (oncologue, médecin traitant, spécialistes), et des traitements sont ajoutés pour gérer les effets indésirables de la chimiothérapie.

Les conséquences de la polymédication sont la diminution de l'observance, les événements iatrogènes médicamenteux (avec par conséquent une augmentation de risque de mortalité/morbidité).

La iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments. C'est une cause importante d'hospitalisation chez les personnes âgées, et partiellement évitable. Elle est d'une part dommageable pour le patient, mais également pour la collectivité, puisqu'elle engendre des dépenses de soins supplémentaires. Bernard Bégaud et Dominique Costagliola, dans leur apport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France (50), estiment que 20 à 30% de chutes graves (compliquées au minimum d'une fracture) survenant en France chez le sujet âgé, soit plus de 10 000 par an, pourraient être attribuables à l'usage des benzodiazépines, dont on sait qu'il ne se justifie pas ou plus dans bon nombre de cas. Les conséquences économiques sont également importantes : probablement plus de 10 milliards d'euros par an. Ce chiffre tient compte non seulement des remboursements non justifiés de médicaments et des consultations et actes biologiques que ces prescriptions induisent, mais également des coûts induits par les maladies mal ou non prises en charge ou non prévenues, et par la iatrogénie évitable (conséquences immédiates, hospitalisations, séquelles, examens complémentaires).

L'incidence des événements indésirables est plus importante chez les personnes âgées : 4 à 21,7% des admissions en milieu hospitalier chez les personnes de plus de 65 ans sont dues à un effet indésirable.

#### ***II.B.4 Optimisation des prescriptions chez la personne âgée***

Du fait d'une part de la polymédication des personnes âgées, de l'augmentation des événements iatrogéniques dans cette population et de leurs conséquences, il est nécessaire de réévaluer régulièrement les prescriptions afin d'optimiser l'ordonnance.

Différents outils sont actuellement accessibles pour optimiser les prescriptions chez la personne âgée. Le but est de diminuer le risque iatrogénique chez le sujet âgé, en évitant les prescriptions inutiles, et en favorisant l'observance des médicaments dont le bénéfice/risque est important.

Le principe consiste à lister les pathologies actives du patient et les hiérarchiser, puis lister les médicaments en cours, en tenant compte de tous les prescripteurs et de l'automédication éventuelle, afin de vérifier la correspondance entre les deux. Ces listes doivent faire l'objet d'une révision régulière, au moins une fois par an. Pour chaque

traitement, des critères de suivi doivent être établis : suivi de l'efficacité et de la tolérance, et le rapport bénéfice/risque doit être évalué. Dans la mesure du possible, on cherchera des alternatives non médicamenteuses. La posologie des médicaments prescrits doit être optimale.

De manière générale, l'idée est de détecter les molécules potentiellement inappropriées chez la personne âgée : les médicaments « *overuse* », présents sur l'ordonnance alors qu'ils n'ont plus ou pas d'indication, les médicaments « *misuse* », dont les risques sont supérieurs aux bénéfices attendus, et les médicaments « *underuse* », non prescrits alors qu'ils sont indiqués.

Il s'agit également de vérifier que la galénique est adaptée, et qu'il n'y a pas d'interaction ou de contre-indication.

Des outils et des listes de médicaments ont été développés pour aider les prescripteurs à optimiser leur prise en charge chez la personne âgée.

Une étude française réalisée au sein d'un centre d'oncologie gériatrique a évalué l'impact d'un pharmacien clinicien, en collaboration avec un médecin gériatre, lorsque ces derniers sont impliqués dans la revue de médications des patients gériatriques dans un contexte d'oncologie (51). Les résultats indiquent que la revue des médicaments par le pharmacien permettait de diminuer le nombre de médicaments potentiellement inappropriés selon les critères de Laroche, les critères START, et de diminuer la médiane du risque des effets indésirables des médicaments, selon le score de l'outil Trivalle.

#### *II.B.4.a. Critères de Beers*

Il s'agit d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés, à éviter chez la personne âgée, mise à jour tous les 3 ans par l'American Geriatrics Society (34). Le but de cette liste est d'améliorer les choix thérapeutiques chez ce type de patient, d'éduquer les professionnels de santé et les patients, et de réduire les événements iatrogéniques, en ayant la meilleure balance bénéfice/risque. Pour chaque classe thérapeutique ou traitement, les experts décrivent les effets potentiels chez la personne âgée, donnent leurs recommandations quant à l'utilisation, la qualité de la preuve et la force de la recommandation. Le groupe de travail est constitué de gériatres, de pharmaciens et d'infirmières. Ils ont utilisé la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), et se sont

basés sur les données de la littérature à partir de PubMed. Cette liste ne s'applique pas aux patients en soins palliatifs. Elle a été développée par une équipe américaine, elle n'est pas totalement transposable en France, en fonction de la disponibilité des molécules. Néanmoins, des adaptations françaises sont disponibles (52).

#### *II.B.4.b. Liste de Laroche*

La liste de Laroche recense des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) du fait d'un bénéfice/risque défavorable, qui doivent être évités, en particulier chez les personnes âgées de 75 ans et plus (53). Cette liste a été développée par une équipe française, en utilisant la méthode Delphi.

Elle se présente sous la forme de tableau, et sépare les médicaments en fonction du critère péjoratif du médicament : bénéfice/risque défavorable, efficacité discutable, et de leur classe pharmacologique. Pour chaque traitement, on retrouve des exemples de spécialité, les raisons du caractère inapproprié, et des alternatives thérapeutiques.

#### *II.B.4.c. L'outil STOPP & START de Gallagher*

La prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée peut résulter à la fois d'un excès et d'un défaut de prescription, c'est-à-dire la prescription inappropriée d'un médicament, mais également l'omission d'une prescription nécessaire. Cet outil a été développé en 2008 en tenant compte de cet aspect, c'est pourquoi il se divise en deux parties : STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) et START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Les critères ont été mis à jour en 2015, en tenant compte de nouvelles données d'essais cliniques et de revues systématiques et de suggestions du groupe d'experts. Actuellement, la liste STOPP comporte 84 critères ciblant 42 substances/classes médicamenteuses, la liste START 34 critères. Pour chaque critère, le risque associé est indiqué brièvement. Cet outil a été validé par la méthode Delphi (54).

#### *II.B.4.d. Medication Appropriateness Index (MAI)*

Il s'agit d'une méthode exhaustive mais chronophage, se basant sur des critères implicites, pour réévaluer chaque ligne de traitement. La grille est composée de 10 questions à remplir pour chaque molécule afin de vérifier sa pertinence pour le patient : vérifier que le médicament a l'AMM dans cette indication, qu'il est efficace pour la maladie, que le dosage du médicament est en accord avec l'AMM, que la fréquence, la durée et la forme galénique sont correctement indiquées, qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse majeure sur



l'ordonnance, et rechercher si le médicament est utilisé pour prendre en charge un effet indésirable d'un autre médicament (55).

	Item	Weighting
1	Is there an indication for the drug?	3
2	Is the medication effective for the condition?	3
3	Is the dosage correct?	2
4	Are the directions correct?	2
5)	Are the directions practical?	1
6	Are there clinically significant drug-drug interactions?	2
7	Are there clinically significant drug-disease/condition interactions?	2
8	Is there unnecessary duplication with other drug(s)?	1
9	Is the duration of therapy acceptable?	1
10	Is this drug the least expensive alternative compared to others of equal utility?	1

doi:10.1371/journal.pone.0156304.t001

Figure 5 - Items du Medication Appropriateness Index

#### *II.B.4.e. Guide P.A.P.A*

Le guide P.A.P.A (56): Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Âgées, regroupe 42 fiches portant sur des pathologies ou des situations thérapeutiques les plus courantes, dans toutes les spécialités. Il a été développé par la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, et par le Conseil National Professionnel de Gériatrie. Pour chaque situation, le guide rappelle : le but du traitement, les moyens thérapeutiques à disposition. Puis, il donne les indications : ce qui doit impérativement être ordonné (du fait d'un bénéfice/risque élevé), ce qui doit être proscrit (rapport bénéfice/risque faible), et ce qui doit être discuté au cas par cas. Enfin, il rappelle les précautions d'emploi et surveillances des traitements.

#### *II.B.4.f. Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé - HAS*

La Haute Autorité de Santé (HAS) a développé un programme pour aider les médecins traitants, mais aussi les médecins prenant en charge le patient âgé lors d'une hospitalisation, et les prescripteurs occasionnels, à améliorer leurs pratiques quant à la prescription chez la personne âgée (34). Ce programme met à disposition une brochure expliquant aux professionnels comment améliorer leurs pratiques, ainsi qu'un tableau de suivi du traitement, un tableau des pathologies à traiter, et un tableau de révision d'une ordonnance.

Il peut servir de support pour un programme complet d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP).

*II.B.4.g. Liste préférentielle des médicaments adaptés au sujet âgé - OMÉDIT*

L'OMÉDIT de Basse-Normandie a mis à disposition une liste de médicaments à privilégier chez la personne âgée (57). Pour chaque molécule, elle rappelle les modalités de préparation, d'administration, les alternatives galéniques existantes si le patient ne peut avaler le médicament tel quel, des remarques et des adaptations de posologie chez la personne âgée, ainsi que la nécessité ou non d'adaptation à la fonction rénale. Elle indique également les médicaments inappropriés et des recommandations, en fonction des indications. Il s'agit d'un travail de synthèse rassemblant plusieurs sources.

## MÉDICAMENTS À VISÉE ANTIDIABÉTIQUE

!

**Médicaments inappropriés chez le sujet âgé de 75 ans et plus & recommandations de bon usage**

**MÉDICAMENTS INAPPROPRIÉS CHEZ LE SUJET ÂGÉ DE 75 ANS ET PLUS**

- Sulfamides hypoglycémifiants longue durée d'action : glipizide (OZIDIA LP, MINIDIAB, GLIBENESE et génériques), glibenclamide (DAONIL) et glimépiride (AMAREL).
- Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) : sitagliptine (JANUVIA, XELEVIA), vildagliptine (GALVUS), saxagliptine (ONGLYZA) : pas assez d'expérience et de recul chez le sujet âgé, effets secondaires délétère (perte de poids, etc.).

➔

33



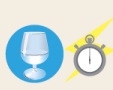



BIGUANIDES	Modalités de préparation (écrasement comprimé / ouverture gélule)	Amertume	Modalités d'administration
<b>METFORMINE</b> cp. sec. 500, 850 et 1000 mg (GLUCOPHÂGE)			
<b>METFORMINE</b> cp. sec. 700 mg (STAGID)			

Figure 6 - Liste préférentielle des médicaments adaptés chez le sujet âgé : exemple

#### *II.B.4.h. PIM-Check®*

Il s'agit d'un outil d'aide à la prescription médicamenteuse développé par la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), en association avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, ayant pour but de diminuer les prescriptions inappropriées en médecine interne. Il est disponible en ligne et sous forme d'application mobile. Les items de cet outil ont été validés selon la méthode Delphi. Il a été élaboré en 2015, et remis à jour en 2019. Au total, on retrouve 160 items dont 74 en liens avec des sous-prescriptions, 36 à des sur-prescriptions, 16 à des interactions médicamenteuses et 34 à des réévaluations de traitement ou bon usage du médicament. Les items sont regroupés par spécialités médicales et pathologies.

En conclusion, plusieurs outils sont actuellement disponibles. Le choix se fait en fonction du temps disponible (certains outils étant plus chronophages que d'autres) et de la situation clinique. Il est également possible de les combiner, pour plus d'exhaustivité. Cette étape d'optimisation est primordiale en oncogériatrie. En effet, la mise en route d'un traitement anticancéreux et des médicaments associés (dont la prévention des effets indésirables) augmente le nombre de traitements à prendre pour le patient, et donc le risque d'interactions médicamenteuses. Il est donc important de détecter les prescriptions qui n'ont plus lieu d'être.

#### **II.B.5 Valorisation**

Les consultations d'oncogériatrie ne bénéficient pas de financement sous forme de MIG-P12, qui est spécifique à la chimiothérapie. En revanche, du fait des examens réalisés pour l'évaluation gériatrique (ECG, bilan sanguin), et de la nécessité pour le patient d'être présent toute la journée afin de rencontrer les différents professionnels de santé dans des locaux spécifiques, la tarification peut se faire sous forme de facturation d'une HDJ.

### **II.C. Conciliation des traitements médicamenteux**

En 2015, l'HAS a défini la conciliation des traitements médicamenteux (CTM) de la manière suivante : « *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 » (58).*

Elle vise à garantir la continuité des soins médicamenteux *via* la transmission et le partage d'informations tout au long du parcours du patient, et notamment aux points les plus critiques, c'est-à-dire les points de transition, en particulier entre la ville et l'hôpital. Elle permet de réduire les erreurs médicamenteuses (interruption inappropriée des traitements habituels du patient, changement de doses, de forme galénique ou des modalités d'administration, redondance des principes actifs, reprise inappropriée de traitements arrêtés, absence de reprise des traitements habituels à la sortie), de diminuer le recours à l'hospitalisation (grâce à l'action conjuguée avec d'autres programmes tels que l'accompagnement thérapeutique du patient à sa sortie) et assure la continuité médicamenteuse.

Elle permet de prendre en compte le point de vue du patient : ses besoins, les difficultés dans la vie quotidienne rencontrées en lien avec le traitement, les effets indésirables ressentis, le recours aux thérapies complémentaires. Le but est de prévenir et détecter les événements indésirables médicamenteux évitables, la CTM s'inscrit donc dans une démarche de prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

La CTM en établissement de santé peut être mise en œuvre à l'admission du patient, à la sortie du patient avec retour à domicile, mais également lors des transferts, que ce soit au sein du même établissement ou vers un autre établissement. La conciliation de sortie ou de transfert doit être précédée de la conciliation d'entrée.

Selon l'HAS, la CTM se divise en 4 séquences ayant des objectifs spécifiques : le recueil d'informations, la synthèse des informations, la validation du bilan médicamenteux et enfin le partage et l'exploitation du bilan médicamenteux. Le bilan médicamenteux est la liste habituelle exhaustive des médicaments pris ou à prendre par le patient, qu'ils soient prescrits par le médecin traitant ou le spécialiste, ou qu'ils soient pris en automédication. La CTM peut être réalisée en amont de la rédaction de la prescription hospitalière, elle est dite « proactive ». Si elle est réalisée après, elle est dite « rétroactive ».

Il s'agit d'une démarche pluridisciplinaire qui peut faire intervenir : les pharmaciens et médecins hospitaliers, mais aussi des infirmières ou des préparateurs en pharmacie pour l'étape de recueil des informations.

En 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) ont publié un guide, « La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie », qui s'adresse aux professionnels de santé pour améliorer la mise en place des traitements anti-cancéreux et sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient (59). L'objectif de ce guide est de favoriser la mise en œuvre et le déploiement de la conciliation des traitements médicamenteux en proposant des outils et des mises en situations.

La conciliation en oncologie peut être mise en œuvre à l'initiation du traitement. En effet, le bilan médicamenteux peut être exploité pour le J1 de la première cure d'un traitement initial de chimiothérapie, la dispensation de chimiothérapie orale en rétrocession, une consultation de primo-prescription, une évaluation oncogériatrique ou une inclusion dans un essai clinique. Dans ce dernier cas de figure, l'utilisation du bilan médicamenteux peut éviter une inclusion à tort dans un protocole.

Elle peut également être réalisée pendant le suivi du patient atteint de cancer pour actualiser un bilan médicamenteux : lors du renouvellement d'une cure, d'une réévaluation du protocole, d'un changement de ligne de traitement, ou si des traitements ont été instaurés ou modifiés après le C1 J1. Il peut être intéressant de recourir à la conciliation lors de la survenue d'un évènement indésirable, afin d'évaluer s'il peut être lié à des modifications thérapeutiques ou à l'utilisation de thérapies complémentaires.

De manière générale, il est préférable de favoriser la conciliation pro-active. Du fait des durées d'hospitalisation courtes des patients en oncologie, cet aspect est d'autant plus important. Il faut anticiper et effectuer le recueil des informations pour la rédaction du bilan médicamenteux avant la venue du patient, idéalement dès le passage en RCP.

Dans le cadre des cures de chimiothérapies par voie intraveineuse, elle aide à donner le feu vert médical en permettant la prise en compte des molécules (prescrites ou non, de compléments alimentaires) pouvant interagir avec le traitement anticancéreux. Elle permet de s'assurer de la prescription de l'ensemble des traitements associés à la chimiothérapie (hydratation, prémédication et médicaments symptomatiques).

La conciliation médicamenteuse sert donc à fluidifier le parcours de soins du patient atteint de cancer, en garantissant la continuité du traitement médicamenteux tout au long de celui-ci. Les erreurs médicamenteuses liées à la prise de traitements complexes peuvent être prévenues, le suivi du patient est amélioré.

## **II.D. Autres activités de pharmacie clinique**

### ***II.D.1 Analyse pharmaceutique des ordonnances***

L'analyse pharmaceutique des ordonnances par le pharmacien peut amener celui-ci à émettre des interventions pharmaceutiques lorsqu'il détecte un problème lié à la thérapeutique. Selon la classification de la SFPC, le pharmacien peut effectuer différents niveaux d'analyse, en fonction des données dont il dispose.

En plus des critères de validation réglementaires, il existe des spécificités liées à l'activité d'oncologie. Le pharmacien doit notamment s'assurer lors d'une nouvelle inclusion d'un patient au sein d'un protocole, de la concordance entre la prescription et le compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire, du respect des référentiels et du bon usage des médicaments, ou de la présence d'une justification médicale dans le cas contraire, en lien avec la situation clinique du patient.

Dans le cas d'une poursuite du traitement, il vérifie l'évolution des données physiopathologiques du patient et le respect du délai de l'intercure, que le nombre de cycles est respecté, et que la prescription concorde avec le jour d'administration du protocole. Il compare la nouvelle prescription avec la précédente et vérifie que toute modification est justifiée (réduction de dose ou arrêt d'une molécule devant un effet indésirable, modification de la dose suite à une variation de poids, etc.). En cas de détection d'une anomalie ou de présence d'un doute concernant la validité de la prescription, le pharmacien réalise une intervention pharmaceutique (17).

Concernant le bon usage du médicament, outre le respect des indications, la validité des ATU, ou de la justification de l'utilisation des molécules hors groupe pour le remboursement, le pharmacien, avec le développement des biosimilaires, jouera un rôle économique, et devra intégrer ces derniers à l'arsenal thérapeutique de l'établissement (6).

### **II.D.2 Révision de médication**

Il s'agit d'une analyse critique du traitement afin d'obtenir une médication optimale : médicaments appropriés, en nombre minimal, avec le moins d'effets secondaires possibles et des conditions d'administration acceptables et confortables pour l'utilisateur. L'élaboration de la liste hiérarchisée des pathologies à traiter est une étape nécessaire au préalable, afin de la comparer avec la liste des médicaments prescrits et de vérifier la correspondance.

### **II.D.3 Education thérapeutique du patient**

Selon le rapport de l'OMS de 1996, « *l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir des compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* » (60). Il s'agit d'une démarche pluriprofessionnelle, centrée sur le patient, qui fait partie intégrante du traitement et de la prise en charge à long terme : elle est adaptée à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient. Elle encourage le patient à avoir un rôle actif et à être plus autonome, et lui permet d'acquérir et de maintenir des compétences d'autosoin et d'adaptation. Elle est réalisée par des professionnels de santé formés à cette démarche. Elle se déroule de la façon suivante : un diagnostic éducatif est réalisé, afin de définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage. Puis les séances d'ETP sont planifiées et mises en œuvre, elles peuvent être individuelles, collectives, ou en alternance. Enfin une évaluation des compétences acquises et du programme est réalisée.

## **III. Paramètres évalués en pharmacie clinique**

### **III.A. Observance**

Cette notion est particulièrement importante dans le cas des traitements anticancéreux oraux. Un défaut d'observance peut entraîner une perte de chance pour le patient, avec une progression, et une sur-observance peut majorer les effets indésirables des chimiothérapies, qui peuvent déjà être sévères à posologie usuelle.

Le taux d'observance varie selon la définition choisie : couverture d'au moins 80% des jours avec le traitement, intervalle entre les renouvellements, interruption non justifiée pendant un temps défini, l'absence de renouvellement de l'ordonnance dans les 30 jours suivant la date d'expiration de la prescription antérieure... Les études montrent que les taux d'observance diminuent en fonction du temps, passant de 80% après 1 an de traitement, à

51% après 5 ans (21,61), et que ces résultats concernent tous les groupes démographiques et diagnostiques. Certaines études rapportent des chiffres d'observance encore plus faibles chez des patients avec des maladies chroniques, avec des taux à 50% (62). Une revue de 80 études a également montré que 16% des patients avec une nouvelle prescription ne commençaient pas leur traitement (63).

La persistance quant à elle peut se définir comme la durée pendant laquelle le patient continue à suivre la prescription (61).

L'évaluation de l'observance permet d'identifier les patients qui ont besoin d'aide avec leurs traitements, de mettre en place des aides le cas échéant, d'identifier la cause d'un échec de traitement, ou d'orienter le praticien vers le traitement le plus adapté au patient si plusieurs thérapeutiques sont envisageables.

Il existe de nombreuses raisons pouvant expliquer l'inobservance d'un patient à son traitement. Elles peuvent être volontaires : présence d'un effet indésirable ressenti par le patient, pas d'efficacité ressentie, indication inconnue par le patient, ou une perception négative du traitement. Mais dans certains cas, elles peuvent être indépendantes de la volonté du patient : difficulté à couper ou à avaler les médicaments du fait de troubles de la déglutition ou de tremblements, prescription sur un moment de la journée en inadéquation avec le rythme de vie du patient (prescription sur le temps de travail par exemple) ou manque de compréhension des modalités d'administration. En effet, de nombreux traitements anticancéreux présentent des plans de prises particuliers. Par exemple, le Lonsurf® est pris 2 fois par jour, de J1 à J5, puis de J8 à J12, tous les 28 jours.

Des facteurs liés au patient, comme les caractéristiques sociodémographiques, peuvent interférer avec l'observance thérapeutique. En effet, l'âge semble avoir un impact sur l'adhérence, du fait des polymorbidités et par conséquent des polymédications : des confusions peuvent apparaître entre les différents schémas thérapeutiques (21). S'ajoutent à cela les troubles cognitifs et de la mémoire, les troubles visuels et de proprioception, une sensibilité accrue aux effets indésirables, et un isolement social.

D'autres facteurs sont liés au traitement : la durée, la co-administration d'autres médicaments susceptibles d'interagir, le moment de prise en fonction des repas, les effets secondaires, et dans certains pays le coût du traitement.



Enfin, certains facteurs dépendent du système de santé, notamment à la disponibilité du personnel médical, à la clarté des informations fournies, et au soutien social, psychologique et soignant.

Un lien entre la non-observance et une augmentation de la consommation de soins de santé (visites chez le médecin, taux hospitalisation plus élevé et séjours plus long) a été mis en évidence (64). Le patient a un risque de rechute plus élevé, des résultats sous-optimaux.

Il existe différents moyens d'évaluer l'observance : des méthodes directes (dosage d'un médicament dans les urines ou le sang par exemple), ou indirectes (questionnaires, nombre de comprimés, etc.). Il n'y a pour le moment pas de méthode de référence, chaque type d'évaluation présentant des avantages et des inconvénients. Ces méthodes peuvent être utilisées individuellement, ou combinées, afin d'affiner le résultat.

### ***III.A.1 Questionnaire***

Il s'agit d'une méthode rétrospective, qui peut présenter un biais de rappel selon l'échelle de temps utilisée, ou de compréhension. Mais c'est aussi la méthode la plus fréquemment utilisée, du fait de sa facilité de mise en place et de son faible coût. Elle est non-intrusive et permet de d'apporter des informations concernant les attitudes et les croyances du patient. Il n'y a pas de score « gold standard » pour mesurer l'adhérence. Il existe de nombreux tests qui présentent leurs propres avantages et limites, ils ne sont pas tous validés dans les mêmes populations de patients et dans les mêmes pathologies, ce qui ne les rend pas comparables entre eux (65). Ils ont été validés par corrélation avec les autres tests similaires ou avec d'autres indicateurs d'observance (par exemple données de dispositifs électroniques). Peu d'entre eux ont été formellement testés pour leur validité prédictive (61), et parmi ceux qui l'ont été, la valeur prédictive est relativement faible. En effet, il est possible qu'un seul outil ne puisse pas détecter toutes les formes d'inobservance (non-observance ponctuelle ou répétée), qu'il cible qu'un ou deux types de comportement (oubli de dose ou arrêt d'un médicament par exemple). La formulation des questions peut également entraîner un biais, soit en suggérant aux patients que l'inobservance est un comportement négligeant, et en les incitant à répondre ce que le médecin attend d'eux, soit en étant trop ambiguë ou trop générale. Un exemple de questionnaire est disponible en Annexe 1.

### **III.A.2 Entretien avec le patient**

Il s'agit également d'une évaluation rétrospective, facile à mettre en place et peu coûteuse. En revanche, elle nécessite d'avoir du personnel de disponible, et les résultats peuvent varier en fonction des enquêteurs.

### **III.A.3 Carnet de suivi**

Contrairement aux méthodes d'évaluations précédentes, cette méthode prospective permet de diminuer le biais de rappel. Elle est peu coûteuse et facile à mettre en place, et à l'avantage de permettre des informations détaillées, et en particulier sur la prise d'intervalle.

### **III.A.4 Nombre de comprimés**

Cette méthode est rétrospective, facile à réaliser et peu coûteuse. Elle a l'avantage de donner un résultat quantitatif. Elle donne des informations utiles si elle est réalisée au domicile du patient et sans mentionner le but au préalable (66). En revanche, la visite au domicile étant peu souvent réalisable, cette méthode nécessite d'une part que les patients retournent leur traitement, et d'autre part, que des données de dispensation précises (date de remplissage, quantité distribuée) soient disponibles. Il y a donc un risque de sur-estimation de l'observance. C'est une méthode chronophage et non réalisable en pratique clinique. De plus, elle ne donne pas d'information sur les raisons d'une mauvaise observance.

### **III.A.5 Les dispositifs électroniques : Medication Event Monitoring System (MEMS®)**

Cette méthode prospective très coûteuse fournit des informations détaillées, notamment sur l'intervalle de prise, sans aucun biais de rappel. Il s'agit d'un bouchon qui s'adapte sur les flacons de médicaments et qui enregistre l'heure et la date à chaque fois que le flacon est ouvert et fermé. Cette méthode, bien qu'estimée comme la plus précise (66), n'est pas utilisable en pratique clinique, et se révèle très intrusive. De plus, elle évalue l'ouverture du capuchon et non la prise de médicament, et nécessite que les patients prennent toutes les doses directement dans le flacon. Enfin, elle ne renseigne pas sur les causes de non-observance.

### **III.A.6 Renouvellement d'ordonnances**

Il s'agit d'une méthode rétrospective, objective, peu coûteuse et discrète. Elle fournit des informations sur l'observance moyenne au fil du temps et les écarts d'approvisionnement

en médicaments, en s'appuyant sur une base de données. Elle est utile pour de grandes populations sur le long terme. Néanmoins, c'est une méthode chronophage, qui se base sur la dispensation et non la prise du médicament, et comportant une variabilité au niveau des bases de données, et qui exclut les sujets les moins adhérents, qui n'ont jamais fait dispenser une seule prescription de médicament. Elle ne peut pas être utilisée sur des traitements à court terme. De plus, chaque pays a son système de santé et ses caractéristiques, ce qui rend difficilement comparables les données d'un pays à l'autre. Comme pour les dispositifs électroniques ou le nombre de comprimés, cette méthode d'évaluation ne renseigne pas sur les causes d'inobservance du patient (21).

A partir de ce type d'évaluation, on peut définir un ratio : Medication Possession Rate (MPR), calculé par rapport entre le nombre de jours durant lesquels le patient est approvisionné en médicament et le nombre de jours pendant lesquels le patient devrait être approvisionné. Il comporte deux biais. Premièrement, ce score ne permet pas de savoir si le patient a réellement pris son médicament. Deuxièmement, le ratio peut être supérieur à 100% si le patient s'est présenté en avance à la pharmacie.

On peut également définir le PDC : Proportion of Days Covered. Il s'agit du ratio du nombre de jours couverts par les délivrances d'un patient par rapport au nombre de jours à couvrir par le traitement (67).

### ***III.A.7 Dosage biologique***

Il s'agit de mesurer le taux de médicament ou de métabolite dans le sang ou les urines. C'est une méthode rétrospective, objective, et correspond à la preuve directe que le traitement a été pris. Les inconvénients de cette méthode sont : le coût, le caractère ponctuel et envahissant, mais également l'absence de méthode de dosage disponible pour de nombreux médicaments, et l'impact de la pharmacocinétique sur le résultat. De plus, cette technique reflète la prise médicamenteuse seulement sur un ou deux jours avant le test, mais pas sur le long terme, et peut sur-estimer l'adhérence puisque les patients augmentent souvent leurs prises médicamenteuses quelques jours avant de venir à l'hôpital (66). Le dosage biologique pourrait être intéressant pour un suivi pharmacologique plus que pour l'observance, pour évaluer l'impact d'une interaction, expliquer une mauvaise réponse thérapeutique. Il est actuellement utilisé chez les patients traités par méthotrexate IV à haute dose, pour détecter une toxicité liée à un surdosage et décider de l'utilité d'utiliser l'antidote.

L'effet Hawthorne a été décrit dans plusieurs études (64). Il correspond au changement de comportement du patient dû à l'effet observateur, en conduisant à une sur-estimation de l'observance. Parmi les diverses méthodes décrites précédemment, la seule qui permet de s'affranchir de cet effet est le renouvellement des ordonnances.

Il a été démontré que l'auto-évaluation du patient par un questionnaire, ou le comptage des comprimés surestimait l'observance par rapport aux systèmes d'évaluation électroniques (21).

L'outil idéal devrait pouvoir expliquer l'origine de l'inobservance : intentionnelle ou non, tenir compte des doses non prises, mais également des doses supplémentaires ou ne respectant pas les modalités de prises, tout en étant facile d'utilisation.

### **III.A.8 Echelles d'observances**

De nombreuses échelles ont été élaborées afin d'évaluer l'observance des patients.

#### *III.A.8.a. Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) :*

Il existe deux types d'échelles. La MMAS-4 cible 4 éléments, elle est couramment utilisée, elle présente l'avantage d'être rapide à effectuer. Mais elle ne cible qu'une pathologie, elle a été validée dans l'hypertension artérielle, et possède une faible spécificité (44%) et sensibilité (81%). La seconde, la MMAS-8, (disponible en annexe 1) est plus complète que la précédente : 6 items portent sur l'adhésion générale plutôt que sur une échelle de temps spécifique, 1 item porte sur une quinzaine de jours et le dernier sur une période de 24h. Le test est rapide à effectuer (moins d'une minute trente en moyenne), et ses propriétés psychométriques sont supérieures à celles du MMAS 4, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 53%. Il est également couramment utilisé, les études ont démontré une bonne concordance avec les résultats retrouvés avec l'utilisation des dispositifs de surveillance. Néanmoins, il n'a été validé que dans l'hypertension artérielle, la tournure des phrases peut sembler culpabilisante pour les patients, et il n'est pas exhaustif : il ne tient pas compte des retards à la prise, et ne cible que quelques facteurs d'inobservance.

#### *III.A.8.b. Sidorkiewicz et al. :*

Cet outil permet de décrire plusieurs comportements de prise de médicaments : arrêt, pauses médicamenteuses, doses manquantes et erreurs de planification. Il a été élaboré à destination des patients atteints de pathologies chroniques multiples, il se base sur l'auto-

déclaration. L'avantage de ce test est l'évaluation de l'adhésion pour chaque médicament pris par le patient, en tenant compte des différents comportements de prise. Il a été construit de manière à utiliser des phrases non menaçantes pour le patient. Cependant, il ne convient pas aux traitements pris plusieurs fois par jour, ou de manière irrégulière, et il ne donne pas d'informations sur les changements occasionnels de posologie par le patient ou sur la fréquence précise des comportements (68).

#### *III.A.8.c. Diagnostic Adherence to Medical Scale (DAMS) :*

Composée de 6 questions et rapide à réaliser (moins d'une minute trente), cette auto-évaluation porte sur une période spécifique de 7 jours. Elle permet de comptabiliser le pourcentage de doses prises, par rapport aux doses prescrites, sur une échelle continue et donc de quantifier les changements au fil du temps. Elle s'adresse aux patients atteints de pathologies chroniques multiples, et est formulée de façon non critique. Elle permet de distinguer la non-adhésion intentionnelle de la non-intentionnelle, et donc de diagnostiquer la cause. En revanche, elle n'inclut pas les problèmes d'heure de prise précise (problème récurrent en oncologie), et ne fonctionne pas avec les traitements prescrits « si besoin », qui peuvent notamment être associés aux chimiothérapies orales pour contrer des effets indésirables (69).

#### *III.A.8.d. Score de Girerd :*

Ce test, rapide à mettre en œuvre, tient compte à la fois des oublis, des retards de prises, de la charge, les troubles mnésiques. Il a été validé dans l'hypertension.

Il existe de nombreux autres tests, par exemple Craig, Inui et al, Gilbert et al, Haynes et al, Gordis et al, Park and Liman, peu utilisés. Ces derniers présentent une sensibilité < 60% (66). Il existe également des tests portant sur la capacité du patient à s'auto-administrer le traitement, en évaluant le risque cognitif et physique (70).

En conclusion, de nombreux tests existent, avec leurs avantages et leurs inconvénients respectifs. Différents éléments sont à prendre en compte lors du choix de l'échelle : a-t-elle été validée dans la pathologie étudiée ? Est-elle adaptée au type de patient ? Si elle porte sur une période de temps définie, il faudra faire attention à la présence de nouveaux médicaments. Il faut également garder à l'esprit que l'adhérence peut varier en fonction du médicament, mais les tests effectués sur chaque molécule sont également plus chronophages. L'observance n'est pas non plus figée dans le temps. Cela met en évidence l'importance de la

réévaluation de celle-ci au cours du traitement, et l'intérêt des consultations de suivi. Différents aspects de l'observance peuvent être évalués : inobservance intentionnelle (croyances, etc) et inintentionnelle (défaut physique ou cognitif). De nombreux tests ne sont pas adaptés aux prises « si besoin », on peut se poser la question d'exclure ces traitements des évaluations. Enfin, il faut définir le seuil à partir duquel un malade sera considéré comme inobservant, celui-ci peut varier suivant les études.

### **III.B. Bilan biologique**

Les altérations de la fonction rénale ou hépatique sont des comorbidités communes des patients atteints de cancer. Elles peuvent être liées à la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité des chimiothérapies ou à d'autres facteurs qui affectent les fonctions des organes, tels que l'âge. Le foie a un rôle très important dans le métabolisme des médicaments, ainsi que dans l'excrétion en association avec le rein. Le profil pharmacocinétique des traitements peut être modifié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et entraîner des surdosages, c'est pourquoi il est primordial de disposer d'une évaluation avant de mettre en place un traitement.

De plus, lors de la mise en route de certains traitements anticancéreux, des toxicités peuvent apparaître, en lien avec un déficit enzymatique. Un bilan biologique évaluant le statut du patient est donc nécessaire.

#### ***III.B.1 Fonction rénale***

L'évaluation de la fonction rénale se fait par estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Les méthodes les plus couramment utilisées se basent sur la concentration sérique de la créatinine : la formule de Cockcroft-Gault (71), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (72), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology). D'autres méthodes existent pour évaluer plus finement le DFG, comme la clairance de l'inuline par exemple. Néanmoins, il s'agit de méthodes trop complexes pour être réalisées en routine.

L'estimation de la fonction rénale est importante car elle peut modifier l'éligibilité d'un patient à un traitement. En effet, il a été en évidence que si l'estimation se faisait selon la formule de Cockcroft-Gault et non selon CKD-EPI, 20% des patients n'étaient plus éligibles à un traitement par cisplatine (73).

La formule du CKD-EPI, en plus de l'âge et de l'origine ethnique, tient compte d'un coefficient d'ajustement supplémentaire selon un seuil de créatinine sérique ( $>$  ou  $\leq 62 \mu\text{mol/L}$  chez les femmes et  $>$  ou  $\leq 80 \mu\text{mol/L}$  chez les hommes).

Dans la population générale, les performances des formules Cockcroft-Gault et MDRD sont proches. Néanmoins, la formule MDRD semble légèrement surestimer le DFG.

Dans certaines sous-populations, la formule MDRD apparaît supérieure à celle de Cockcroft-Gault :

- patients ayant une masse musculaire anormale : amputés, paraplégiques, dénutris, ou obèses ;
- patients âgés de plus de 65 ans. Si les valeurs obtenues pour un même patient sont similaires avec Cockcroft-Gault et MDRD jusqu'à 50 ans, il existe ensuite une forte discordance des valeurs, en rapport avec une sous-estimation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft-Gault ;
- en cas d'apports diététiques inhabituels (végétariens, dénutrition).

En France, en 2011, la Haute Autorité de Santé a recommandé l'utilisation de l'équation CKD-EPI pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire chez l'adulte en remplacement de la formule de Cockcroft-Gault (74). Les recommandations KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de 2012 vont également dans ce sens (75). En effet, CKD-EPI est supérieur à Cockcroft-Gault dans la population générale, elle estime le DFG alors que la seconde estime la clairance de la créatinine, une estimation du vrai DFG.

En cas d'insuffisance rénale, le site internet Guides de Prescription et Rein (GPR) propose des adaptations de doses des traitements anti-cancéreux (76).

### **III.B.2 Fonction hépatique**

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la surveillance d'un traitement antitumoral en cas de dysfonction hépatique. Il n'existe pas d'indice général comparable au DFG estimé pour la fonction rénale (77).

Les patients atteints de maladie chronique du foie sont souvent exclus des essais cliniques, par conséquent, les connaissances pharmacocinétiques sur les traitements anticancéreux en cas d'insuffisance hépatique sont rares.

Les conséquences de l'insuffisance hépatique sur les traitements sont les suivantes : on peut observer une diminution de l'effet de premier passage hépatique, une diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques et donc une augmentation de la fraction libre du médicament, une diminution de la clairance hépatique, une augmentation du volume de distribution, une diminution de l'activité enzymatique hépatique et donc une augmentation de la demi-vie des médicaments (78).

La FDA et l'EMA recommandent l'utilisation du score de Child-Pugh pour catégoriser l'insuffisance hépatique (77,79). Ce score tient compte de la valeur de bilirubine totale, de l'albumine, du temps de Quick, de la présence d'ascite et d'encéphalopathie. Néanmoins, l'utilisation de score pour les adaptations de posologie chez le patient atteint de cancer fait controverse (80). En effet, il a été développé pour prédire la mortalité chez les patients atteints de cirrhose du foie, et n'a pas été validé chez les patients atteints de cancer pour prédire des altérations pharmacocinétiques et adapter les doses de traitements anticancéreux. Les composantes du score de Child-Pugh peuvent être impactées par la maladie cancéreuse ou son traitement, il convient donc de vérifier que leur altération résulte de la maladie hépatique et non d'une autre cause sous-jacente. De plus, il n'est pas toujours utilisé pour définir l'entrée des patients dans les études sur les anticancéreux, ce sont souvent les taux de bilirubine et de transaminases qui sont exploitées. Les seuils utilisés pour définir les anomalies ne sont pas harmonisés. Enfin, lorsque les données sont présentes pour justifier l'utilisation de ce score, elles proviennent d'études avec un faible échantillon de patients, et sont peu extrapolables.

Le NCI OGWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) propose une classification basée sur la bilirubine totale et les transaminases, en fonction de leur degré d'augmentation par rapport à la limite normale supérieure (77).



**Tableau 3 - Classification de l'insuffisance hépatique selon le National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group**

	<b>Bilirubine totale</b>	<b>Alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase</b>
Légère	$\leq$ LNS ou $\leq 1,5 \times$ LNS	$>$ LNS ou Quelle que soit la valeur
Modérée	$> 1,5 - 3 \times$ LNS	Quelle que soit la valeur
Sévère	$> 3 \times$ LNS	Quelle que soit la valeur

### **III.B.3 Recherche de déficit en DPD**

Les fluoropyrimidines peuvent entraîner des toxicités sévères. L'incidence de celles-ci est d'environ 20 à 25%. Dans 0,1 à 1% des cas, elles peuvent être létales (81). Il existe un risque d'effets indésirables graves chez des patients porteurs d'un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et traités par 5-fluorouracile ou capécitabine. En effet, ces molécules, qu'elles soient administrées par voie orale ou intraveineuse, sont métabolisées en grande majorité par la DPD. Un déficit de cette dernière entraîne donc une accumulation du médicament et une toxicité.

Les toxicités rencontrées peuvent être digestives, avec des diarrhées, des nausées et vomissements, pouvant entraîner une déshydratation. Les patients peuvent également faire face à des réactions cutanées, de type syndrome main-pied (ou érythrodysesthésie palmo-plantaire). Selon le grade, les symptômes peuvent aller de l'engourdissement ou fourmillement des extrémités à des desquamations ou ulcérations, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer des actes de la vie quotidienne.

Chaque année en France, environ 80 000 patients reçoivent du 5-Fluorouracile ou de la capécitabine, seuls, ou en association (82). Il existe plusieurs méthodes pour détecter un déficit en DPD :

- l'approche phénotypique ;
- l'approche génotypique, *via* la recherche de 4 variants (*DPYD*\*2A, *DPYD*\*13, c.2846A>T et HapB3) conduisant à une diminution d'activité de la DPD ;
- ou mixte (81).

Le déficit en DPD est rare, on retrouve 0,05 à 0,1% de déficit complet et 3 à 8% de déficit partiel dans la population générale caucasienne. Néanmoins, il s'agit d'une toxicité évitable, c'est pourquoi en décembre 2018, l'HAS et l'Inca ont émis des recommandations (83) :

- un dosage de l'uracilémie doit être prescrit par le médecin et réalisé avant introduction d'un de ces traitements ;
- le prescripteur mentionne « résultats uracilémie pris en compte » sur sa prescription de fluorouracile ;
- le pharmacien s'assure de la présence de cette mention avant toute dispensation.

En parallèle, l'EMA réalise une réévaluation européenne des médicaments à base de 5-Fluorouracile (84).

La prescription, la dispensation et l'administration sont donc conditionnées par la mesure de l'uracilémie sur un prélèvement sanguin, qui doit être réalisée systématiquement avant toute initiation afin de s'assurer que la DPD est suffisamment efficace. Il s'agit d'un test phénotypique. Il n'est pas nécessaire de le refaire ultérieurement, lors d'une réintroduction.

Une valeur d'uracilémie  $\geq 150$  ng/ml oriente vers un déficit complet en DPD, et donc un risque de toxicité sévère lors d'une administration de fluoropyrimidine, ce qui constitue une contre-indication au traitement. Une valeur d'uracilémie  $\geq 16$  ng/ml et  $< 150$  ng/ml évoque un déficit partiel en DPD et donc un risque de toxicité. Dans ce cas, le traitement peut être mis en place, mais la posologie doit être adaptée en fonction du niveau d'uracilémie mesuré, du protocole de chimiothérapie envisagé et de l'état clinique du patient. Cette posologie devra être réévaluée lors de l'administration suivante, en fonction de la tolérance de la première cure et d'un monitoring pharmacologique si celui-ci est possible (81).

Il existe un autre type de test par génotypage.

Le coût des tests de dépistage est pris en charge par les établissements de santé dans le cadre de leur inscription sur la liste des actes complémentaires (85).

Si malgré ces recommandations, un surdosage et une toxicité aux fluoropyrimidines survenaient, il existe un antidote pour ces chimiothérapies : l'uridine triacétate (Vistogard®).

Ce médicament a l'AMM aux Etats-Unis depuis 2015, et fait l'objet d'une ATU nominative en France (85).

### **III.C. Interactions médicamenteuses**

#### ***III.C.1 Drug-Drug***

Outre les modules d'analyse pharmaceutique intégrés aux logiciels d'aide à la prescription, de multiples outils d'analyse existent. Certains sont plus spécifiquement adaptés aux anticancéreux, parmi lesquels :

- Cancer Drug Interaction (University of Liverpool) : ce site internet permet de vérifier des interactions entre un traitement anticancéreux et les autres traitements du patient. Pour chaque association de médicaments, le site indique le degré d'interaction, la qualité des preuves, une description de l'interaction, et permet de chercher une alternative.
- DDI Predictor® : il s'agit d'un site internet pour prédire quantitativement l'impact d'une interaction médicamenteuse sur les concentrations en médicaments (86). Les résultats sont donnés sous la forme de ratio d'AUC (Area Under Curve). Il est également possible d'étudier l'impact du polymorphisme du CYP ou de la cirrhose sur l'exposition aux médicaments, ou l'impact combiné interaction médicamenteuse/polymorphisme du CYP ou interaction médicamenteuse/cirrhose. On y retrouve aussi des informations telles que la contribution de chaque CYP dans la clairance totale du médicament, le pouvoir inhibiteur ou inducteur du médicament sur chaque CYP, et les publications utilisées pour créer le modèle de prédiction.
- Drug Bank® : il s'agit d'une base de données en ligne contenant des informations sur les médicaments, mais surtout sur leurs cibles et sur les interactions médicamenteuses (87).

#### ***III.C.2 Drug-Phyto et Drug-aliment***

On estime que 35% des français utilisent la phytothérapie (19). Chez les patients atteints de cancer, ce taux peut atteindre 75 à 90% des patients, selon les études, sans que les soignants prenant en charge le patient en aient connaissance. Concernant les compléments alimentaires, 45% des français leur font confiance (88).

Ces traitements peuvent avoir un impact sur le traitement anticancéreux, via des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques, en augmentant ou en

diminuant les concentrations de ce dernier. C'est pourquoi, en janvier 2020, la SFPO a émis des recommandations quant à l'utilisation des plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer (89). Certains aliments, comme le pamplemousse, peuvent également avoir un retentissement sur les concentrations en chimiothérapie.

Il existe de multiples sources et bases de données pour étudier les interactions entre la phytothérapie et les médicaments.

**Tableau 4 - Sources d'information en phytothérapie**

Sources institutionnelles	Sources académiques et/ou universitaires	Publications scientifiques	Bases de données grand public certifiées (Honcode®)
ANSM EMA ANSES EFSA FDA	Base de données Hédrine About Herbs MSKCC Fiches Oncolien Rapports de L'académie de pharmacie Herbs at a glance NCCIH HerbMedPro, American Botanical Council	Pubmed Google Scholar	Passeport Santé Webmed

- Hedrine® (90) : il s'agit d'une base de données, accessible depuis Thériaque®, qui recense les études cliniques et les cas rapportés d'interactions entre les plantes et les médicaments. Pour chaque plante, et pour chaque interaction, on retrouve le mécanisme impliqué, l'intensité de l'interaction, les effets observés, une note explicative, et la référence.

- MSKCC « About Herbs » (91) : il s'agit d'une base de données, du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, permettant de déterminer si les médecines complémentaires et les compléments alimentaires sont susceptibles d'interagir avec un traitement anticancéreux. Pour chaque plante, on retrouve le mécanisme d'action, des informations à destination des patients (avertissements, effets indésirables, situations dans lesquels il ne faut pas prendre la plante) et des professionnels de santé (utilisations, effets indésirables, interactions Herb-Drug, références).

- Le guide des compléments alimentaires de la Fondation contre le cancer de Belgique (92) : ce guide s'adresse initialement aux patients, et recense des informations sur les 20 compléments les plus utilisés. La recherche s'effectue soit par complément alimentaire, en obtenant une fiche d'information complète sur le produit (intérêt dans les situations liées

aux traitements du cancer, effets négatifs possibles sur les traitements anticancéreux, interactions, posologie...), soit par traitement anticancéreux, avec une liste des compléments susceptibles d'interférer, de façon positive ou négative.

### **III.D. Charge anticholinergique**

Les médicaments ayant des effets anticholinergiques entraînent une diminution des sécrétions, un ralentissement de la mobilité intestinale, de la sédation, une vision floue. Ils risquent donc de provoquer au niveau central des confusions, des troubles de la mémoire, une désorientation spatio-temporelle, une agitation, des hallucinations et des troubles du comportement, avec un risque de chute. Au niveau périphérique, on retrouve des rétentions urinaires, des constipations, une tachycardie, des troubles de la thermorégulation, une sécheresse buccale et oculaire, des troubles de l'accommodation ou encore une mydriase. Ces derniers peuvent également avoir des conséquences importantes : une sécheresse buccale peut prédisposer à la malnutrition *via* des troubles de la déglutition, favoriser les lésions des muqueuses, augmenter le risque d'infection respiratoire grave secondaire à la perte d'activité antimicrobienne de la salive ; tandis que des troubles de l'accommodation peuvent favoriser les chutes (93). Ces effets indésirables peuvent engendrer une perte d'autonomie, une diminution de la qualité de vie, une augmentation de la morbi-mortalité. Les personnes âgées sont plus sensibles à ces effets anticholinergiques du fait de l'affaiblissement du système cholinergique induit par le vieillissement. Or, de nombreux médicaments prescrits chez la personne âgée possèdent des effets anticholinergiques. On retrouve notamment : l'amitriptyline, la chlorpromazine, l'hydroxyzine, l'oxybutynine, le tramadol... Il est donc important de détecter ces prescriptions pour pouvoir proposer des alternatives plus adaptées lorsque cela est possible. De la même façon que pour l'observance, il existe de nombreux scores pour évaluer la charge anticholinergique des traitements.

#### ***III.D.1 Anticholinergic Drug Scale (ADS)***

Il s'agit de la liste la plus complète, puisqu'elle regroupe 117 médicaments. La charge anticholinergique de chaque traitement est cotée entre 0 et 3, en fonction de l'avis experts. Cette étude a été effectuée chez des personnes âgées aux Etats-Unis (94).

### ***III.D.2 Anticholinergic Burden Classification (ABC)***

Dans cette étude de cohorte française portant sur des sujets âgés de plus de 60 ans, 27 traitements ont été évalués. Comme pour l'anticholinergic drug scale, les experts ont utilisé un score à 4 niveaux (de 0 à 3) (95).

### ***III.D.3 Clinical-rated Anticholinergic Score (CrAS)***

Il s'agit d'une étude de cohorte menée aux Etats-Unis chez des hommes hypertendus de plus de 65 ans (96). Leurs performances de mémorisation et de fonctions exécutives ont été évaluées afin d'attribuer un score compris entre 0 et 3 aux médicaments. Au total, 60 médicaments ont été notés.

### ***III.D.4 Anticholinergic cognitive Burden Scale (ACB)***

Il s'agit à nouveau d'un score compris entre 0 et 3, en fonction de la fréquence des effets indésirables anticholinergiques, dans deux cohortes de patients aux Etats-Unis (97). 49 traitements ont ainsi été évalués.

### ***III.D.5 Anticholinergic Activity Scale (AAS)***

Dans cette étude menée en Norvège, le suivi d'une cohorte de patient pendant 8 ans a permis d'attribuer un score compris entre 0 et 4 à 29 médicaments, en fonction du déclin cognitif observé sur le long terme (98).

### ***III.D.6 Anticholinergic Loading Scale (ALS)***

Il s'agit d'un score à 4 niveaux (compris entre 0 et 3), attribué pour 49 molécules, se basant sur les scores anticholinergiques déjà publiés et les avis d'expert (99).

## **III.E. Evaluation gériatrique**

Le vieillissement étant un processus très variable d'un individu à l'autre, et certains critères de fragilité de la personne âgée étant manquants dans une évaluation standard, les gériatres ont mis au point une méthode d'évaluation approfondie : l'évaluation gériatrique globale (Comprehensive Geriatric Assessment ou CGA). Elle est en règle générale effectuée de manière pluriprofessionnelle : médecin et infirmier, mais aussi psychologue, diététicien et pharmacien. Elle est définie comme « une évaluation multidisciplinaire dans laquelle les multiples problèmes du sujet âgé sont mis en évidence, décrits et si possible expliqués ; les ressources et les forces de la personne sont cataloguées pour qu'une stratégie d'intervention

coordonnée soit mise en place et focalisée sur les problèmes individuels » (100). L'objectif est donc d'améliorer leur état fonctionnel voire leur survie. La Société Internationale d'Oncogériatrie (SIOG) recommande la pratique du CGA dans l'évaluation des patients âgés souffrant de cancer (101). Elle permet de détecter des affections médicales non connues, susceptibles de modifier la réponse au traitement anti-cancéreux. Elle prend en compte l'état fonctionnel, la présence de comorbidités, le statut cognitif, l'humeur, l'environnement social, le statut nutritionnel et une revue de médication. Même si une majorité des critères n'est pas évaluée par le pharmacien, leur prise en compte est nécessaire.

L'état fonctionnel reflète la capacité du patient à effectuer des actes de la vie quotidienne, son autonomie. Pour l'évaluer, il existe des tests psychométriques de type 4-IADL (Instrumental Activities of Daily Living), ADL (Basal Activities of Daily Living), ou la grille AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources). Une incapacité liée aux IADL prédit une augmentation de toutes les causes de mortalité. Le test IADL comporte une partie qui évalue l'autonomie du patient pour la gestion de ses médicaments, et peut donner des premières informations au pharmacien.

Les capacités physiques, la mobilité sont évaluées grâce à des tests de marche : Test Up and Go et unipodal. Des antécédents de chutes peuvent également être recherchés. Une perturbation de la mobilité entraîne la perte progressive des autres fonctions. Il peut donc être intéressant d'explorer l'ergonomie du domicile. La présence d'un antécédent ou d'un risque de chute doit faire rechercher par le pharmacien une cause iatrogène.

L'état psychologique du patient peut être apprécié par le Geriatric Depression scale. L'environnement social est exploré afin de repérer un isolement de la personne âgée.

Son statut cognitif quant à lui peut être déterminé grâce au Mini Mental State Exam (MMSE). Cette évaluation permet de s'assurer que le patient est en capacité de comprendre le diagnostic et les options thérapeutiques, et d'orienter le choix du type de traitement. Pour le pharmacien, cette évaluation l'informe sur la capacité du patient à retenir un schéma thérapeutique potentiellement complexe, et sur un risque d'inobservance du traitement en lien avec une cause mnésique.

Enfin, le dernier outil de dépistage concerne l'état nutritionnel, avec le Mini Nutritional Assessment. Le repérage de consommation d'alcool, le poids, et l'albuminémie peuvent

également être utilisés. La perte involontaire de poids est un indicateur de mauvais pronostic. La mise en place d'interventions nutritionnelles peut améliorer la qualité de vie et la tolérance aux traitements. En effet, une hypoalbuminémie peut modifier la fraction libre d'un médicament.

Les comorbidités peuvent influencer négativement l'espérance de vie et impacter sur la tolérance au traitement, c'est pourquoi elles doivent être recherchées. La présence de pathologies comme une maladie de Parkinson peuvent entraîner des tremblements, rendant impossible la prise de certains médicaments.

Une bilan médicamenteux optimisé est réalisé, le pharmacien établit la liste des médicaments prescrits et pris, et évalue l'observance du patient.

D'autres syndromes gériatriques peuvent être recherchés : des troubles visuels, auditifs, une incontinence urinaire ou fécale, des fractures spontanées. La douleur pouvant avoir un retentissement fonctionnel, il est intéressant de l'évaluer au moyen d'échelles numériques simples. Le pharmacien peut alors proposer des optimisations thérapeutiques si besoin. La présence de troubles visuels ou de troubles de la déglutition peuvent compromettre la réussite d'un traitement, et doivent être pris en compte dans l'évaluation réalisée par le pharmacien.

Enfin, le statut socioéconomique et la présence d'aides (conditions de vie, entourage, présence d'auxiliaire de vie) font partie des éléments venant compléter l'évaluation gériatrique.

La mise en commun des informations recueillies par les différents professionnels permet une meilleure analyse pour chaque domaine de compétence et la réalisation d'une synthèse exhaustive.

Plusieurs corrélats biologiques et cliniques du vieillissement ont été identifiés. Cependant, leur poids relatif et leur utilité clinique sont encore mal définis. Différents marqueurs peuvent aider l'équipe médicale à évaluer le patient : des marqueurs biologiques, faciles à obtenir et reproductibles, et des marqueurs cliniques. Parmi les marqueurs biologiques, on retrouve par exemple l'anémie, qui est corrélée à un déclin fonctionnel et à la mortalité, l'albuminémie, qui est un facteur prédictif de mortalité en combinaison avec un déclin fonctionnel. Cependant, le cancer peut lui-même impacter ces marqueurs. Ils peuvent



toutefois fournir des informations quant à la distribution et la toxicité du traitement. Les syndromes cliniques mettent en avant la réaction du corps par rapport à la maladie et le vieillissement, et donnent des informations sur la réserve fonctionnelle plus que sur l'âge. Chez les patients atteints de cancer et dans la population générale, une association entre les comorbidités et la mortalité a été démontrée, indépendamment du statut fonctionnel. Le déclin fonctionnel est prédictif d'une mortalité précoce. En effet, la dépendance et la diminution des capacités fonctionnelles augmentent le risque de décès. (101)

Divers indices gériatriques ont été développés afin d'évaluer le risque de mortalité chez la personne âgée. Walter *et al.* a développé un score de risque, prédicteur de la mortalité à 1 an lorsque la personne âgée quitte un établissement de santé après une hospitalisation (102). Ils ont identifié six facteurs de risque : le sexe masculin, le nombre d'actes de la vie quotidienne pour lesquels la personne est dépendante, la présence d'une insuffisance cardiaque congestive, le cancer, une créatinine supérieure à 265  $\mu\text{M}$ , un taux d'albumine bas. Inouye *et al.* a quant à lui démontré que les évaluations fonctionnelles sont des prédicteurs forts de mortalité après hospitalisation (103). Une catégorisation du risque a été développée en utilisant la déficience dans les activités de la vie quotidienne, le score MMSE et le Geriatric Depression Scale. The High Risk Diagnoses for the Elderly Scale est un autre modèle prédictif du risque de mortalité, basé sur dix diagnostics médicaux à haut risque (104).

#### **IV. Conclusion**

Les patients atteints de cancer sont une population à risque. L'évolution de la réglementation et le développement de nouveaux types de valorisation ces dernières années ont encouragé les pharmaciens hospitaliers à mettre en place des activités de pharmacie clinique au sein de leurs établissements. Ils ont maintenant plusieurs nouvelles missions : les consultations pharmaceutiques, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique, etc. De nombreux outils ont été développés et sont maintenant disponibles pour les aider dans leur activité.

## **Partie II : Primo-prescription de chimiothérapie orale : bilan et perspectives**

### **I. Déroulé des consultations**

Les consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale (PPCO), mises en place depuis 2019 sont réalisées en hôpital de jour, sur le site de Granville, au moment de l'initiation du traitement. Elles sont pluridisciplinaires : IDE d'annonce oncologique, oncologue, pharmacien, diététicienne voire psychologue. Le patient voit successivement et individuellement les différents professionnels de santé.

Lorsqu'une chimiothérapie orale est envisagée, l'oncologue sollicite le pharmacien hospitalier, pour organiser la consultation pharmaceutique.

Le travail du pharmacien se divise en 4 étapes :

- recueil des informations : *via* le dossier patient informatisé et le pharmacien d'officine ;
- synthèse des informations dans une fiche de consultation pharmaceutique ;
- entretien avec le patient ;
- traçabilité dans le DPI et envoi du compte-rendu au pharmacien d'officine.

Le pharmacien prépare la consultation en amont, en réalisant un travail de recueil. Il contacte le pharmacien d'officine, après avoir demandé ses coordonnées au patient si elles ne sont pas indiquées dans le DPI. Cet appel téléphonique a plusieurs objectifs. Premièrement, il permet de créer du lien ville-hôpital, en informant le pharmacien d'officine qu'un nouveau traitement va être mis en place. Ce dernier peut alors se documenter sur le produit s'il n'est pas habitué à le délivrer, échanger avec son confrère hospitalier pour obtenir les renseignements dont il a besoin, vérifier la disponibilité du traitement et le délai d'approvisionnement, afin d'anticiper la venue du patient. Le deuxième objectif de cet appel pour le pharmacien hospitalier est d'obtenir l'intégralité des traitements en cours grâce aux ordonnances archivées à l'officine et aux dispensations effectuées, afin d'élaborer le bilan médicamenteux optimisé (BMO). Il s'agit de la liste précise de tous les traitements pris par le patient, qu'ils soient prescrits ou non. Cet appel est aussi l'occasion d'avoir des premiers

renseignements sur le degré d'observance du patient, son autonomie, et la présence d'automédication.

Après avoir rédigé le BMO, le pharmacien vérifie les interactions médicamenteuses :

- entre le traitement habituel du patient et la nouvelle thérapie anticancéreuse ;
- entre le traitement habituel du patient et les thérapeutiques associées à la prévention des effets indésirables de la chimiothérapie ;
- entre la chimiothérapie et les thérapeutiques associées ;
- et entre les différentes prescriptions du traitement habituel du patient.

S'il dispose déjà de l'ordonnance en amont de la consultation, il vérifie que celle-ci soit correcte : bon patient, bon médicament, bonne dose, bonne voie, bon moment. Dans le cas d'une fluoropyrimidine, il contrôle que le dosage de l'uracilémie a bien été effectué (une procédure est appliquée au sein de l'établissement, elle est disponible en annexe 2).

Le jour de la consultation pharmaceutique, le pharmacien s'assure qu'il n'y a pas de changement au niveau de la chimiothérapie, suite à l'examen du patient par l'oncologue. Si cela n'a pas pu être fait en amont, il transmet la prescription à son confrère en ville et s'assure que le produit est commandé. Il vérifie également que les prescriptions pour la prévention des effets indésirables et les bilans biologiques ont bien été rédigées.

La consultation pharmaceutique repose sur un échange entre le pharmacien et le patient. Lors de l'entrevue avec le patient, le pharmacien commence par se présenter et expliquer l'objectif de la consultation. La première partie de l'entretien consiste à recueillir les données manquantes.

Le pharmacien vérifie qu'il dispose de la liste complète des professionnels prenant en charge le patient, puis, il s'assure que le BMO rédigé en amont est correct, pour avoir connaissance de toutes les interactions potentielles. Dans la mesure du possible, le pharmacien utilise des questions ouvertes, qui permettront d'obtenir le plus d'informations possibles. Il l'interroge sur les médicaments prescrit ou non (automédication), et sur la façon dont il les prend : la prise est-elle conforme à la prescription ? En cas de discordance entre l'ordonnance et la pratique, il est nécessaire d'évaluer la cause : effet indésirable, inefficacité, plan de prise non adapté, difficultés liées à la galénique... Différentes approches peuvent être

utilisées pour faire la liste des traitements pris par le patient : par forme galénique (avez-vous des injections ? des patchs ?), par indication (avez-vous des traitements pour traiter votre asthme ?), ou par spécialiste (votre ophtalmologue vous prescrit-il des médicaments ?). Ces différentes approches sont cumulables. Il est également nécessaire de refaire un point sur la prise de phytothérapie ou de compléments alimentaires, que le patient peut ne pas considérer comme des traitements et dont il ne ferait pas mention lors d'une question portant sur l'automédication. Enfin, le pharmacien interroge le patient sur la consommation de pamplemousse, si celui-ci peut avoir une interaction avec le traitement.

C'est également l'occasion d'évaluer les connaissances du patient sur son traitement, son autonomie : il s'agit de déterminer si le patient connaît les indications de son traitement habituel, ses modalités de prises, s'il est observant et de savoir qui gère le traitement, pour également former une potentielle autre personne intervenant dans la prise du traitement (conjoint(e), IDE).

Dans un second temps, le pharmacien évalue les connaissances du patient sur le traitement anticancéreux oral, et apporte au patient les informations sur la nouvelle chimiothérapie. Il lui explique les modalités de prise et de manipulation du traitement, la posologie, les conditions de conservation, la conduite à tenir en cas d'oubli et de vomissements. Il précise également quels sont les principaux effets secondaires pouvant survenir, et comment les prendre en charge. Si des ordonnances ont été rédigées avec des prescriptions pour prendre en charge les effets indésirables, il les remet au patient et lui explique les modalités de prise de ces traitements. Dans le cas d'un effet indésirable nécessitant un suivi biologique, il remet l'ordonnance au patient ou s'assure que le patient l'a bien reçue. Le cas échéant, il informe le patient sur les interactions médicamenteuses. L'entretien se poursuit par une évaluation des connaissances du patient : d'une part, par le patient lui-même, et d'autre part, par le pharmacien. Si besoin, le pharmacien reformule les informations importantes. Enfin, le pharmacien s'assure que le patient n'a plus de questions et il peut clôturer l'entretien, en remettant au patient une fiche d'information sur le médicament. Un exemple de fiche est disponible en annexe 3.

Le compte-rendu d'hospitalisation est rédigé par l'oncologue, adressé au médecin traitant et intégré au DPI. Le pharmacien quant à lui remplit une fiche de consultation pharmaceutique, qui comporte :

- le nom de la chimiothérapie nouvellement prescrite et son indication ;
- les différents professionnels de santé du patient, en ville et à l'hôpital, ainsi que leurs coordonnées ;
- le BMO ;
- les conclusions de l'analyse pharmaceutique ;
- les classes de médicaments à ne pas introduire pendant le traitement, du fait de leur interaction avec la chimiothérapie, avec des exemples de molécules ;
- une évaluation des acquis du patient sur sa thérapie orale ;
- les questions du patient, les réponses apportées, ainsi que les points à compléter lors d'un prochain entretien ;
- et enfin, une synthèse de la consultation pharmaceutique.

Cette fiche est intégrée au DPI, et faxée au pharmacien d'officine. Les potentielles interventions pharmaceutiques sont remontées à l'oncologue, qui les inclut à son compte-rendu d'hospitalisation. Ainsi, le médecin traitant est averti s'il existe des interactions médicamenteuses et des modifications de traitement, et toutes les informations nécessaires sont regroupées dans le même document. La fiche de recueil est disponible en annexe 4.

Les indicateurs de suivi sont tracés par le pharmacien dans un tableau Excel®.

## **II. Bilan d'activité**

De décembre 2019 à juillet 2021, soit une période de 20 mois, 36 patients ont bénéficié d'une consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale. L'âge moyen était de 73 ans et le sex-ratio H/F égal à 0,89. Dans la totalité des cas, il s'agissait d'une initiation. En moyenne, le pharmacien a passé 1h28 à préparer la consultation (de 30 à 180 minutes), l'entretien avec le patient a duré 36 min (de 15 à 90 min). Pour un patient, une démarche oncogériatrique a également été effectuée, le temps alloué à cette activité est estimé à 1h. Le nombre moyen de lignes du BMO était de 11.

### **II.A. Types de molécules et indications**

Le nombre de consultations par molécule et classe médicamenteuse apparaissent en figure 3 et 4. Les molécules les plus concernées étaient l'osimertinib (7 consultations),

l'association trifluridine/tipiracil (5 consultations) et le sorafénib (4 consultations). Concernant les classes d'anticancéreux, ce sont les anti-EGFR qui ressortent le plus.

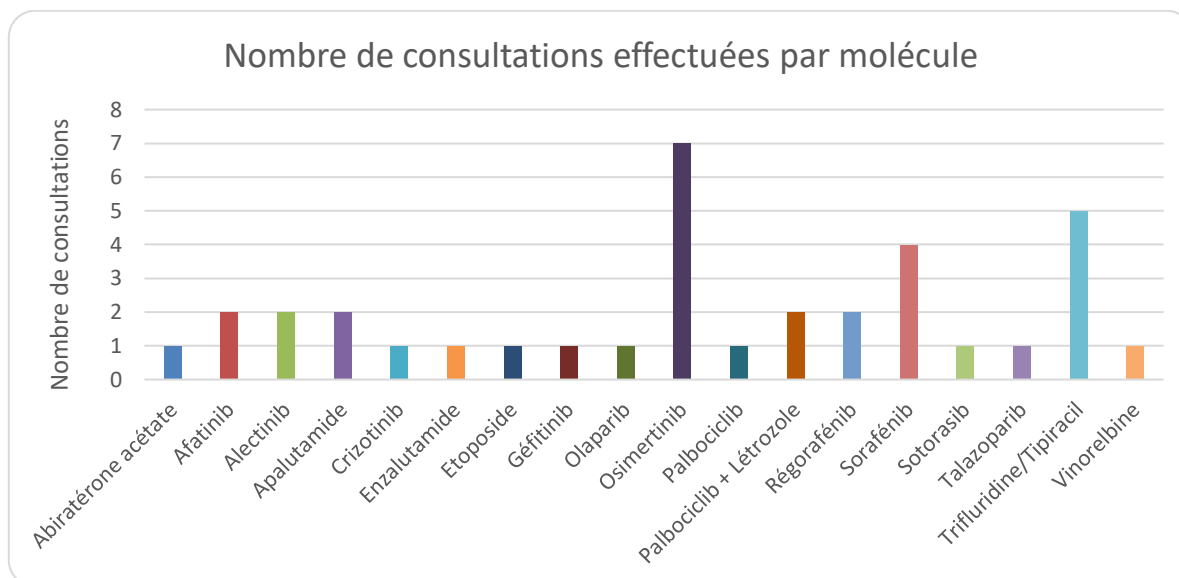


Figure 7 – PPCO : nombre de consultations effectuées par molécule

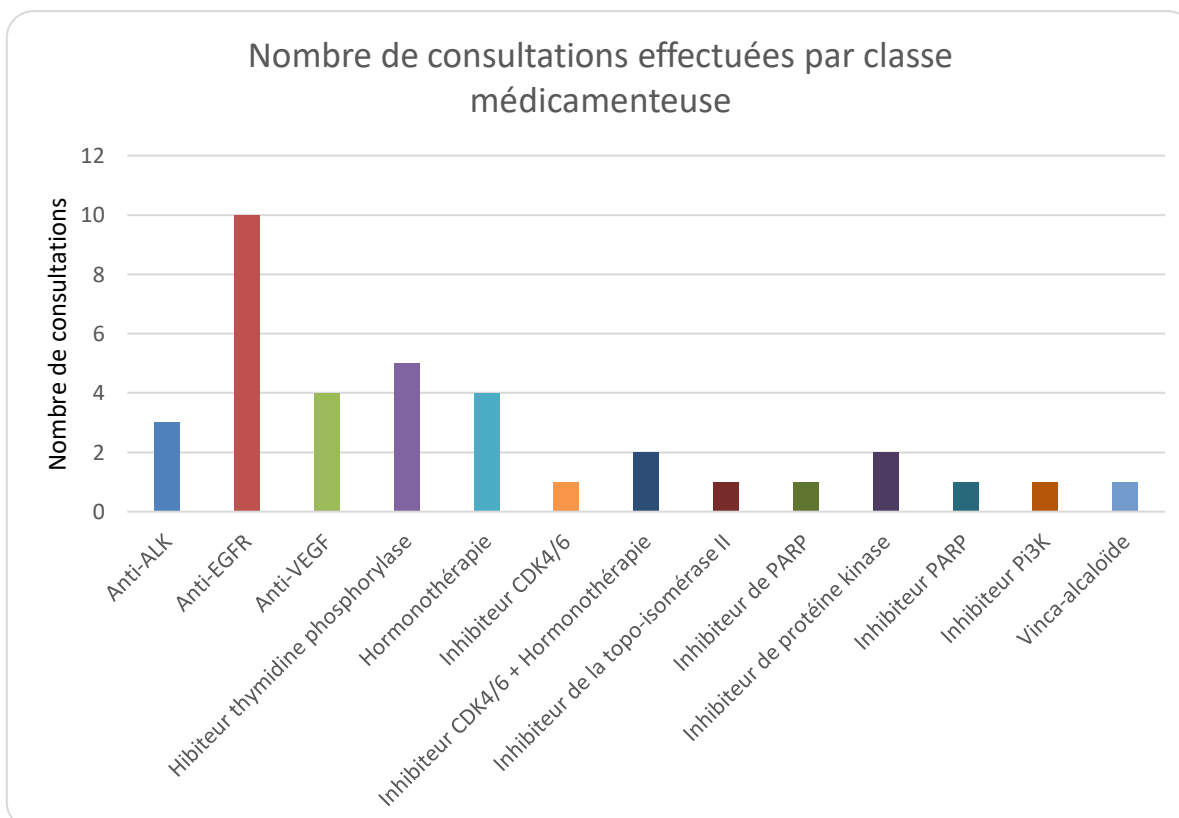


Figure 8 – PPCO : nombre de consultations effectuées par classe médicamenteuse

Les localisations concernées sont le poumon (16), le colon (6), le foie (5) et la prostate (4). Des entretiens ont également été réalisés avec des patients atteints de cancer du sein (4) ou de l'ovaire (1).

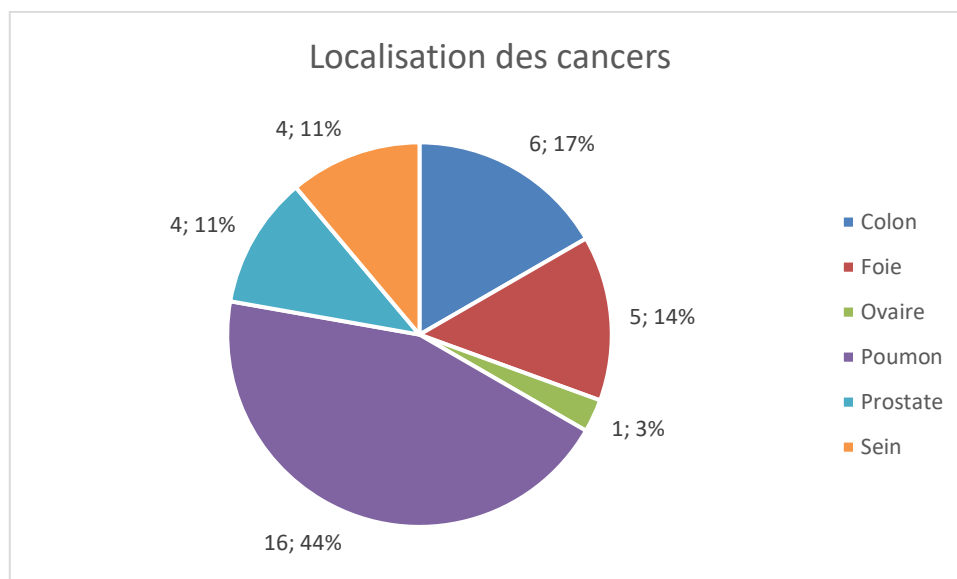


Figure 9 – PPCO : Localisation des cancers

Les indications étaient les suivantes :

Tableau 5 – PPCO : indications des anticancéreux

Indication		Nombre	
Pulmonaire	CBPC	1	
	CBNPC	ADK bronchique non muté	1
		CBNPC ALK+	2
		CBNPC EGFR+	10
		CBNPC ROS1+	1
		CBNPC KRAS+ G12C	1
Sein	ADK canalaire infiltrant RH+ HER2-	3	
	ADK lobulaire mammaire	1	
Ovaire	Carcinome séreux ovarien	1	
Prostate	ADK prostatique résistant à la castration	4	
Colon	CCR	6	
Foie	CHC	5	

Parmi les cancers du poumon, les indications des chimiothérapies orales étaient : les cancers bronchiques non à petites cellules (EGFR+ : 10, ALK+ : 2, ROS1+ : 1, 1 non muté), et 1 cas de cancer bronchique à petites cellules. Il y avait 6 cas de cancer colo-rectal, 5 cas de cancer hépatocellulaire, 4 cas d'adénocarcinome prostatique résistants à la castration et 1 carcinome séreux ovarien. Concernant les cancers du sein, il y avait 3 adénocarcinomes canauxaires infiltrants et un adénocarcinome lobulaire mammaire.

La présence majoritaire du CBNPC s'explique de deux manières. Premièrement, il y a une activité importante de pneumologie au sein de notre établissement. Deuxièmement, en

situation métastatique, une recherche systématique de mutation EGFR/ROS1/ALK est effectuée et la présence d'une mutation entraîne la prescription en première ligne de traitement d'une thérapie ciblée.

## **II.B. Interactions**

Des interactions avec le traitement habituel ont été retrouvées chez 25 patients, soit dans 69% des cas. Elles sont détaillées dans le tableau 8.

Concernant les additions des toxicités, 8 interactions ont été retrouvées. La fluoxétine abaisse le seuil épiléptogène, tout comme l'enzalutamide. La Melaxose® et le Microlax® risquent de majorer des diarrhées sous étoposide. L'apixaban présente un risque hémorragique, retrouvé également pour le palbociclib. L'opium et la colchicine, tout comme l'osimertinib, peuvent entraîner des troubles digestifs de type nausées, vomissements, diarrhées, avec par conséquent un risque de déshydratation et perte électrolytiques. L'atorvastatine présente un risque majoré de rhabdomyolyse en association au sorafénib. Une bradycardie peut être observée sous nadolol, tout comme le sorafénib.



Tableau 6 – PPCO : types d'interactions retrouvées et molécules du traitement habituel concernées

	Type d'interaction	Traitement prescrit	Nombre	
Pharmacodynamie	Association torsadogène	Fluoxétine	1	
		Escitalopram	1	
		Amiodarone	2	
		Hydroxyzine	1	
		Rispéridone	1	
		Opium	1	
	Addition des toxicités	Fluoxétine	1	
		Nadolol	1	
		Opium	1	
		Colchicine	1	
		Atorvastatine	1	
		Apixaban	1	
		MélaXose	1	
		Microlax	1	
	Diminution de l'absorption de la chimiothérapie	Pantoprazole	4	
		Diosmectite	3	
		Cimétidine	1	
		Gaviscon	3	
	Augmentation des concentrations de la chimiothérapie	Irbésartan	1	
Amiodarone		1		
Metformine		1		
Diminution des concentrations de la chimiothérapie	Carbamazépine	1		
Pharmacocinétique	Augmentation des concentrations du traitement habituel	Rosuvastatine	1	
		Atorvastatine	2	
		Nicardipine	1	
		Nadolol	1	
		Bisoprolol	1	
		Apixaban	1	
		Bromazépam	1	
		Alprazolam	2	
		Zopiclone	2	
		Oxybutinine	1	
		Rispéridone	1	
		Paroxétine	1	
		Tramadol	3	
		Diminution des concentrations du traitement habituel	Fluindione	1
			Oméprazole	1
Tramadol	1			
Amitriptyline	1			
Clonazépam	1			

11 patients (31%) ont déclaré utiliser des traitements non prescrits : de l'automédication ou de la phytothérapie. Les différentes molécules pouvant entraîner des interactions avec le traitement anticancéreux sont les suivantes :

**Tableau 7 – PCO : types d'interactions retrouvées avec l'automédication**

	Type d'interaction	Automédication	Nombre
Pharmacodynamie	Association torsadogène	Passiflore (Euphytose)	1
	Addition des toxicités		0
Pharmacocinétique	Diminution de l'absorption de la chimiothérapie	Hydroxyde d'aluminium/Hydroxyde de magnésium (Maalox)	1
		Alginate de sodium/Bicarbonate de sodium (Gaviscon)	2
		Disomectite (Smecta)	1
	Augmentation des concentrations de la chimiothérapie	Valériane (Spasmine)	1
		Passiflore (Euphytose)	1
		Thé	1
	Diminution des concentrations de la chimiothérapie	Aubépine (Spasmine/Euphytos)	2
	Augmentation des concentrations du traitement habituel		0
Diminution des concentrations du traitement habituel		0	

Les spécialités Spasmine® et Euphytose® sont utilisées dans les troubles du sommeil et l'anxiété, le Gaviscon® et le Maalox® dans les brûlures d'estomac, et le Smecta dans les troubles digestifs de type diarrhées.

10 interactions médicamenteuses ont été détectées, elles étaient de différents types : des associations torsadogènes, des interactions de type pharmacocinétique, via les cytochromes par exemple (augmentation ou diminution des concentrations du traitement habituel ou de la chimiothérapie), ou par diminution de l'absorption de la chimiothérapie, et enfin une addition des toxicités (chimiothérapie et traitement habituel).

Tableau 8 – PPCO : synthèse des interactions

		Traitement prescrit			Automédication		
		Nombre	% des interactions	% de patients	Nombre	% des interactions	% de patients
Pharmacodynamique	Association torsadogène	7	13%	19%	1	10%	3%
	Addition des toxicités (Chimio + traitement habituel)	8	15%	22%	0		
Pharmacocinétique	Diminution absorption de la chimiothérapie	11	21%	31%	4	40%	11%
	Augmentation des concentrations de la chimiothérapie	3	6%	8%	3	30%	8%
	Diminution des concentrations de la chimiothérapie ( <i>via</i> cytochrome)	1	2%	3%	2	20%	6%
	Augmentation des concentrations du traitement habituel	18	34%	50%	0		
	Diminution des concentrations du traitement habituel	5	9%	14%	0		

Concernant les interactions entre la chimiothérapie orale et le traitement habituel, une association torsadogène a été retrouvée chez 19% des patients. L'augmentation des concentrations de la chimiothérapie, qui engendre une majoration du risque de toxicité, concernait 8% des patients, la diminution (et par conséquent une perte de chance par risque de sous-dosage) quant à elle touchait 3% d'entre eux. 31% des patients risquaient également un sous-dosage par diminution de l'absorption. Dans 50% des cas, la chimiothérapie pouvait entraîner une augmentation des concentrations du traitement habituel, dans 14% des cas une diminution. Enfin, chez 22% des patients, on pouvait s'attendre à une addition des toxicités.

Pour l'automédication, on pouvait s'attendre à : une augmentation (8%) ou une diminution (6%) des concentrations de la chimiothérapie, une diminution de l'absorption de la chimiothérapie (11%) et une addition des toxicités (3%).

## II.C. Entretien pharmaceutique

Les patients ont compris et intégré les modalités de prise du traitement dans 97% des cas, les effets indésirables et leur gestion dans 90% des cas (tracé dans 28 dossiers sur 36). Néanmoins, ce score est une évaluation très subjective et sans doute très surévaluée. Actuellement, tous les pharmaciens intervenant dans les consultations ne demandent pas systématiquement au patient de reformuler ce qui lui a été expliqué. Cela fait partie des éléments qui pourraient être améliorés.

Les patients, à la fin de l'entretien, avaient diverses interrogations qui concernaient : le choix de la prise en charge (voie orale et non IV, absence de chirurgie), le mécanisme d'action de la chimiothérapie, son efficacité, sa disponibilité (modalités de dispensation), la prise en charge des toxicités et/ou symptômes en lien avec le cancer, les modalités de prise des traitements utilisés pour la prévention des effets secondaires, les interactions de la chimiothérapie avec les autres traitements ou l'alimentation. Concernant les interrogations sur l'efficacité ou la place du traitement *per os* dans la stratégie thérapeutique, elles concernent préférentiellement l'oncologue. C'est un point qu'il semble important de rediscuter avec l'oncologue, afin de mieux définir les rôles de chacun dans ces consultations.

## II.D. Discussion

En plus des interventions pharmaceutiques liées à l'initiation de la chimiothérapie et aux interactions médicamenteuses avec le traitement habituel, les pharmaciens ont également pu détecter grâce au bilan médicamenteux optimisé des interactions au sein du traitement habituel, proposer des ajouts de traitement pour des indications non traitées (supplémentation devant des carences, vaccination devant des facteurs de risque) ou pour prendre en charge un effet indésirable. Les entretiens ont permis de mettre en évidence des problèmes d'observance : une sur-utilisation et une sous-utilisation de certains traitements. L'inobservance à un traitement a également permis de rediscuter de la pertinence de la poursuite de celui-ci. Les pharmaciens ont également réalisé de l'aide à la prescription, en proposant au médecin la molécule la plus adaptée au patient, en tenant compte de ses antécédents, des modalités de prises et du profil de toxicité des molécules, et des interactions médicamenteuses potentielles. Enfin, ils ont proposé des surveillances cliniques (tension, poids, cardiologique) et biologiques (glycémie, kaliémie, albumine, thyroïde) à effectuer.

### **III. Lien ville-hôpital**

La prescription du traitement anticancéreux oral est réalisée à l'hôpital par un spécialiste, mais dans la majorité des cas la dispensation se fait en ville. Lors d'un traitement en ambulatoire, les professionnels de santé les plus facilement accessibles pour le patient en cas de toxicité, d'interrogation sont ceux de proximité : le médecin traitant, l'infirmière libérale et le pharmacien d'officine. Pour que la prise en charge soit optimale, la communication des informations entre la ville et l'hôpital est donc essentielle, afin que les professionnels de ville aient les ressources nécessaires pour aider le patient, et que les professionnels de l'hôpital aient connaissance des événements ayant eu lieu au cours de la cure.

Afin d'aider les officinaux à accompagner les patients, un guide d'entretien a été élaboré en 2017 par un groupe de travail comportant un pharmacien hospitalier, un pharmacien d'officine et des internes en pharmacie (105). Il permet d'évaluer les connaissances du patient concernant son traitement, de dépister les principaux effets indésirables et mesurer leur impact sur la vie quotidienne, apprécier l'observance du patient et de détecter les interactions médicamenteuses. L'entretien permet d'évaluer les besoins du patient dans la gestion de son traitement et de dégager les compétences à acquérir.

Jusqu'à présent, les entretiens en officine étaient réalisés de façon informelle. En 2020, la réglementation a évolué, et les pharmaciens seront rémunérés grâce à la signature de l'avenant 21 à la convention nationale pharmaceutique. Néanmoins, il s'agit de traitements parfois récents, avec un faible taux de dispensation par officine, et donc par conséquent parfois méconnus des pharmaciens de ville.

#### **III.A. Avenant n°21**

Suite à la signature d'un nouvel avenant sur l'accompagnement pharmaceutique et l'exercice coordonné le 29 juillet 2020, les pharmaciens d'officine pourront réaliser des entretiens pour les patients sous traitements anticancéreux oraux, et seront rémunérés à l'acte (106). Un guide d'accompagnement du patient, validé par l'Institut National du Cancer, sert de référentiel au pharmacien. Des fiches de suivi servent de support d'échange avec le patient et le médecin traitant. Le dispositif est organisé de la façon suivante :

- la première année, le pharmacien commence par l'analyse des interactions des traitements pris par le patient, puis réalise il trois entretiens :
  - o un entretien initial durant lequel il récupère les informations relatives au patient, évalue les connaissances du patient à l'égard de son traitement, et l'informe des modalités de prises ;
  - o un deuxième entretien au cours duquel il aborde avec le patient les difficultés auxquelles il se heurte dans sa vie quotidienne, liées au traitement, ainsi que les effets secondaires ressentis ;
  - o un troisième entretien visant à évaluer l'observance du patient à son traitement.
- les années suivantes, le pharmacien réalise un nouvel entretien portant sur les difficultés de la vie quotidienne et les effets indésirables, et un autre sur l'observance du patient.

Pour l'hormonothérapie, le pharmacien est rémunéré 60€ pour la réalisation de l'entretien initial et des 2 entretiens thématiques la première année, puis 20€ pour un entretien d'observance les années suivantes.

Concernant les autres anti-cancéreux, la rémunération s'élève à 80€ la première année, puis à 30€ pour la réalisation de deux entretiens thématiques.

### **III.B. Enquête auprès des officinaux**

#### ***III.B.1 Objectif et méthode***

Afin de mettre à disposition des professionnels de santé de la région des outils leur permettant d'accompagner leurs patients sous chimiothérapies orales, un groupe de travail a été créé par l'OMéDIT Normandie. En lien avec ce travail, une enquête a été transmise aux pharmaciens d'officine, pour évaluer leurs attentes concernant ces prises en charge, leurs besoins en termes d'information et d'accompagnement. Elle a été diffusée du 11 février au 18 juin 2021, sous forme d'un lien Google Form, et sous forme de document Word, *via* l'URPS Pharmaciens Normandie. Le questionnaire est disponible en annexe 5.

### III.B.2 Résultats

51 pharmaciens ont répondu à l'enquête, 96% (49) prennent en charge des patients traités par anticancéreux oral dans leur officine. Parmi ces derniers, 46% prennent en charge moins de 5 patients, 34% entre 5 et 10 patients et 20% plus de 10 patients.

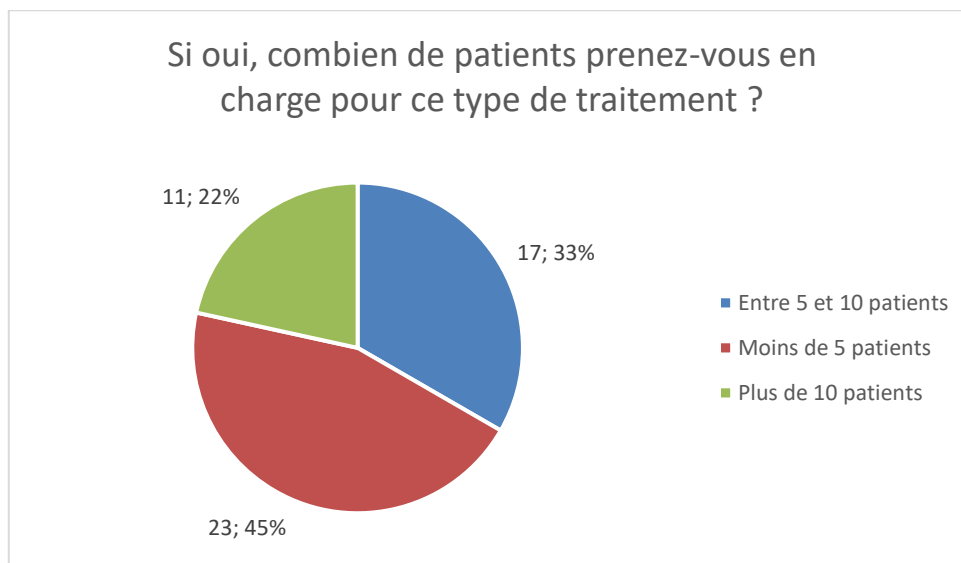


Figure 10 – Enquête auprès des officinaux : nombre de patients pris en charge

60,8% des pharmaciens ont l'intention de réaliser des entretiens pharmaceutiques auprès des patients sous chimiothérapies orales. Parmi eux : 13% souhaitent réaliser les entretiens seulement à l'introduction du traitement (information au patient, entretien de mise en sécurité), 3% au cours du traitement en consultation de suivi (tolérance du traitement, prise en charge des effets indésirables, évaluation de l'observance), les autres souhaitent réaliser les deux types d'entretiens.

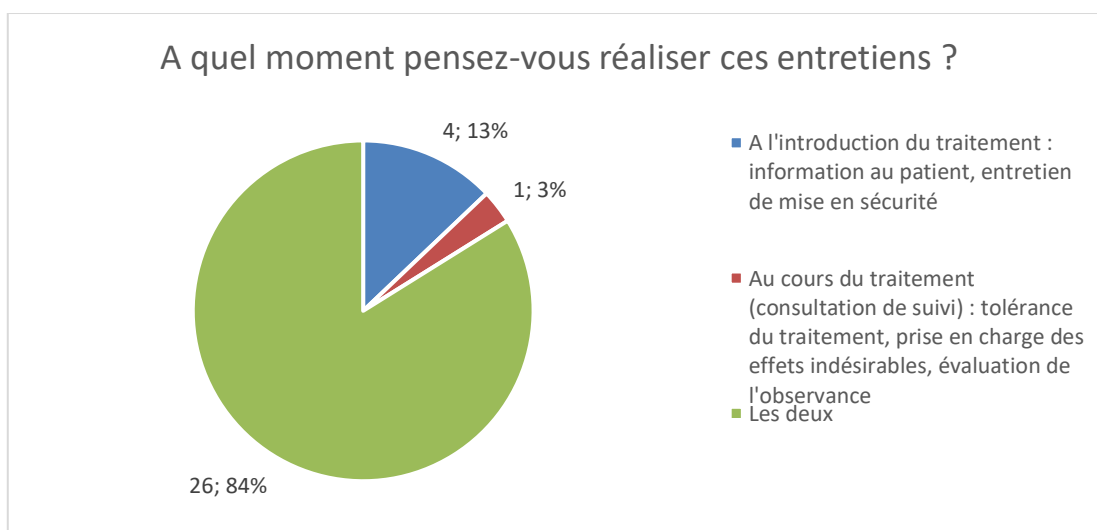
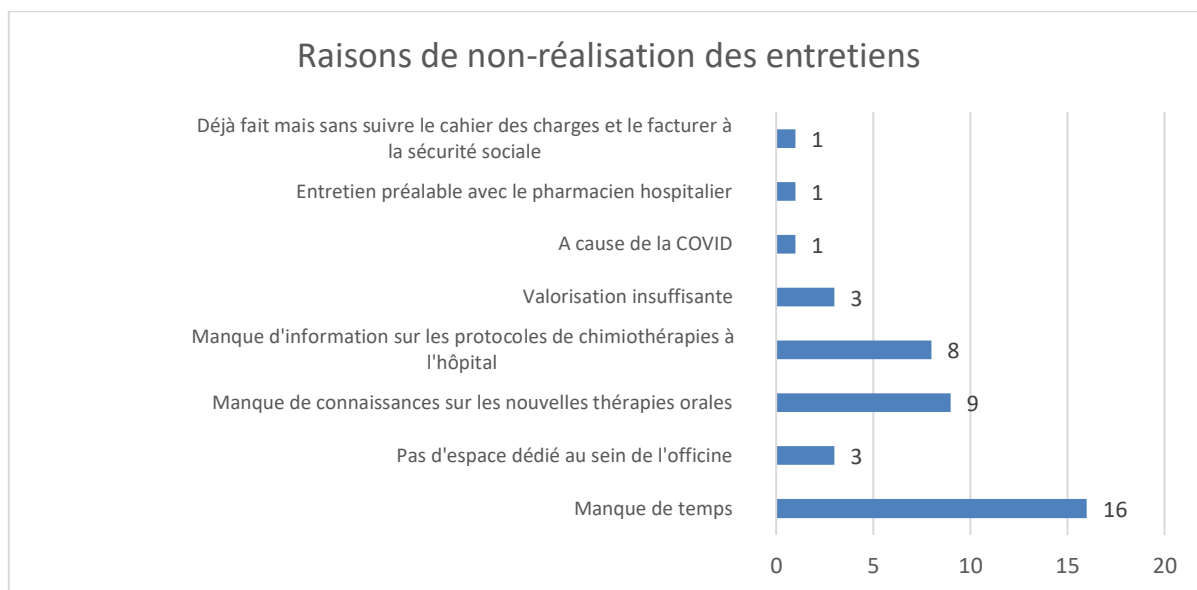


Figure 11 – Enquête auprès des officinaux : type d'entretien réalisé

20 pharmaciens, soit 39%, ne souhaitent pas réaliser les entretiens, essentiellement par manque de temps (80%), par manque de connaissances sur les nouvelles thérapies orales (45%) et d'informations sur les protocoles de chimiothérapies à l'hôpital (40%).

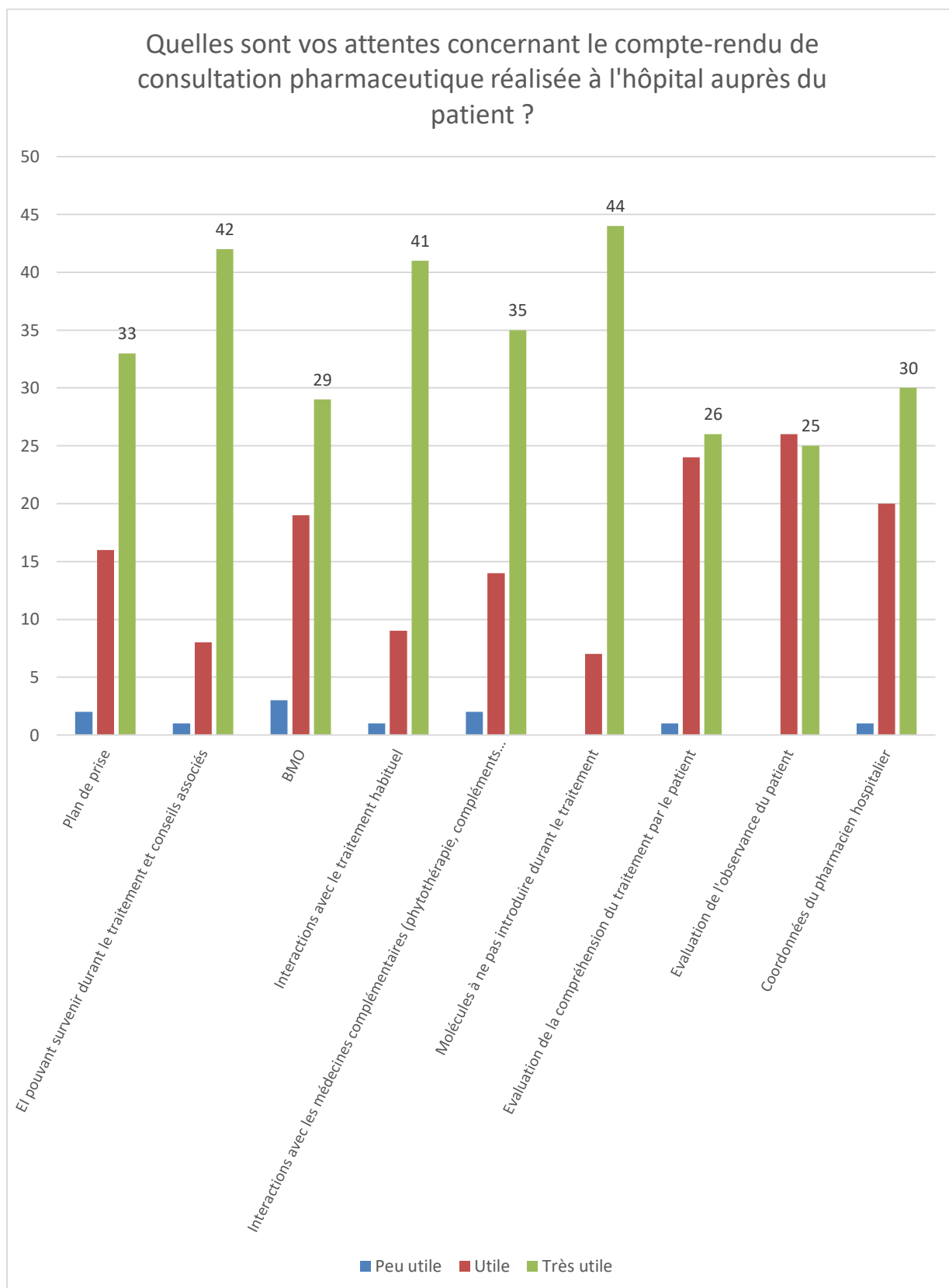


**Figure 12 – Enquête auprès des officinaux : raisons de non réalisation des entretiens**

Concernant les informations venant de l'hôpital, 96% (49) des pharmaciens d'officine souhaitent être contactés par téléphone par le pharmacien hospitalier afin d'échanger sur le traitement mis en place.

Concernant le compte-rendu de consultation pharmaceutique réalisée à l'hôpital auprès du patient, les informations jugées les plus utiles sont les effets indésirables pouvant survenir durant le traitement et les conseils associés, les interactions médicamenteuses avec le traitement habituel et les molécules à ne pas introduire durant le traitement. Celles-ci doivent donc figurer dans le compte-rendu transmis au pharmacien d'officine.





**Figure 13 – Enquête auprès des officinaux : attentes concernant le compte-rendu de consultation pharmaceutique**

Concernant les sources d'informations disponibles, les plus connues sont : thériaque (86%), les fiches de bon usage des produits de santé de l'OMÉDIT (78%), les fiches Oncolien

de la SFPO (31%) et les fiches sur la prévention et la gestion des effets indésirables de l'InCA (29%).

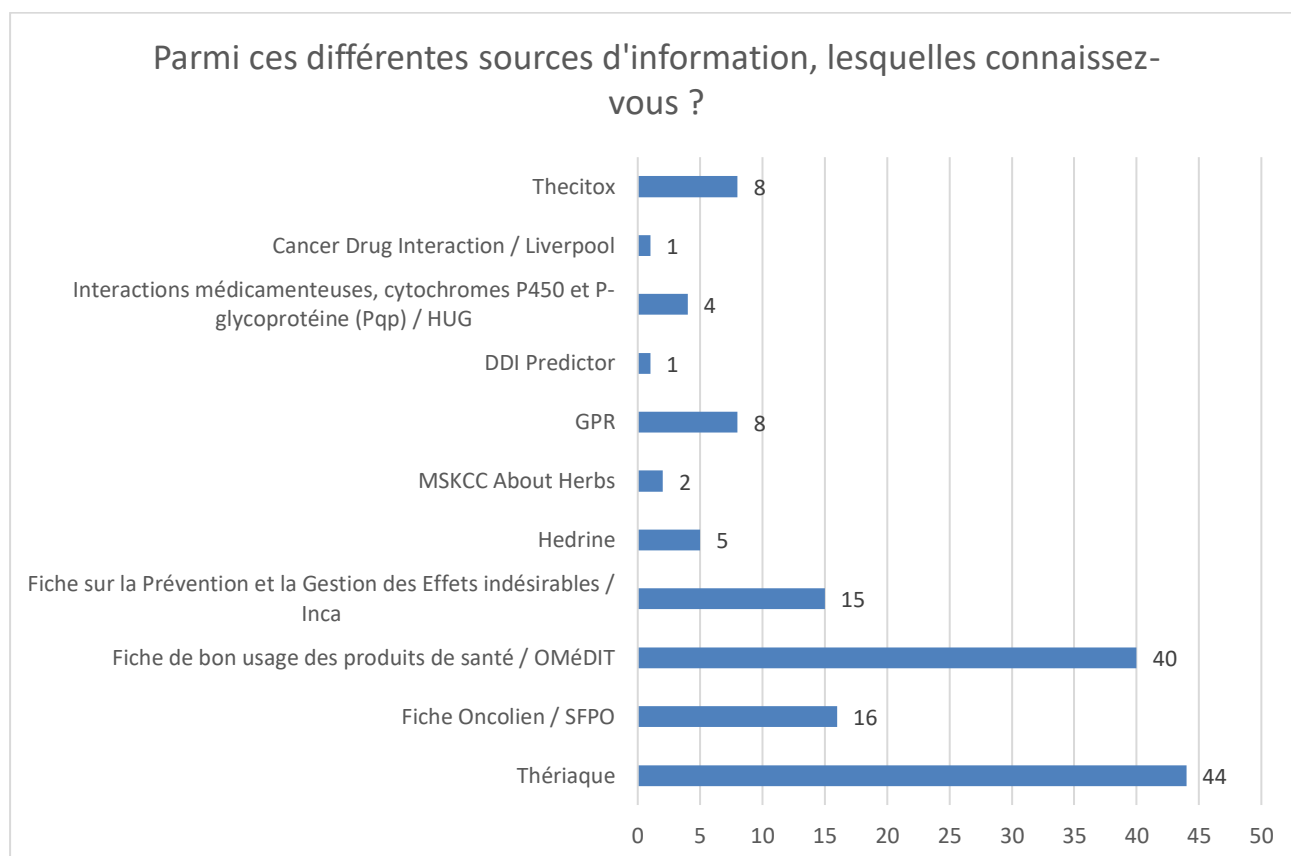


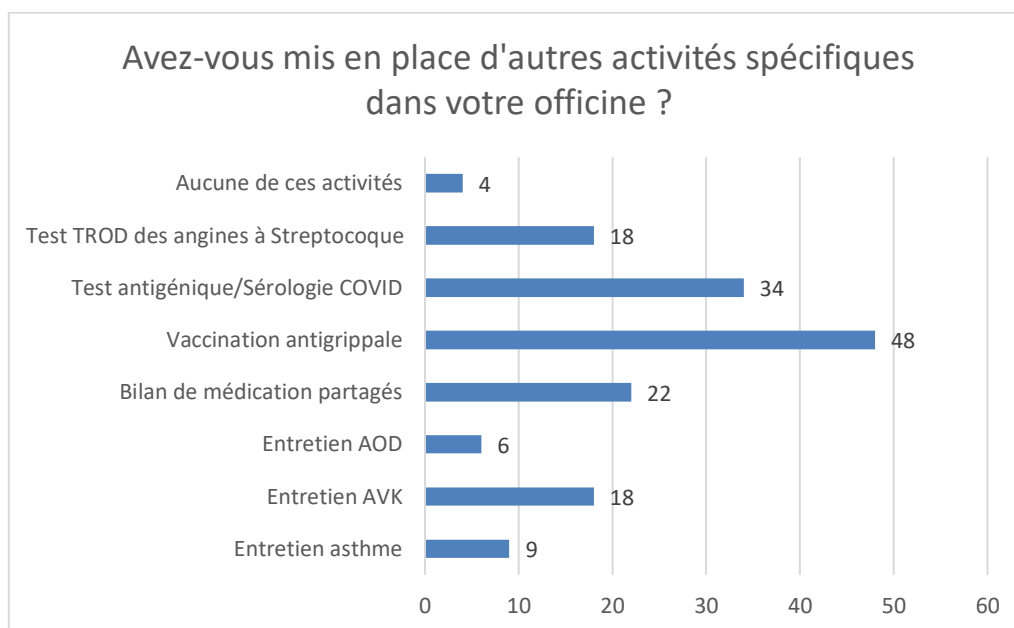
Figure 14 – Enquête auprès des officinaux : sources d'informations connues

Une question ouverte portait sur les difficultés rencontrées lors de la dispensation de chimiothérapie orale. Les pharmaciens rapportaient la méconnaissance des traitements (en particulier les nouvelles molécules) et des protocoles, le manque d'information et de lien avec l'hôpital, et de connaissances sur les interactions avec la phytothérapie.

84% des pharmaciens souhaiteraient pouvoir s'adresser au pharmacien hospitalier lorsqu'ils font face à un problème avec une prescription de chimiothérapie orale, 78% à l'oncologue, 60% à l'infirmière d'oncologie, 20% au médecin traitant et 8% à l'infirmière libérale du patient. Il paraît donc nécessaire d'indiquer les coordonnées des professionnels hospitaliers sur le compte-rendu de consultation de primo-prescription.

Une part non négligeable des pharmaciens ayant répondu à l'enquête ont déjà mis en place des activités de pharmacie clinique au sein de leur officine : 18% réalisent des entretiens

sur l'asthme, 35% des entretiens sur les AVK et 12% sur les AOD, 43% réalisent des bilans de médication partagés.



**Figure 15 – Enquête auprès des officinaux : autres activités spécifiques mises en place**

En fin d'enquête, une question à réponse ouverte permettait aux pharmaciens de formuler des propositions permettant d'optimiser le parcours du patient sous chimiothérapie orale. Les pharmaciens mettaient en évidence la nécessité de réaliser des formations. Ils suggéraient également de créer du lien ville-hôpital sous diverses formes : un carnet de suivi, un contact soit avec le pharmacien hospitalier sous forme d'entretien téléphonique ou de synthèse informatique, soit avec l'infirmière d'oncologie afin d'organiser la commande du traitement, un courrier informatif qui reprend les principales informations sur le traitement (plan de prise, effets indésirables, interactions médicamenteuses et non médicamenteuses), une correspondance électronique sécurisée entre les différents professionnels de santé, la mise à disposition d'informations telles que les données biologiques.

### **III.B.3 Discussion**

La majorité des pharmaciens de ville semblent vouloir réaliser des entretiens pharmaceutiques pour accompagner leurs patients sous anticancéreux oraux, que ce soit à l'initiation ou pendant le traitement. La quasi-totalité des pharmaciens suivent des patients traités par chimiothérapie orale. Cependant, cela reste une activité « mineure » car 80% ont moins de 10 patients dans leur file-active, cela peut en partie expliquer que 39% d'entre eux ne souhaitent pas développer cette activité. Les principaux freins à la mise en place de ces

entretiens sont le manque de temps, de connaissances et d'informations entre la ville et l'hôpital. Les comptes-rendus de consultations pharmaceutiques réalisés à l'hôpital contiennent des informations jugées très utiles par nos confrères en ville, mais il leur manque des outils, ou la connaissance de l'existence des outils, pour pouvoir correctement prendre en charge leurs patients. Peu d'entre eux connaissent les diverses sources d'informations disponibles, seulement deux sont connues par plus de 75% des pharmaciens (Thériaque® et les fiches de bon usage de l'OMÉDIT). Ils souhaiteraient être informés de la mise en route du traitement en amont, afin de pouvoir acquérir les connaissances sur la molécule instaurée et mettre à disposition le traitement le plus rapidement possible. Enfin, le principal axe d'amélioration est l'optimisation du lien ville-hôpital. Le pharmacien hospitalier peut être un interlocuteur privilégié de son confrère officinal pour favoriser le transfert d'informations. Concernant le besoin de formation, des modules de e-learning sur les thérapies orales ou des Enseignements Post-Universitaires (EPU) pourraient être proposés. L'EPU permettrait également de renforcer le lien ville-hôpital.

## **IV. Perspectives**

### **IV.A. Suivi des patients**

Une des pistes pour améliorer la prise en charge de nos patients serait d'effectuer un suivi des patients vus en consultations de primo-prescriptions de chimiothérapies orales. Pour cela, deux options peuvent être envisagées : réaliser des consultations de suivi, ou mettre en place un système de télésurveillance.

#### ***IV.A.1 Consultations de suivi***

Actuellement, les patients ne sont revus en consultation que par l'oncologue après la mise en route du traitement. Néanmoins, il serait pertinent que le pharmacien revoie le patient pour d'une part rediscuter du traitement si le patient a des interrogations, s'assurer que les informations données précédemment ont bien été acquises et redonner des explications le cas échéant, et d'autre part réévaluer l'observance du patient. En effet, celle-ci peut varier et a tendance à diminuer au cours du temps. Enfin, cela serait l'occasion de mettre à jour le bilan médicamenteux du patient : cela permettrait de vérifier qu'il n'y a pas de nouvelles interactions médicamenteuses, et d'avoir une liste des traitements en cours fiable pour la suite de la prise en charge. La tolérance du traitement est déjà évaluée par

l'oncologue lors de ces consultations de suivi, mais le pharmacien pourrait également participer à la gestion des effets indésirables.

Les principaux freins à la mise en place de ces consultations sont le manque de ressources : d'une part, cela nécessite d'avoir un pharmacien disponible au moment des consultations des patients avec l'oncologue pour ne pas les faire revenir, et d'autre part, les consultations de suivi ne sont pas financées par la MIG-P12, et ne font pas l'objet d'une tarification d'HDJ.

#### **IV.A.2 Système de télésurveillance : exemple de SCAD-Onco**

Un autre moyen pour améliorer le suivi et la prise en charge de nos patients en ambulatoire sous chimiothérapie est la télésurveillance. Un outil est actuellement en cours de développement au sein de la région Normandie. Il s'agit d'un projet de télémédecine de Suivi Clinique A Domicile (SCAD), porté par les 4 référents régionaux en cancérologie : les CHU et les CLCC de Caen et Rouen. L'opérateur est CGS Normand'e-santé.

Les objectifs de cet outil numérique sont au nombre de trois. Premièrement, il permettra une télésurveillance des patients normands sous chimiothérapies, en particulier sous chimiothérapies orales, afin de faciliter leur prise en charge et d'assurer un suivi continu. Deuxièmement, il favorisera la coordination interprofessionnelle, notamment entre la ville et l'hôpital. Enfin, il permettra une information et une formation des patients et des professionnels de santé, en particulier libéraux, aux chimiothérapies orales et/ou injectables et à leur environnement (maladie, soins de support...), grâce à des ressources documentaires adaptées en fonction du parcours de prise en charge des patients. La coordination du dispositif est effectuée par le centre Henri Becquerel. En résumé, ce dispositif s'inscrit dans la démarche de parcours de soins, afin d'optimiser l'offre de soins grâce à la transmission d'informations, le partage de compétences et la mise en réseau des professionnels de santé, en favorisant le lien ville-hôpital.

Cette surveillance des effets indésirables aura lieu *via* un questionnaire, complété par le patient sur son smartphone ou sa tablette, avec des questions adaptées en fonction du protocole de chimiothérapie qu'il reçoit. L'ensemble des réponses sera analysé, en tenant compte de l'état basal du patient, c'est-à-dire l'état clinique avant de commencer la chimiothérapie. L'objectif est de prioriser les informations et de grader les effets indésirables

grâce à un algorithme décisionnel. Par exemple, si un patient présente des diarrhées de grade B2 sous chimiothérapie, mais qu'il avait déjà des diarrhées de grade B1 avant de débiter le traitement, le degré de criticité de l'alerte sera abaissé. La matrice tient également compte de l'altération de la qualité de vie. Ces données remontent ensuite vers l'ensemble des professionnels de santé qui prennent en charge le patient, en ville comme à l'hôpital, pour permettre une prise en charge adaptée. Cette remontée active des informations et ce suivi permettent une meilleure gestion des toxicités en ambulatoire par les professionnels de santé, et par conséquent devrait favoriser l'adhésion thérapeutique, et diminuer les prises en charges non programmées en urgence.

La plateforme devrait également permettre de mettre à disposition des patients des informations concernant les traitements et de mutualiser des outils de bon usage à destination des professionnels de santé concernant les chimiothérapies, afin de mieux prévenir les toxicités.

Les limites de ce projet sont la non-adaptabilité de ce dispositif à des personnes âgées, et la non-exhaustivité actuelle des protocoles. Cet outil devra être régulièrement mis à jour, en fonction des nouveaux traitements qui apparaissent sur le marché et de la création de nouveaux protocoles. Néanmoins, il est possible de pallier temporairement à ce déficit en ne sélectionnant pas de protocole de chimiothérapie spécifique et en laissant le patient compléter lui-même les divers effets indésirables ressentis.

## **IV.B. Elargissement du champ des consultations pharmaceutiques**

Actuellement, les consultations de primo-prescriptions sont essentiellement réservées aux patients suivis en hôpital de jour à Granville, pour des cancers du sein, du colon et du poumon. L'un des axes d'amélioration serait de proposer ces entretiens à un plus grand nombre de patients.

### ***IV.B.1 Consultations de primo-prescription des immunomodulateurs***

Les premières molécules qui pourraient être ajoutées au champ des consultations de primo-prescription sont les immunomodulateurs, aussi appelés « -imid ». Ils sont indiqués dans les pathologies hématologiques, essentiellement dans le myélome multiple, mais le lénalidomide est également utilisé dans le syndrome myélodysplasique, le lymphome à cellules du manteau et le lymphome folliculaire non hodgkinien. Ces patients bénéficient déjà

de conseils sur la prise du traitement lors de la rétrocession. Dans la mesure du possible, le pharmacien remplit le traitement habituel du patient afin de pouvoir réaliser une analyse pharmaceutique lors de la délivrance. Il vérifie également le bilan biologique (notamment la numération de formule sanguine, le taux de plaquettes avant de dispenser le traitement. Néanmoins, cela n'est pas toujours possible à l'instant T de la rétrocession. Il pourrait être intéressant de prévoir un temps avec le patient dédié à une vraie consultation pharmaceutique, où le pharmacien pourrait réaliser un vrai bilan médicamenteux optimisé afin de vérifier les interactions médicamenteuses, évaluer l'observance du patient, et donner les conseils nécessaires au bon déroulement du traitement. En effet, les schémas de prise sont complexes et souvent associés à des chimiothérapies par voie sous-cutanée, dont le rythme d'administration est fonction du patient. De plus, outre l'aspect pharmaceutique, en bénéficiant d'une journée en HDJ comme pour les consultations de primo-prescriptions réalisées actuellement, le patient pourrait rencontrer les infirmières, la diététicienne et la psychologue. Or non seulement l'aspect nutritionnel et l'humeur du patient sont des éléments essentiels de la prise en charge du patient anticancéreux, mais des troubles de la nutrition et de l'humeur sont décrits comme effets indésirables de ces traitements.

Les rétrocessions des immunomodulateurs ayant lieu sur les deux sites, Avranches et Granville, cela nécessite d'avoir un pharmacien formé aux consultations d'anticancéreux sur les deux sites tous les jours.

#### ***IV.B.2 Implantation en urologie***

Le deuxième axe d'amélioration serait de mettre en place des consultations de primo-prescription pour les patients débutant une hormonothérapie. En effet, sur le site d'Avranches les patients bénéficient de consultations d'urologie, et les médecins sont amenés à prescrire des anti-hormonaux, qui possèdent de nombreuses interactions médicamenteuses et des effets indésirables non négligeables.

En effet, l'enzalutamide étant un inducteur puissant du CYP 3A4/5 et modéré du CYP 2C9 et 2C19, peut donc faire chuter les concentrations des traitements habituels du patient substrats de ces cytochromes et les rendre inefficaces. Le bicalutamide est un inhibiteur puissant du CYP 3A4, et modéré des cytochromes 2C9, 2C19, et 2D6, et peut donc augmenter les concentrations des molécules métabolisées par ces cytochromes, et potentiellement les rendre toxiques. A l'inverse, des traitements du patient peuvent altérer les concentrations de

l'hormonothérapie, certaines molécules étant substrats des cytochromes. Par exemple, l'acétate d'abiraterone est substrat du CYP 3A4/5, et pourrait être rendu inefficace en association avec un inducteur enzymatique.

De plus, ces traitements peuvent avoir des effets indésirables considérables, tel qu'un allongement du QT. Ils peuvent nécessiter des bilans pré-thérapeutiques, des surveillances cliniques ou biologiques particulières.

Enfin, ces traitements sont prescrits à l'hôpital et dispensés en ville, le patient ne peut donc pas rencontrer le pharmacien hospitalier dans le cadre d'une rétrocession par exemple. Les consultations pharmaceutiques seraient donc le moyen le plus adapté pour pouvoir apporter des informations au patient.

Comme pour le suivi des patients, le principal frein est le manque de ressource. L'hormonothérapie et l'immunothérapie sont exclues du champ de la MIG-P12 pour le financement des consultations. Pour valoriser ces entretiens, il faudrait pouvoir les réaliser dans le cadre d'une HDJ.

## **V. Conclusion**

En conclusion, les consultations pharmaceutiques permettent de sécuriser la prise en charge du patient à domicile. Elles permettent d'identifier les interactions médicamenteuses pouvant altérer la réussite du traitement, de favoriser la compréhension du traitement par le patient ainsi que la prévention et la prise en charge des effets indésirables. Ces éléments peuvent par la suite favoriser l'observance du traitement, réduire les toxicités et permettre leur prise en charge plus rapidement.

Du point de vue des professionnels de ville, le principal axe d'amélioration est le lien ville-hôpital. Il y a un manque d'information sur les protocoles utilisés à l'hôpital, sur les instaurations de traitement à dispenser en ville et non détenus par le pharmacien. Les pharmaciens d'officine ont peu de patients sous traitement anticancéreux oraux, et manquent parfois de connaissances sur les nouvelles thérapeutiques. Des outils, utilisés à l'hôpital, sont disponibles, mais ils n'en ont pas connaissance. La transmission d'un compte-rendu de consultation et la prise de contact avec nos confrères officinaux est donc essentielle.



Ce dispositif pourrait être élargi aux immunomodulateurs et à l'hormonothérapie, et amélioré avec un suivi, soit sous forme de télésurveillance, soit sous forme de seconde consultation à distance de la primo-prescription. Le principal frein au développement de cette activité est le manque de ressources. Elle demande du temps, de la disponibilité pour pouvoir s'adapter aux consultations médicales en HDJ et suffisamment de professionnels formés pour pouvoir agir sur les deux sites.

## **Partie III : Consultations d'oncogériatrie : mise en place d'une nouvelle activité**

### **I. Oncogériatrie au centre hospitalier d'Avranches-Granville**

Les consultations d'oncogériatrie ont été mises en place sur le site de Granville en 2019, en unité d'hôpital de jour de cancérologie. Elles sont pluridisciplinaires, réunissant oncologue, IDE, diététicienne, psychologue, assistante sociale. Elles ont lieu le mardi.

Elles sont réalisées à la demande des médecins en RCP, afin d'évaluer si le traitement envisagé est approprié pour le patient, ou afin de choisir le traitement le plus adapté parmi plusieurs thérapeutiques possibles. Contrairement à d'autres établissements où l'oncologue envoie le patient vers un gériatre pour réaliser cette évaluation, au Centre Hospitalier Avranches-Granville, c'est l'oncologue du centre, qui possède une capacité de gériatrie, qui procède à l'évaluation.

Elles se déroulent de la manière suivante : en début de matinée, le patient est installé en chambre, il est vu dans un premier temps par l'IDE, qui réalise un certain nombre d'exams et de tests. Elle effectue un bilan sanguin et un électrocardiogramme, prend les constantes du patient, et le pèse.

Elle questionne le patient sur son niveau social, sa situation familiale, ses habitudes de vie, l'ergonomie de son logement. Elle complète l'évaluation de l'autonomie du patient par plusieurs tests : IADL de Lawton (échelle des activités de la vie quotidienne), ADL de Katz (échelle des activités basiques de la vie quotidienne).

Elle interroge le patient sur la présence d'antécédent de chute, et évalue le risque de chute par la réalisation d'un test d'hypotension orthostatique, un test de marche (Get Up and Go Test), et d'appui monopodal.

Elle recherche également une déficience sensorielle mal compensée (vision, audition, dentition), des troubles de la mémoire à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE) et évalue les fonctions cognitives avec le test de l'horloge.

Au cours de la matinée, le patient voit successivement les différents professionnels de santé, qui réalisent une évaluation dans leurs domaines respectifs :

- l'oncologue ;
- la diététicienne, qui évalue l'état nutritionnel du patient ;
- la psychologue, qui évalue l'état psychologique du patient, mais également de l'entourage si le patient est accompagné ;
- l'assistante sociale, qui évalue les conditions de vie, si le patient est entouré et bénéficie d'aides.

A la suite de ces entretiens, les professionnels de santé se réunissent pour faire un bilan. Un compte-rendu est rédigé par l'oncologue, à destination du médecin traitant. Celui-ci reprend toutes les informations rapportées par les différents intervenants, ainsi que leurs propositions.

## **II. Apport du pharmacien hospitalier en oncogériatrie : étude rétrospective**

Les personnes âgées sont souvent polymédiquées. Dans le cas d'une découverte de cancer, l'ordonnance du patient peut être amenée à être allongée, de part la prescription d'un traitement anticancéreux oral, de traitements en prévention des effets secondaires de la chimiothérapie, mais également de soins de support telle qu'une prise en charge nutritionnelle, antalgique, psychologique... Dans ce contexte, afin de prévenir la iatrogénie, il est important qu'un bilan et une réévaluation des traitements du patient soient réalisés. Le pharmacien peut donc avoir toute sa place pour compléter l'évaluation pluridisciplinaire d'oncogériatrie.

### **II.A. Objectif**

Du fait du nombre d'intervenants de professions différentes, l'organisation de ces consultations peut se révéler complexe à mettre en place. L'ajout du pharmacien comme professionnel supplémentaire lors de ces journées ne facilite pas la réalisation. Afin de favoriser l'intégration du pharmacien à l'équipe d'oncogériatrie, il semblait nécessaire de démontrer qu'il avait un véritable rôle à jouer, qu'il apportait un réel bénéfice.

## II.B. Matériels et méthode

Une étude rétrospective a été réalisée sur les dossiers des patients qui avaient fait l'objet d'une évaluation en consultation oncogériatrique de mai 2019 à mars 2020. Pour chacun des patients, nous avons recherché dans le DPI : les antécédents, les traitements habituels, la thérapie anticancéreuse envisagée, les résultats biologiques, le risque de chute, la présence de troubles de l'équilibre ainsi que de troubles cognitifs. Nous avons ensuite analysé les interactions médicamenteuses, identifié les prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée à l'aide des critères STOPP & START, et la charge anticholinergique du traitement.

## II.C. Résultats

17 patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie sur la période étudiée. La moyenne d'âge est de 84 ans, avec un sex-ratio H/F de 0,55. 68 interventions pharmaceutiques auraient pu être proposées au médecin si le pharmacien avait participé aux consultations d'oncogériatrie (3 à 6 interventions par patient, avec une moyenne de 4).

Les interventions sont de 6 types : médicament underuse (21), surveillance biologique à programmer à distance de la consultation (10), médicament misuse (9), médicament overuse (10), monitoring biologique manquant (9), interactions médicamenteuses (9).

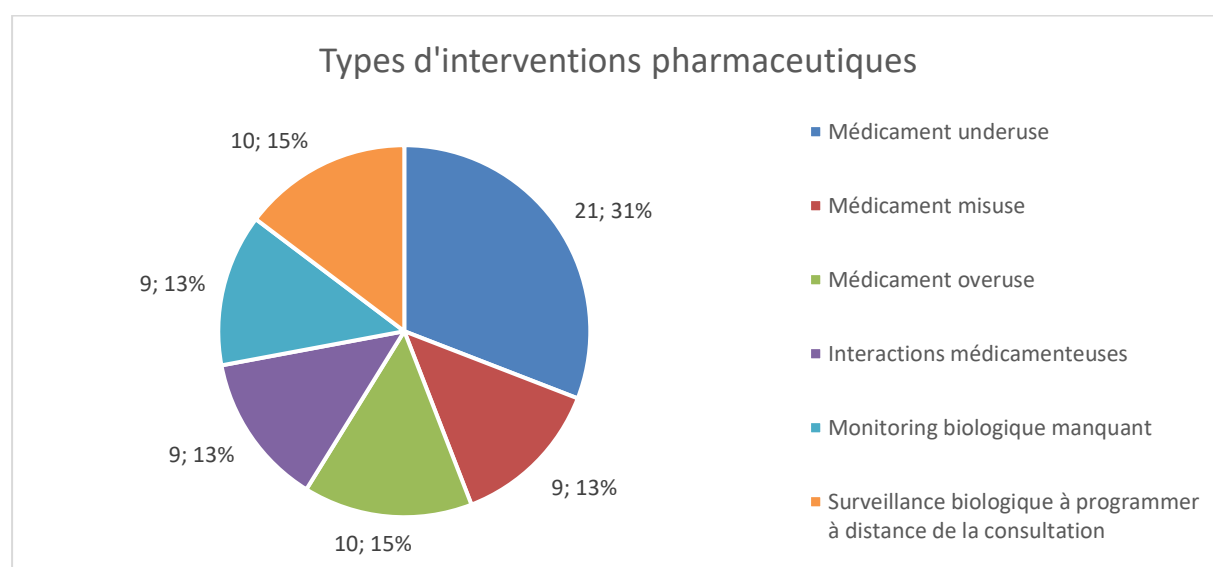


Figure 16 – Etude rétrospective oncogériatrie : types d'interventions pharmaceutiques

Les propositions d'ajouts de traitement concernaient essentiellement la gestion des carences en vitamines (D, B9, B12) et la vaccination antipneumococcique. D'autres

interventions plus ponctuelles concernaient la prévention de la constipation sous opiacés ou la prise en charge antalgique.

Les propositions d'arrêts des traitements portaient sur des médicaments présentant une contre-indication formelle (Hydroxyzine et Citalopram), redondants (plusieurs hypnotiques, pentathérapie anti-hypertensive chez un patient avec des antécédents de chute, redondance de prescription de laxatifs) et des IPP haute dose sans indication.

Les propositions de changement de molécules étaient liées à des interactions médicamenteuses. Par exemple, l'atorvastatine aurait pu être remplacée par la pravastatine lors d'un traitement par palbociclib. En effet, du fait d'une inhibition du CYP 3A4 par ce dernier, une augmentation des concentrations en atorvastatine et par conséquent des effets toxiques peuvent être observés, ce qui n'est pas le cas avec la pravastatine métabolisée par une autre enzyme. Les propositions de changement de molécules étaient également liées à des optimisations chez la personne âgée (médicament misuse) comme le remplacement d'une benzodiazépine de demi-vie longue par une benzodiazépine de demi-vie courte pour limiter le risque de chute.

Les adaptations posologiques proposées concernaient aussi des recommandations chez la personne âgée. Il s'agissait par exemple de diminuer la posologie des benzodiazépines à demi-dose, pour diminuer le risque de confusion, de somnolence et de chute, ou des antalgiques (max 3g/j de paracétamol). Des adaptations du plan de prise auraient pu être suggérées pour limiter les interactions entre une chimiothérapie orale et des anti-acides ou des anti-diarrhéiques. Ces derniers entraînent un risque de diminution de l'absorption.

Concernant les monitorings biologiques manquants, il s'agissait par exemple d'une calcémie chez une personne présentant des antécédents de chute et d'ostéoporose, une hémoglobine glyquée chez un patient sous traitement anti-diabétique, une kaliémie chez un patient insuffisant rénal traité par sartan, furosémide et spironolactone.

Tableau 9 - Etude rétrospective oncogériatrie : interventions pharmaceutiques

Type d'intervention pharmaceutique	Molécule	Nombre	Commentaire
Médicaments « overuse »	IPP	4	Non indiqué
	Laxatif	1	Redondance
	Hydroxyzine	1	Contre-indiqué avec citalopram. Non recommandé chez la personne âgée
	Atrovent	1	Redondance
	Benzodiazépine	1	Redondance
	Antihypertenseur	2	Pentathérapie chez un patient qui chute
Médicaments « underuse »	Vaccination antipneumococcique	9	BPCO, insuffisance rénale, diabète
	Vitamine D	5	Carence
	Calcium	1	Carence
	Laxatif	1	Traitement par opiacés
	Paracétamol	1	Optimisation de la prise en charge antalgique
	Vitamine B12	1	Carence
	Vitamine B9	2	Carence
	IEC	1	Insuffisance coronarienne
Médicaments « misuse »	Benzodiazépine de demi-vie longue	2	Risque de chute
	Métoclopramide	1	Hypotension orthostatique
	Vitamine D	3	Carence en vitamine D malgré traitement
	IPP forte dose	1	Pas d'indication à une posologie haute retrouvée
	Paracétamol	1	Maximum 3g/jour chez la personne âgée
	Benzodiazépine	1	Demi-dose chez la personne âgée
Interactions médicamenteuses	IPP	5	Modification du plan de prise
	Diosmectite	3	Modification du plan de prise
	Atorvastatine	1	Interaction médicamenteuse via CYP3A4
Monitoring biologique	HbA1c	3	Diabète
	Vitamine D	1	Bilan d'évaluation gériatrique
	Calcium	1	Ostéoporose et chutes
	Bilan nutritionnel	1	Bilan d'évaluation gériatrique
	Bilan lipidique	1	Dyslipidémie
	Bilan martial	1	Anémie
	Bilan thyroïdien	1	Patient sous traitement substitutif par hormones thyroïdiennes
Surveillances à programmer	Fonction rénale	2	Traitement néphrotoxique
	Kaliémie	8	Traitement hypokaliémiant, supplémentation par potassium

## **II.D. Discussion**

Pour chacun des dossiers étudiés, des propositions d'adaptation de traitement auraient pu être formulées par le pharmacien. Si certaines interventions peuvent être considérées comme ayant un impact mineur comme par exemple la surveillance de la fonction rénale, une redondance de laxatifs, d'autres peuvent prévenir de manière plus conséquente les événements iatrogéniques : arrêt de la pentathérapie anti-hypertensive chez un patient ayant des antécédents de chute, contre-indication formelle entre deux molécules...

Ce travail présente plusieurs limites, notamment liées au caractère rétrospectif de l'étude. En effet, la liste des traitements n'est pas exhaustive, en particulier en ce qui concerne l'automédication et la phytothérapie. On ignore la présence de potentiels troubles de la déglutition qui pourraient donner lieu à une adaptation galénique ou un changement de molécule. La tolérance du patient vis-à-vis de ses traitements, et l'historique des vaccinations effectuées par le patient ne sont pas toujours connus. Certains éléments ne figuraient pas dans la totalité des dossiers : présence de troubles neurologiques, d'antécédents de chutes. Le compte-rendu médical de la consultation était également absent de certains dossiers. La pertinence des interventions pourrait être améliorée si le pharmacien rencontrait le patient.

Néanmoins, ce travail préliminaire met en évidence le rôle que le pharmacien peut jouer dans les consultations oncogériatriques, dans le but de prévenir la iatrogénie et d'optimiser la prise en charge des patients. Les informations manquantes à l'étude peuvent impacter la prise en charge du patient et pourraient être collectées à l'occasion d'un entretien avec le patient.

## **III. Intégration du pharmacien hospitalier aux consultations**

### **III.A. Elaboration de la fiche de consultation**

Il a été nécessaire d'élaborer une trame permettant le recueil des données. Celle-ci permet au pharmacien de recueillir les données nécessaires à son analyse tout au long du processus. En amont de la consultation, elle est utile pour répertorier les informations déjà disponibles et mettre en évidence les éléments manquants. Durant la consultation, elle sert de fil conducteur au pharmacien. Enfin, après l'entretien, elle permet de synthétiser tous les

renseignements au sein d'un même document qui peut être transmis à d'autres professionnels de santé, et sert de support pour le bilan avec l'équipe d'oncogériatrie.

Tous les éléments qui semblaient nécessaires à l'évaluation oncogériatrique par le pharmacien ont été listés. La fiche de recueil utilisée pour les primo-prescriptions de chimiothérapies orales a servi de base de travail, et les éléments de gériatrie manquants y ont été ajoutés. Puis, afin que le document soit le plus exhaustif possible, des fiches de recueil rédigées et utilisées par d'autres établissements ont été comparées avec notre support de travail. Des documents émanant de centres réalisant déjà ce type de consultation sont disponibles sur le site de la HAS : « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie ». La version finale du document est disponible en annexe 6.

Elle est structurée en 10 sous-parties. La première partie concerne les informations générales sur le patient : son identité, date de naissance, son poids, l'état de sa fonction rénale et de sa fonction hépatique.

La seconde partie regroupe les coordonnées des différents professionnels de santé prenant en charge le patient, en ville comme à l'hôpital.

Puis, on retrouve les informations concernant la pathologie cancéreuse du patient : le type de cancer, le type de traitement envisagé par la RCP, et le nom de la molécule le cas échéant.

La quatrième partie permet de lister les antécédents du patient, ses allergies et intolérances.

Ensuite vient le BMO, avec si nécessaire, un commentaire pour chaque ligne de traitement concernant des difficultés à avaler le médicament, des problèmes de tolérance, d'observance, ou des surveillances biologiques. Il est divisé en 3 parties : les prescriptions du médecin traitant, les prescriptions des spécialistes et l'automédication.

La sixième partie concerne l'analyse pharmaceutique : elle comporte l'analyse des interactions médicamenteuses, mais aussi avec la nourriture ou la phytothérapie, et la recherche d'effecteurs enzymatiques puissants. Une révision des prescriptions est réalisée : indications non traitées et traitements non indiqués. Il s'agit aussi de vérifier que la charge anticholinergique n'est pas trop importante, pour cela, diverses échelles existent. Celle qui a



été retenue pour nos consultations est l'Anticholinergic Drug Scale. On y retrouve également des informations concernant la vaccination : notamment le vaccin antigrippal et le vaccin antipneumococcique. Enfin, la consommation ou non de pamplemousse est notée afin de compléter l'analyse d'interactions médicamenteuses.

La septième partie permet une évaluation de l'autonomie du patient vis-à-vis de ses traitements : gestion du traitement par le patient ou par un tiers, utilisation d'un pilulier ou non. Des facteurs pouvant altérer involontairement l'observance du traitement sont également recherchés : troubles de la déglutition, troubles cognitifs, présence de tremblements. En fonction des réponses, le pharmacien peut effectuer un travail sur la galénique, afin de trouver la forme et les molécules les plus adaptées.

Puis, le pharmacien réalise une évaluation de l'observance, *via* un questionnaire permettant de calculer le score de Girerd. Cette échelle a été choisie car elle est facile d'utilisation, et rapide à mettre en œuvre pendant la consultation (seulement 6 questions). De plus, elle tient compte à la fois d'une non-observance volontaire (liée à des effets indésirables par exemple) et involontaire (défaut de mémoire). Enfin, elle se base sur les prises manquées, mais également sur les retards à la prise, or la plupart des chimiothérapies orales nécessitent de prendre le traitement à heure fixe. Le principal inconvénient de ce score est l'échelle de temps utilisée : le jour-même, qui peut entraîner une sur-estimation de l'observance. Il peut être judicieux d'élargir la question à une semaine ou un mois, s'il y a un doute sur l'observance. Néanmoins, l'observance du patient à plus long terme peut également être rapportée par le pharmacien d'officine.

La neuvième partie permet de détecter la présence de fragilités : antécédents de chutes, test d'hypotension orthostatique positif, d'une dénutrition, pouvant avoir un impact sur les prescriptions.

Enfin, la dernière partie est une synthèse de la consultation pharmaceutique. Le pharmacien y rédige ses conclusions quant à l'autonomie du patient, son observance, ses facteurs de risque, et y fait ses propositions d'optimisation thérapeutique.

### **III.B. Initiation des consultations pharmaceutiques**

En juillet 2020, le pharmacien a intégré les consultations d'oncogériatrie.

La majorité du travail a lieu en amont de la consultation. Il s'agit de récupérer les antécédents du patient, les résultats biologiques afin d'évaluer la fonction rénale et hépatique, les comptes-rendus de RCP, de vérifier la présence d'allergie, et de réaliser un bilan médicamenteux optimisé. Pour cela, le pharmacien s'appuie sur le DPI, et les informations transmises par son confrère en ville. Comme pour les consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale, l'appel au pharmacien d'officine est indispensable pour amorcer le lien ville-hôpital, et le transfert d'informations réciproques. Le pharmacien hospitalier informe l'officinal de la prise en charge en cours, des thérapeutiques envisagées, et en échange, l'officinal lui apporte les informations nécessaires pour sa consultation tels que les traitements en cours, la dispensation de phytothérapie ou compléments alimentaires, des problèmes d'observance, de tolérance...

Une fois qu'il dispose des informations nécessaires, il peut commencer son analyse avec une démarche gériatrique. Il vérifie les interactions médicamenteuses entre toutes les prescriptions du patient, phytothérapie et compléments alimentaires inclus, s'il dispose de ces informations. Ensuite, le pharmacien va détecter les prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée. Pour cela, il vérifie la concordance entre les pathologies actives du patient, et les traitements prescrits : existe-t-il des indications non traitées ? Y a-t-il des traitements en cours qui ne sont plus ou pas indiqués ? Il évalue également la charge anticholinergique du traitement. Il a à sa disposition les différents outils décrits précédemment : critères STOPP & START, la liste de Laroche, le guide PAPA, etc.

Le jour de la consultation, le pharmacien récupère auprès de l'IDE les constantes mesurées (tension artérielle, poids), le résultat du test d'hypotension orthostatique, la présence ou non d'antécédents de chutes, et auprès de la diététicienne la présence d'une dénutrition. Lorsque les résultats du bilan biologique du jour sont disponibles, il vérifie la fonction rénale, la fonction hépatique, et s'assure qu'il n'existe pas de carence à supplémer (critère START) ou d'anomalies biologiques.

La consultation avec le patient dure en moyenne 20 minutes, à condition que le pharmacien ait déjà récolté une quantité suffisante d'informations en amont. Après s'être présenté au patient, le pharmacien explique le déroulé et le but de l'entretien. Il commence par vérifier qu'il a bien connaissance de tous les professionnels de santé qui prennent en

charge le patient (médecin traitant, spécialistes, pharmacien d'officine, IDE), ainsi que les aidants pour la prise du traitement le cas échéant.

Si le DPI n'est pas complet, il peut profiter de cet entretien pour faire un point sur les antécédents et les allergies du patient.

Il complète le bilan médicamenteux optimisé avec le patient (médicaments prescrits par le médecin traitant, par les différents spécialistes, automédication, phytothérapie, compléments alimentaires, pris de manière systématique et occasionnelle). Il vérifie la concordance entre la prescription médicale, et la prise réelle des traitements, pour ajuster son BMO si besoin. Cette étape permet d'évaluer les connaissances du patient quant à son traitement, et pour chaque molécule de vérifier la tolérance et de mettre en évidence des difficultés pour la prise du traitement (tremblements empêchant de déblister un comprimé, troubles de la déglutition...). Si besoin, le pharmacien reprecise les indications et modalités de prises des différents médicaments, les principaux effets indésirables et les mesures de prévention adéquates. Il pourra proposer à l'oncologue et au médecin traitant des alternatives galéniques, ou des changements de traitement en cas de mauvaise tolérance.

Il évalue l'autonomie du patient : gestion du traitement par le patient ou par un tiers, utilisation d'un pilulier ou non, ainsi que son observance, *via* une échelle : le score de Girerd.

Le pharmacien interroge également le patient sur ses habitudes alimentaires qui pourraient interférer avec les traitements (exemple : pamplemousse), ce qui lui permet d'affiner son analyse pharmaceutique, en prenant en compte les interactions « drug-food ».

Il s'intéresse aux vaccinations effectuées par le patient : vaccination antigrippale et antipneumococcique. En effet, le patient peut devenir immunodéprimé si une chimiothérapie était mise en place par exemple, et selon ces antécédents, certains vaccins peuvent devenir indiqués (« critères START »).

Une fois l'entretien terminé, le pharmacien ajuste son analyse en fonction des informations récoltées auprès du patient et des autres professionnels.

Lors du staff pluridisciplinaire, il fait une synthèse aux autres professionnels : il rapporte les potentielles difficultés du patient vis-à-vis de son traitement actuel et il propose au médecin des solutions, il met en évidence les médicaments pouvant interagir avec la

thérapie proposée si elle est définie, fait un point sur l'autonomie du patient et son observance, et propose des optimisations du traitement.

Si l'oncologue est d'accord avec les propositions du pharmacien, il les intègre dans son compte-rendu qu'il adresse au médecin traitant.

Le pharmacien insère la fiche de consultation d'oncogériatrie dans le DPI, et trace la consultation dans un tableau de bord Excel®.

### III.C. Résultats

4 patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogériatrie de juillet 2020 à juin 2021. Il s'agissait exclusivement d'hommes, avec une moyenne d'âge de 89 ans [82 ; 93 ans]. En moyenne, leur traitement habituel comportait 10 lignes de traitement. 2,75 interventions pharmaceutiques ont été effectuées par patient [2 ; 4]. La préparation de la consultation en amont nécessitait 41,25 min, l'entretien en lui-même durait en moyenne 18,75 min.

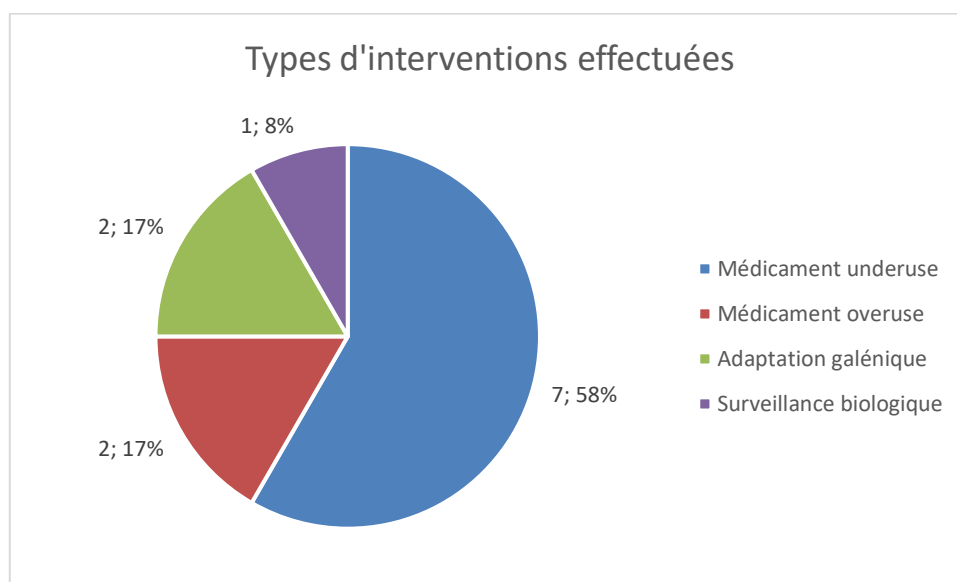


Figure 17 – Oncogériatrie : types d'interventions pharmaceutiques effectuées

Les médicaments « overuse » étaient notamment liés à une redondance de classe. Le traitement n'étant pas suffisamment efficace, un switch vers une molécule d'une autre classe pharmacologique a été proposé. Il pouvait également s'agir d'un traitement dont l'indication était à réévaluer, car peut-être moins pertinente chez un patient âgé.

Parmi les médicaments « underuse », certaines avaient été oubliés sur l'ordonnance de sortie d'hospitalisation d'un patient. Ils concernaient des traitements liés aux carences

(vitamine D), et un traitement hypouricémiant. Les autres concernaient des suppléments de carences (fer, acide folique) ou des vaccins (vaccination antipneumococcique chez un patient BPCO)

Des adaptations galéniques ont été proposées pour un patient présentant des troubles de la déglutition : passage du comprimé à la solution buvable pour le traitement par lévétiracétam, ouverture des gélules de Diffu K® ou prescription de sirop de potassium.

En plus de ces interventions pharmaceutiques, d'autres conseils ont été prodigués quant à l'écrasement ou non des comprimés mal déglutis par le patient, à un problème clinique rapporté par ce dernier, telle que la constipation.

**Tableau 10 - Synthèse des interventions effectuées lors des consultations d'oncogériatrie**

Type d'intervention	Molécule	Nombre	Commentaire
Médicament overuse	Tamsulosine	1	Redondance
	Atorvastatine	1	Indication à réévaluer
Médicament underuse	Fer	2	Carence
	Acide folique	1	Carence (limite basse)
	Allopurinol	1	Omission à la sortie d'hospitalisation
	Vitamine D	1	Omission à la sortie d'hospitalisation
	Vaccination antipneumococcique	2	BPCO
Adaptation galénique	Lévétiracétam	1	Troubles de la déglutition
	Potassium chlorure	1	Troubles de la déglutition
Surveillance biologique	Acide urique	1	Traitement par allopurinol interrompu

### III.D. Discussion

Très peu de patients ont été recrutés sur la période d'étude. Cela s'explique en partie par un manque de temps disponible de la part de l'oncologue pour réaliser ces consultations, mais également une difficulté à rassembler les différents intervenants le même jour. L'activité de cancérologie en HDJ est en augmentation constante depuis deux ans (+40%), les équipes font donc face à une charge accrue de travail, ce qui peut être un frein au développement des consultations. Un autre facteur est lié à l'organisation de l'évaluation oncogériatrique au sein de l'établissement. En effet, l'évaluation gériatrique du patient est réalisée par son oncologue, à la différence d'autres centres où l'oncologue demande une évaluation à ses confrères gériatres. Il connaît donc déjà ses patients, et peut réaliser une évaluation gériatrique informelle lors de ses consultations, sans organiser de journée spécifique pluridisciplinaire.

L'entretien avec le patient, à la différence de l'étude rétrospective, a permis de mettre en évidence des troubles de déglutition et de proposer des adaptations galéniques ou de prodiguer des conseils au patient quant aux modalités de prise de ses traitements.

L'un des patients sortait d'hospitalisation, les interventions effectuées étaient différentes de celles effectuées habituellement : la plupart des examens biologiques, des bilans des carences avaient déjà été effectués, en revanche, des traitements avaient été suspendus à l'entrée et omis sur l'ordonnance de sortie.

Il y a eu moins d'interventions effectuées par patient, cela peut s'expliquer par le très faible échantillon, et les informations plus exhaustives dont le pharmacien disposait.

### **III.E. Perspectives**

Actuellement, les patients vus dans la cadre de la consultation oncogériatrique ne disposent pas d'un suivi particulier d'un point de vue pharmaceutique. Dans le cas où une chimiothérapie par voie orale est mise en place, le patient est revu dans le cadre des consultations PPCO, mais le délai entre les deux consultations est relativement faible, il y a peu d'évolution et le traitement n'a pas encore débuté. S'il n'y pas de chimiothérapie orale, le patient n'est pas revu par le pharmacien. Or, quel que soit le traitement envisagé, l'évolution de la maladie et les effets indésirables des traitements peuvent amener à modifier l'état de santé du patient et ses prescriptions. C'est pourquoi une réévaluation, avec une actualisation du BMO et une révision des prescriptions à distance pourrait être pertinent. Une consultation de suivi pluriprofessionnelle avec un gériatre, mais également la diététicienne et la psychologue permettrait une réévaluation complète des mesures mises en place lors du premier entretien.

Comme pour les consultations de PPCO, cette démarche nécessiterait de disposer de temps et de ressources humaines, aussi bien au niveau pharmaceutique que médical. Néanmoins, la file active de patients d'oncogériatrie étant beaucoup moins importante, il pourrait être plus facile d'effectuer le suivi pour ces patients. La première évaluation est réalisée par l'oncologue ayant une capacité en gériatrie, mais une réévaluation par un autre gériatre de l'établissement pourrait également être envisagée.

### **III.F. Conclusion**

En conclusion, l'oncogériatrie est une activité pluriprofessionnelle permettant une prise en charge globale de la personne âgée. Le pharmacien a une plus-value à apporter lors de ces consultations : il permet de faire un recueil exhaustif des traitements pris par le patient grâce au BMO, de détecter des interactions médicamenteuses, d'effectuer une revue de pertinence et d'optimiser la prise en charge. Ce travail est d'autant plus efficient s'il est effectué en collaboration avec les autres professionnels de santé, à l'hôpital comme en ville. A l'hôpital, le pharmacien dispose de toutes les informations nécessaires grâce aux consultations effectuées par ses collègues (risque de chute identifié par un test réalisé par l'IDE, antécédent médical exploré par le médecin, dénutrition identifiée par la diététicienne...), et il transmet sa synthèse et ses propositions d'optimisation thérapeutique au reste de l'équipe. La consultation d'oncogériatrie permet également de créer du lien entre la ville et l'hôpital, avec un partage d'information entre les pharmaciens officinaux et hospitaliers. Néanmoins, il s'agit d'une activité chronophage et mobilisant de nombreux professionnels, ce qui complique sa mise en place.

## Conclusion

Les patients atteints de cancer bénéficient d'un parcours de soins spécifique, en lien avec l'organisation des soins en oncologie, leur pathologie et les traitements associés. Il est caractérisé par une alternance entre la ville et l'hôpital avec de nombreux intervenants, des prises en charges protocolisées, pouvant comporter plusieurs lignes de traitement ou associer plusieurs stratégies thérapeutiques.

Avec le développement des thérapies orales, de plus en plus de patients peuvent bénéficier d'un traitement à domicile, ce qui améliore leur qualité de vie. Néanmoins, ces molécules sont des chimiothérapies pouvant entraîner des effets indésirables aussi importants que les traitements intraveineux, et ne doivent pas être banalisées. Les activités de pharmacie cliniques mises en place ont pour but d'accompagner le patient et de sécuriser sa prise en charge.

L'activité de consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale fait maintenant partie des pratiques habituelles du service d'hôpital de jour d'oncologie du Centre Hospitalier Avranches-Granville. Un travail supplémentaire est à réaliser concernant le champ d'application de ces consultations, qui pourraient être ouvertes à l'hormonothérapie et aux immunomodulateurs « -imid ». Enfin, un des futurs objectifs est l'organisation d'un suivi des patients, suivant différentes modalités. On peut envisager des consultations de suivi, le développement d'outils connectés en télémédecine, permettant une télésurveillance, ou encore des appels téléphoniques.

Cette activité a permis d'amorcer le développement du lien ville-hôpital et une coordination entre les pharmaciens hospitaliers et officinaux. Notre enquête auprès de ces derniers a mis en évidence d'une part un besoin de formation, et d'autre part la nécessité de renforcer la communication entre les deux secteurs. La signature de l'avenant 21 devrait permettre la mise à disposition d'outils pour les pharmaciens officinaux, permettant ainsi une dispensation médicamenteuse optimisée et un meilleur suivi ambulatoire.

Concernant l'oncogériatrie, des études ont démontré l'intérêt du pharmacien clinicien dans cette activité. L'étude rétrospective menée au sein de notre établissement semble également aller dans ce sens. Néanmoins, bien que les différents intervenants soient volontaires pour s'impliquer dans cette démarche, sa mise en œuvre est difficile, car



chronophage. Le très faible recrutement de patient ces derniers mois ne doit pas faire stopper cette activité bénéfique pour les patients qui peuvent en disposer. L'intégration du pharmacien à cette activité nous a permis de démontrer notre volonté à nous impliquer dans la prise en charge du patient, et sera bénéfique pour des projets ultérieurs. Un travail supplémentaire pourrait être proposé à distance de cette évaluation, avec une revue de médication réalisée avec un gériatre, en particulier si des traitements ont été mis en place suite à l'évaluation oncogériatrique.

D'autres activités pourraient voir le jour au sein de notre établissement, comme la conciliation des traitements médicamenteux en oncologie. Les principaux freins au déploiement de ces activités sont les ressources humaines nécessaires, tant sur le plan médical que pharmaceutique, ainsi que leur valorisation.

## Bibliographie

1. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides. [Internet]. Santé Publique France; 2019 juill. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
3. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres [Internet]. 2019 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
4. Wolf-Thal C. La pharmacie clinique : état des lieux et perspectives d'une discipline en développement. Cah Ordre Natl Pharm. déc 2018;(13).
5. Instruction n°DGOS/PF2/2016-49 du 19 février 2016 relative à l'appel à projet de mise en oeuvre de la pharmacie clinique en Etablissement de santé [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste\\_20160003\\_0000\\_0072.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0072.pdf)
6. Jean-Louis Cazin. Innovations thérapeutiques : la place de la pharmacie clinique en oncologie. Innov Thérapeutiques En Oncol. 1 sept 2015;1(1):45-8.
7. 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. Pharm Hosp Clin. 1 mars 2019;54(1):56-63.
8. OMÉDIT. Guide méthodologique d'accompagnement à l'annexe du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) relative au volet obligatoire nommé « Rapport d'Etape Annuel 2021 » [Internet]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24172/guide-methodologique-caques-volet-obligatoire-v2021-vdef.pdf>
9. Dufay E, Morice S, Dony A, Baum T, Doerper S, Rauss A, et al. The clinical impact of medication reconciliation on admission to a French hospital: a prospective observational study. Eur J Hosp Pharm. juill 2016;23(4):207-12.
10. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med. 28 févr 2005;165(4):424-9.
11. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA, Diedrichsen EK, et al. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. J Gen Intern Med. sept 2008;23(9):1414-22.

12. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med.* mai 2010;25(5):441-7.
13. Weingart SN, Cleary A, Seger A, Eng TK, Saadeh M, Gross A, et al. Medication reconciliation in ambulatory oncology. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* déc 2007;33(12):750-7.
14. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and the Total Cost of Care in United States Hospitals. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2000;20(6):609-21.
15. Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Adverse Drug Reactions in United States Hospitals. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(6):735-47.
16. Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Hospital Mortality Rates. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2007;27(4):481-93.
17. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Recommandations SFPO - Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique (Edition N°2). juill 2019;19.
18. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>
19. Perez T, Montaleytang M, Boisseranc C, De Crozals F, Darbon F, Gérardin E, et al. Retour d'expérience en pharmacie clinique oncologique. *Ann Pharm Fr.* janv 2020;78(1):70-5.
20. Observance des traitements médicamenteux en France [Internet]. Académie nationale de Pharmacie; 2015 déc [cité 19 oct 2020] p. 65. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_l\\_observance\\_medicamenteuse\\_VF\\_CORR\\_DGS\\_2016.02.09.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf)
21. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol.* déc 2015;80(6):1289-302.
22. Bertrand B, de Grasse C, Chevrier R, Perrin CJ, Maillan G, de Limoges C, et al. Recommandations S.F.P.O. sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie [Internet]. 2017 [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-SFPO-Consultations-Pharmaceutiques-V1-1.pdf>
23. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes - Ref : ETATDEVANTIKOR17 [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>

24. OMÉDIT Normandie. Primo-prescription de chimiothérapie orale : recommandations régionales [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.omedit-normandie.fr/media-files/12863/primo-prescriptions-de-chimiotherapie-orale-recommandations-regionales\\_.pdf](https://www.omedit-normandie.fr/media-files/12863/primo-prescriptions-de-chimiotherapie-orale-recommandations-regionales_.pdf)
25. THECITOX [Internet]. OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/lien-ville-hopital/thecitox/>
26. Fiches de bon usage des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,3124,3454.html>
27. Homepage [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
28. Prévention, suivi et gestion des effets indésirables - Médicaments [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>
29. Leblond V, Salles G. L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie [Internet]. 2016 nov [cité 16 mars 2021]. (Livre blanc). Disponible sur: [https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2017/06/Livre\\_Blanc\\_Hemopathies\\_malignes\\_-\\_Version\\_Numerique\\_Nov\\_16.pdf](https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2017/06/Livre_Blanc_Hemopathies_malignes_-_Version_Numerique_Nov_16.pdf)
30. MIG P12 : Primo-Prescription de Chimiothérapie Orale [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos\\_p12\\_fiche\\_mig\\_ppco.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_p12_fiche_mig_ppco.pdf)
31. DGOS. Expérimenter et innover pour mieux soigner [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article-51>
32. Bilan du dispositif de l'Article 51 de la LFSS 2018, deux ans et demi après son lancement opérationnel - Dossier de presse du 14 janvier 2021 [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/2021-01-14-dp-bilan-dispositif-article-51-lfss-2018.pdf>
33. DGOS. Expérimentations en cours [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article/experimentations-en-cours>
34. PMSA - Programmes complets [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_656210/fr/pmsa-programmes-complets](https://www.has-sante.fr/jcms/c_656210/fr/pmsa-programmes-complets)

35. Corcoran null. Polypharmacy in the Older Patient With Cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* oct 1997;4(5):419-28.
36. Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, Grendys E, Cavanaugh D, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer.* 15 févr 2003;97(4):1107-14.
37. Montroni I, Ugolini G, Saur NM, Spinelli A, Rostoft S, Millan M, et al. Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. *Eur J Surg Oncol.* nov 2018;44(11):1685-702.
38. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer.* juill 2019;116:116-36.
39. Questionnaire G8 [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://espacecancer.sante-ra.fr/questionnaire-g8/>
40. Évaluation gériatrique en cancérologie [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/page/evaluation-geriatrique-en-cancerologie>
41. Les unités de coordination et antennes d'oncogériatrie - Oncogériatrie [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Les-unites-de-coordination-et-antennes-d-oncogeriatrie>
42. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
43. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
44. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - 1619 [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
45. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Epidemiologie>
46. La prise en charge des populations spécifiques [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-prise-en-charge-des-populations-specifiques>
47. Vieillesse et santé [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

48. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
49. Lechat P, Bergmann JF, Hanon O, Beauvais F, Pol S, Cavagna F, et al. Étude IPOP : analyse qualitative et quantitative sur le risque iatrogénique chez les sujets âgés en France, en médecine de ville. MISE AU POINT. :7.
50. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013;57.
51. Choukroun C, Leguelinel-Blache G, Roux-Marson C, Jamet C, Martin-Allier A, Kinowski J-M, et al. Impact of a pharmacist and geriatrician medication review on drug-related problems in older outpatients with cancer. J Geriatr Oncol. janv 2021;12(1):57-63.
52. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. J Am Geriatr Soc. avr 2019;67(4):674-94.
53. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. 1 août 2007;63(8):725-31.
54. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 déc 2015;15(90):323-36.
55. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. J Clin Epidemiol. 1 août 1994;47(8):891-6.
56. Hanon O, Jeandel C. Guide PAPA. Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées. Frison-Roche.
57. OMÉDIT. Liste préférentielle de médicaments adaptés au sujet âgé [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://adobeindd.com/view/publications/376e02d0-c94a-4795-bc6b-75191ab35c34/1/publication-web-resources/pdf/livret-ref-ehpad\\_omedit.pdf](https://adobeindd.com/view/publications/376e02d0-c94a-4795-bc6b-75191ab35c34/1/publication-web-resources/pdf/livret-ref-ehpad_omedit.pdf)
58. Haute Autorité de Santé. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. 2018 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide\\_conciliation\\_des\\_traitements\\_medicamenteux\\_en\\_etablissement\\_de\\_s\\_ante.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_s_ante.pdf)
59. Haute Autorité de Santé. La conciliation des traitements médicamenteux en oncologie, complément au guide « Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé » [Internet]. 2019 [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/guide\\_conciliation\\_des\\_traitements\\_medicamenteux\\_en\\_cancerologie.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_cancerologie.pdf)

60. Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation. *Obésité*. juin 2007;4(1):39-43.
61. McHorney CA, Victor Spain C, Alexander CM, Simmons J. Validity of the adherence estimator in the prediction of 9-month persistence with medications prescribed for chronic diseases: A prospective analysis of data from pharmacy claims. *Clin Ther*. nov 2009;31(11):2584-607.
62. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. févr 2014;36(1):55-69.
63. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin*. mars 2010;26(3):683-705.
64. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to Therapy With Oral Antineoplastic Agents. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 mai 2002;94(9):652-61.
65. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol*. mars 2014;38(1):55-62.
66. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. juin 1999;37(2):113-24.
67. Spoelstra S, Rittenberg C. Assessment and Measurement of Medication Adherence: Oral Agents for Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 1 juin 2015;19(3):47-52.
68. Sidorkiewicz S, Tran V-T, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open*. mai 2016;6(5):e010510.
69. Garfield S, Eliasson L, Clifford S, Willson A, Barber N. Developing the Diagnostic Adherence to Medication Scale (the DAMS) for use in clinical practice. *BMC Health Serv Res*. 8 oct 2012;12:350.
70. Alhomoud F, Alhomoud F, Millar I. How effectively are your patients taking their medicines? A critical review of the Strathclyde Compliance Risk Assessment Tool in relation to the 'MMAS' and 'MARS': Effectiveness of patient medicine intake. *J Eval Clin Pract*. juin 2016;22(3):411-20.
71. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
72. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 15 août 2006;145(4):247-54.
73. Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, Perazella MA, Jhaveri KD. How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer*. juin 2020;132:141-9.

74. Haute Autorité de Santé. Fiche de Bon Usage des Technologies de Santé - Diagnostic de l'insuffisance rénale [Internet]. 2012 [cité 12 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatinemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_buts.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatinemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf)
75. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* janv 2013;3(1):150.
76. Accueil [Internet]. SiteGPR. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
77. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet Oncol.* avr 2019;20(4):e200-7.
78. Buyse S, Paugamburtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation.* nov 2007;16(7-8):576-86.
79. Palmieri C, Macpherson IR. A review of the evidence base for utilizing Child-Pugh criteria for guiding dosing of anticancer drugs in patients with cancer and liver impairment. *ESMO Open.* juin 2021;6(3):100162.
80. Palmieri C, Macpherson I. Use of the Child-Pugh score in anticancer drug dosing decision making: proceed with caution. *Lancet Oncol.* juin 2019;20(6):e289.
81. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines - Ref : RECO5FU2018 [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Recherche-de-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-en-vue-de-prevenir-certaines-toxicites-severes-survenant-sous-traitement-comportant-des-fluoropyrimidines>
82. Actualité - Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - ANSM [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-dpd-avant-tout-traitement>
83. Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chimiotherapies-a-base-de-5-FU-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-DPD-avant-tout-traitement-Point-d-Information>
84. 5-FU et déficit en DPD : l'EMA poursuit le travail initié en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].



[cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/5-FU-et-deficit-en-DPD-l-EMA-poursuit-le-travail-initie-en-France-Point-d-Information>

85. Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prevention-des-effets-indesirables-graves-lies-a-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-lors-de-traitement-par-fluoropyrimidines-5-fluorouracile-et-capecitabine-Point-d-Information>
86. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
87. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.* 1 janv 2006;34(Database issue):D668-672.
88. Bedeau L, Piquandet J. Observatoire sociétal du médicament. TNS-Sofres pour Les entreprises du médicament, LEEM. 2011 mai.
89. Correard F, Blanc-Légier F, Deldicque A, Koessler N, Madelaine I, Petit-Jean E, et al. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer [Internet]. 2020 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://sfpo.com/wp-content/uploads/2020/02/Plantes-et-compléments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-V1.pdf>
90. Thériaque [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_phyto.php](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php)
91. Integrative Medicine: Search About Herbs | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
92. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires>
93. Feinberg M. The Problems of Anticholinergic Adverse Effects in Older Patients: *Drugs Aging.* 1993;3(4):335-48.
94. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* déc 2006;46(12):1481-6.
95. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 25 févr 2006;332(7539):455-9.

96. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* déc 2008;56(12):2203-10.
97. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* juin 2008;4(3):311-20.
98. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2010;81(2):160-5.
99. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(3):173-8.
100. Brown AS, Brummel-Smith K, Burgess L, D'Agostino RB, Goldschmidt JW, Halter JB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-making. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(4):342-7.
101. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2005;55(3):241-52.
102. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA.* 20 juin 2001;285(23):2987-94.
103. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RJ, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA.* 15 avr 1998;279(15):1187-93.
104. Desai MM, Bogardus ST, Williams CS, Vitagliano G, Inouye SK. Development and validation of a risk-adjustment index for older patients: the high-risk diagnoses for the elderly scale. *J Am Geriatr Soc.* mars 2002;50(3):474-81.
105. de Chevigny A, Chatron C, Morvillez L, Prevost V, Chédru-Legros V. Validation d'un guide d'entretien pour le suivi des patients traités par chimiothérapie orale. *Actual Pharm.* 1 sept 2018;57(578):42-7.
106. Avis relatif à l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie - Légifrance [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042376946>

## Annexes

### Annexe 1 : Morisky 8 item medication adherence scale (MMAS)

<p><b>You indicated that you are taking medication for your (identify health concern, such as “high blood pressure”). Individuals have identified several issues regarding their medication-taking behavior and we are interested in your experiences. There is no right or wrong answer. Please answer each question based on your personal experience with your [health concern] medication.</b></p>		
<p><b>(Please cross the given answer)</b></p>		
	<b>No=0</b>	<b>Yes=1</b>
1. Do you sometimes forget to take your [health concern] medication? (unintentional)		
2. People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your [health concern] medication? (intentional)		
3. Have you ever cut back or stopped taking your [health concern] medication without telling your doctor, because you felt worse when you took it? (intentional)		
4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your [health concern] medication? (unintentional)		
5. Did you take your [health concern] medicine yesterday? (unintentional)		
6. When you feel like your [health concern] is under control, do you sometimes stop taking your medicine? (intentional)		
7. Taking medication everyday is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your [health concern] treatment plan? (intentional)		

8. How often do you have difficulty remembering to take all your medications?

**(Please cross the given answer)**

Never/Rarely.....**0**  
 Once in a while.....**1**  
 Sometimes.....**2**  
 Usually.....**3**  
 All the time.....**4**

## Annexe 2 : Protocole du Centre Hospitalier Avranches-Granville concernant la prescription et dispensation de fluoropyrimidine


**Prescription et dispensation de 5-fluorouracile et de capecitabine (Xeloda®)**  
 CHAG | CIR-MED/MO/042 | 04/10/2019, version n°1  
 Service émetteur : Pharmacie - URC | p. 1 sur 1

### I OBJET

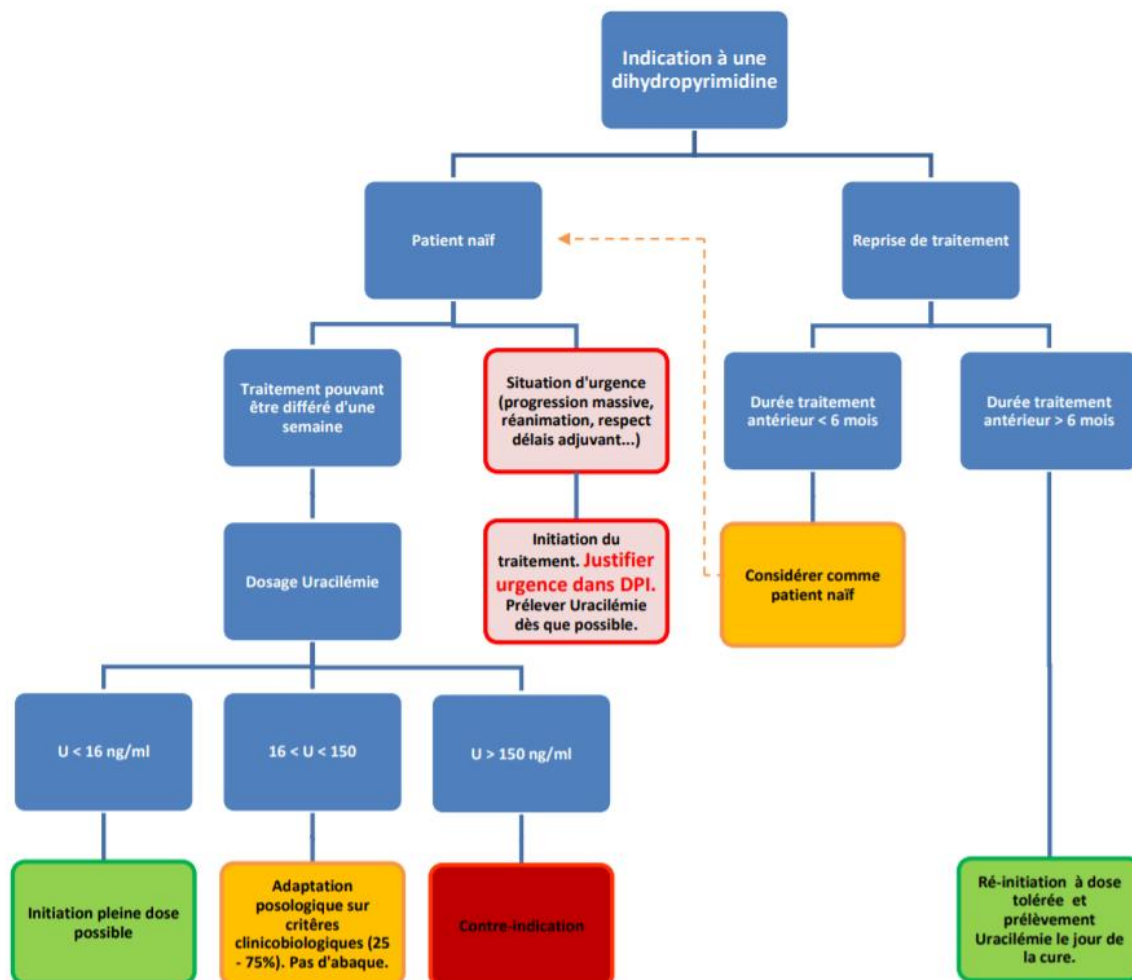
Formaliser les règles de prescription et de dispensation de préparations ou de spécialités à base fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capecitabine).

### II DOMAINE D'APPLICATION

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est une enzyme assurant la détoxification des médicaments à base de fluoropyrimidines.

Suite à la survenue de plusieurs cas d'intoxication chez des patients déficitaires, l'ANSM a modifié les règles de prescription et de délivrance des préparations à base de fluoropyrimidines (5FU et Capecitabine). Une évaluation de l'activité de la DPD par le dosage de l'uracilémie est obligatoire avant mise sous traitement. Afin que le résultat soit exploitable, [les conditions pré-analytiques du prélèvement doivent être respectées](#). Une fiche d'information patient est disponible en annexe.

### III DESCRIPTION DE L'ACTIVITE



# Annexe 3 : Fiche d'information sur les thérapies orale de l'OMÉDIT Normandie, exemple du palbociclib.

**Palbociclib IBRANCE®**

Fiche Patient  
 V2, Juin 2021

---

**QU'EST-CE QUE IBRANCE® PALBOCICLIB ?**

- Anticancéreux utilisé dans le traitement de certains types de cancer du sein
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou oncologie médicale
- Disponible en pharmacie de ville sur présentation de votre ordonnance

Trois présentations sont disponibles sous la forme de boîte de 21 gélules :

- **dosées à 75 mg**, composée d'un corps orange clair et d'une tête orange clair, avec les inscriptions « PBC 75 » et « Pfizer »
- **dosées à 100 mg**, composée d'un corps orange clair et d'une tête carneli, avec les inscriptions « PBC 100 » et « Pfizer »
- **dosées à 125 mg**, composée d'un corps carneli et d'une tête carneli, avec les inscriptions « PBC 125 » et « Pfizer »

Conservez à température ne dépassant pas 25°C, hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne sortez pas les gélules des blisters pour les mettre dans un pilulier.

Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules et des blisters. Pour diminuer le risque d'exposition, il est nécessaire de porter des gants de chimiothérapie jetables.

Ne jetez pas les conditionnements entamés, merci de les rapporter à votre pharmacien.

**COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?**

A remplir avec l'aide d'un professionnel de santé\*\*

Renseigné avec \_\_\_\_\_

Selon l'ordonnance du \_\_\_\_\_

<b>Dose par jour</b>	..... mg	=	..... gélule(s)
<b>Quand ?</b>	..... h.....	UNE prise par jour à heure fixe au cours d'un repas pendant 21 jours suivi d'une période de 7 jours sans traitement	
<b>Comment ?</b>	Avaler les gélule(s) entière(s), avec de l'eau, l'une à la suite de l'autre, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas mâcher, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.		

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?**

- En cas d'**oubli**, ne prenez pas la dose manquante. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*\*.
- En cas de **vomissement**, ne prenez pas de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi\*\*.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION**

Vérifiez avec votre médecin et votre pharmacien que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments et plantes, dont **gambousses** et **milpeperus**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Des interactions peuvent influencer l'efficacité de votre traitement ou la survenue d'effets indésirables. **Attention si intolérance au lactose !**

Vous et votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 semaines ou 14 semaines après la fin de celui-ci pour les femmes et les hommes respectivement.

- Interrompre l'allaitement pendant toute la durée du traitement.

La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement par palbociclib.

**QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?**

Vous pouvez vous aider du **carnet de suivi\*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.

N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.

\*\* Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

**Corner de suivi disponible sur les sites [www.conseilregional.fr](http://www.conseilregional.fr) ou [www.omeдит.com](http://www.omeдит.com)**

Fiche Patient – Palbociclib – V2 – Juin 2021

OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

BRETAGNE  
 NORMANDIE  
 PAYS DE LA LOIRE

1/2

---

**QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC IBRANCE® PALBOCICLIB ?**

Comme tous les médicaments, palbociclib peut entraîner des effets indésirables mais **il est possible que vous n'en éprouviez aucun.**

**Effets indésirables**

**Prévention**

- Signes d'infection :** Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains, rincez-vous la gorge, buvez beaucoup d'eau. Si vous présentez une fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.
- Saignement inhabituels, hémorragies** Utilisez une brosse à dent souple pour éviter les saignements buccaux. Évitez l'utilisation d'un thermomètre rectal. Ne prenez ni aspirine, ni anti-inflammatoire (ex : ibuprofène) sans avis médical. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
- Diarrhée** Pensez à bien vous hydrater : au moins 2L d'eau par jour. Privilégiez une alimentation pauvre en fibres (féculents, céréales, bonbons, alcool, fruits-à-croûtes crus, céréales, aliments gras, épices...). Buvez plutôt entre les repas. Surveillez régulièrement votre poids.
- Nausées, vomissements, perte d'appétit** Mangez lentement et fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers. Évitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.
- Fatigue** Privilégiez une alimentation saine et pensez à bien vous hydrater. Respectez des temps de repos dans la journée en conservant une activité même modérée. Soyez prudent pour la conduite en automobile.
- Inflammation de la bouche** Ayez une bonne hygiène bucco-dentaire (brosse à dents souple, dentifrice non mentholé non abrasif). Veillez à hydrater vos lèvres (demandez conseil à votre pharmacien, en particulier si vous êtes traité par oxygénothérapie), à entretenir la stimulation salivaire (glucosyl, chewing-gums...) à pratiquer des bains de bouche au bicarbonate de sodium à 6 fois/j. Favorisez une alimentation fractionnée. Privilégiez les liquides et aliments mixés. Évitez l'alcool, le café, le tabac et les aliments pouvant être irritants.
- Eruptions cutanées** Utilisez un savon doux sans parfum et un agent hydratant (crème ou lait). Évitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Évitez les expositions au soleil et protégez-vous le cas échéant (vêtements protecteurs, chapeau, écran solaire index ≥ 50). Avertissez votre médecin en cas de troubles cutanés.
- Chute de cheveux** Cette alopecie est réversible dès l'arrêt du traitement. Utilisez un peigne à larges dents ou une brosse à poils souples. Utilisez un shampooing doux, rincez vos cheveux à l'eau tiède et séchez-les à l'air libre ou à basse température. Évitez les situations qui fragilisent vos cheveux : brushings, mises en plis, permanentes, colorations.

Sous certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.  
Le site : [www.conseilregional.fr](http://www.conseilregional.fr)

**QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?**

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses
- Informez votre médecin dès les premiers signes persistants
- Respectez les mesures de prévention

**Contactez rapidement votre médecin en cas de :**

- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons...)
- Signes d'anémie : essoufflement, vertiges
- Saignements ou tendance à faire des hémorragies
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant

**Contacts utiles :**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Remarques :**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Forma Patient – Palbociclib – V2 – Juin 2021

OMÉDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

1/2





## Fiche consultation pharmaceutique Primo-Préscription Chimiothérapie Orale

|| Etablissement ||

|| RF ||

|| DC ||, version n° || IN ||

Service émetteur : Pharmacie - URC

p. sur

### Analyse pharmaceutique

#### Médicament à ne pas introduire pendant le traitement Évaluation des acquis du patient sur sa thérapie orale (TO)

Questions/Réponse	Patient		Évaluateur		Commentaire soignant
	Oui	Non	Acquis	Non acquis	
Le patient connaît il sa TO et son plan de prise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient sait il que son traitement anticancéreux peut comporter plusieurs lignes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient sait il quoi faire en cas d'oubli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient connaît il les effets indésirables de sa TO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient connaît il les mesures préventives des E?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient sait il comment gérer l'apparition des E?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient est il avisé des interactions de sa TO avec d'autres médicaments et d'autres produits qu'ils serait amené à prendre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient connaît les aliments déconseillés avec sa TO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Le patient a t'il des questions	Réponses apportées	A compléter lors prochaine séances

### Synthèse de la consultation pharmaceutique

Insertion Dossier Patient Informatisé

Signature :

## Annexe 5 : Enquête régionale à destination des pharmaciens d'officine

### Accompagnement du patient sous chimiothérapie orale en ville : Evaluation des besoins du pharmacien d'officine

*L'avenant 21 a été signé le 29/07/20 sur l'accompagnement pharmaceutique pour les patients sous traitements anticancéreux oraux.*

*Cette courte enquête a pour objet d'évaluer les besoins des pharmaciens officinaux en termes d'information et d'accompagnement.*

#### Prenez-vous en charge des patients traités par un anticancéreux oral ?

Oui

Non

#### Si oui, combien de patients prenez-vous en charge pour ce type de traitement ?

Moins de 5 patients

Entre 5 et 10 patients

Plus de 10 patients

#### Avez-vous l'intention de réaliser ces consultations dans votre officine ?

Oui

Non

#### Si oui, de quel type ?

A l'introduction du traitement : information au patient, entretien de mise en sécurité

Au cours du traitement (consultation de suivi) : tolérance du traitement, prise en charge des effets indésirables, évaluation de l'observance

Les deux

#### Si non, pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles)

Manque de temps

Pas d'espace dédié au sein de l'officine

Manque de connaissances sur les nouvelles thérapies orales

Manque d'information sur les protocoles de chimiothérapies de l'hôpital

Valorisation insuffisante

Autre : .....



**Lors de l'instauration d'une thérapie orale chez un de vos patients, souhaitez-vous être contacté par téléphone par le pharmacien hospitalier afin d'échanger sur le traitement mis en place ?**

Oui

Non

**Quelles sont vos attentes concernant le compte rendu de consultation pharmaceutique réalisée à l'hôpital auprès du patient ?**

	Peu utile	Utile	Très utile
Plan de prise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effets indésirables pouvant survenir durant le traitement et conseils associés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bilan médicamenteux optimisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interactions avec traitement habituel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interactions avec médecines complémentaires (phytothérapie, compléments alimentaires...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Molécules à ne pas introduire durant le traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluation de l'observance du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluation de la compréhension du traitement par le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coordonnées du pharmacien hospitalier ayant réalisé l'entretien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Parmi ces différentes sources d'information, lesquelles connaissez-vous ? (Plusieurs réponses possibles)**

Thériaque

Fiches Oncolien / Société Française de Pharmacie Oncologique

Fiches de bon usage des produits de Santé / Omédit

Fiches sur la Prévention et la Gestion des Effets indésirables / Institut National du Cancer

Hedrine

MSKCC About Herbs

GPR

DDI Predictor

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) / Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

Cancer Drug Interaction / Liverpool

Thecitox

**Quelles difficultés avez-vous déjà pu rencontrer lors de la dispensation de chimiothérapie orale ?**

.....

**Vers quel professionnel souhaiteriez-vous pouvoir vous adresser si vous faites face à un problème avec une prescription de chimiothérapie orale ? (Plusieurs réponses possibles)**

Oncologue

Médecin traitant

Pharmacien hospitalier

Infirmière HDJ oncologique

Infirmière libérale du patient

**Avez-vous mis en place d'autres activités spécifiques :**

Entretien Asthme

Entretien AVK

Entretien AOD

Bilan de médication

Vaccination antigrippale


Test antigénique/Sérologie COVID

Test TROD des angines à Streptocoques

**Avez-vous des propositions permettant d'optimiser le parcours du patient sous chimiothérapie orale ?**

.....

## Annexe 6 : Fiche de consultation d'oncogériatrie



**Fiche consultation pharmaceutique**  
**Oncogériatrie**

Service émetteur: Pharmacie - URC
	Etablissement					
	RF					
	DC		, version n°		IN	

Date : 
Pharmacien :

**Information patient**  
 Nom :  Prénom :  Date de naissance :   
 Fonction rénale / Date :  Poids :   
 Fonction hépatique :

**Professionnels de santé**

Ville		Hôpital
<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>

**Pathologie cancéreuse**  
 Type de pathologie :  Traitement défini en RCP :  Oui  Non  
 Type de traitement envisagé :  Molécule :

**Antécédents**

**Bilan médicamenteux optimisé**

Médicament/Dosage	Posologie <small>SB : Si besoin</small>	Indication	Commentaire : déglutition, tolérance, surveillance biologique
<i>Prescriptions en cours (médecin traitant)</i>			
<i>Prescriptions en cours (Spécialistes)</i>			
<i>Automédication (phytothérapie, homéopathie, aromathérapie, allopathie)</i>			
<i>Traitements initiés relatifs à la chimiothérapie (dont prévention effets indésirables)</i>			

Nombre de ligne(s) de prescription :



## Fiche consultation pharmaceutique Oncogériatrie

|| Etablissement ||

|| RF ||

|| DC ||, version n° || IN ||

Service émetteur : Pharmacie - URC

p. 2 sur 3

### Analyse pharmaceutique

	Oui	Non	Commentaire
Traitements anticholinergiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Indications non traitées = <u>START</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Médicaments non indiqués = <u>STOPP</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Effecteurs enzymatiques puissants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interactions <u>drug-drug</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interactions <u>drug-plantes</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interactions <u>drug-alimentation</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Vaccinations : Grippe :  Oui  Non      Pneumocoque :  Oui  Non  
 Alimentation : Consommation de pamplemousse :  Oui  Non

#### Autonomie

Gestion du traitement :       Troubles de la déglutition :  Oui  Non  
 Troubles cognitifs :  Oui  Non  
 Présence de tremblements :  Oui  Non

**Observance** : Utilisation d'un pilulier  Oui  Non

	Patient Oui Non	Commentaire soignant (fréquence, raisons...)
Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Vous est-il arrivé d'être en panne de médicament?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec du retard par rapport à l'heure habituelle?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Vous est-il arrivé d'arrêter votre traitement sans avis médical (parce que vous ressentiez des effets indésirables, ou parce que vous vous sentiez mieux)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
0) Oui : bonne observance 1 ou 2) Oui : minime problème d'observance ≥ 3) Oui : mauvaise observance	Total :	

#### Fragilités

Antécédents de chutes  Oui  Non  
 Test d'hypotension orthostatique  Oui  Non  
 Dénutrition  Oui  Non

**Médicament à ne pas introduire pendant le traitement**



## Fiche consultation pharmaceutique Oncogériatrie

Service émetteur: Pharmacie - URC

Établissement	RF	DC   , version n°    IN
---------------	----	-------------------------

p. 1 sur 1

### Synthèse de la consultation pharmaceutique

Insertion Dossier Patient Informatisé

Signature:



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## TITRE

ROLES DU PHARMACIEN CLINICIEN EN ONCOLOGIE AU CENTRE HOSPITALIER D'AVRANCHES-GRANVILLE

---

## Résumé

L'objectif de ce travail a été d'évaluer le rôle du pharmacien clinicien en oncologie au centre hospitalier d'Avranches-Granville.

Un bilan de l'activité de consultation pharmaceutique de primo-prescription de chimiothérapie orale (CTO) a été réalisé. 32 patients ont bénéficié de ces consultations depuis leur instauration de décembre 2019 à juillet 2021. Des interactions médicamenteuses ont été détectées dans 68% des cas, notamment liées à une baisse potentielle de l'efficacité de la CTO. Une enquête régionale sur les CTO réalisée auprès des pharmaciens d'officine a permis de mettre en évidence leurs besoins, surtout en termes de formation, de lien ville-hôpital, et l'importance des informations transmises par le pharmacien hospitalier.

La seconde partie de ce travail a été d'évaluer la pertinence du pharmacien en oncogériatrie et d'initier sa participation aux évaluations oncogériatriques pluridisciplinaires. Seulement 4 patients ont pu bénéficier d'une consultation d'oncogériatrie sur la période de l'étude. Néanmoins, 2,75 interventions pharmaceutiques ont pu être proposées par patient. Une étude rétrospective sur 17 dossiers a mis en évidence l'intérêt d'intégrer le pharmacien hospitalier à ces consultations notamment en termes de revue de pertinence des traitements médicamenteux.

---

## TITLE

ROLES OF THE CLINICAL PHARMACIST IN ONCOLOGY AT THE AVRANCHES-GRANVILLE HEALTHCARE CENTER

---

## Summary

The objective of this work was to evaluate the role of the clinical pharmacist in oncology at the Avranches-Granville healthcare center.

An activity report of pharmaceutical consultation at the first prescription of oral chemotherapy (OCT) was performed. 32 patients have benefited from these consultations since their implementation from December 2019 to July 2021. Drug interactions were detected in 68% of cases, particularly related to a potential decrease in the efficacy of OCT. A regional survey on OCT was conducted amongst community pharmacists, highlighting their needs, particularly in terms of formation, the town-hospital network, and the importance of information transmitted by the hospital pharmacist.

The second part of this work was to evaluate the relevance of the pharmacist in oncogeriatrics and to initiate his participation in multidisciplinary oncogeriatric assessments. Only 4 patients benefited from an oncogeriatric consultation during the study period. Nevertheless, 2.75 pharmaceutical interventions could be performed per patient. A retrospective study of 17 files highlighted the interest of integrating the hospital pharmacist into these consultations, particularly in terms of reviewing the relevance of drug treatments.

---

## Mots-clés

Chimiothérapie orale ; Oncogériatrie ; Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse ; Pharmacie clinique

---