Lien ville-hôpital dans le parcours de soin des patients traités par chimiothérapie par voie orale en onco-hématologie

Tiphaine Boucheron

▶ **To cite this version:**

Tiphaine Boucheron. Lien ville-hôpital dans le parcours de soin des patients traités par chimiothérapie par voie orale en onco-hématologie. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03952968

HAL Id: dumas-03952968

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03952968

Submitted on 23 Jan 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 28 octobre 2022

Par Mme BOUCHERON Tiphaine, Marie-Anne, Josette

Née le 10 janvier 1994

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

LIEN VILLE-HÔPITAL DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS TRAITÉS PAR CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE EN ONCO-HÉMATOLOGIE

----oOo----

JURY :

Président du jury :	Monsieur le Professeur HONORÉ Stéphane
Directrice de thèse :	Madame le Docteur FANCIULLINO Raphaëlle
Membres du jury :	Monsieur le Docteur CORREARD Florian
	Monsieur le Docteur POURROY Bertrand

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 28 octobre 2022

Par Mme BOUCHERON Tiphaine, Marie-Anne, Josette

Née le 10 janvier 1994

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

LIEN VILLE-HÔPITAL DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS TRAITÉS PAR CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE EN ONCO-HÉMATOLOGIE

----oOo----

JURY :

Président du jury :	Monsieur le Professeur HONORÉ Stéphane
Directrice de thèse :	Madame le Docteur FANCIULLINO Raphaëlle
Membres du jury :	Monsieur le Docteur CORREARD Florian
	Monsieur le Docteur POURROY Bertrand

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Chloé SIMON
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021

LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

Au président du jury,

Le Professeur Stéphane Honoré, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour le temps que vous avez consacré à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A la directrice de thèse,

Le Docteur Raphaëlle Fanciullino, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Merci pour votre intérêt, votre soutien, votre disponibilité et vos nombreux conseils dans sa rédaction et dans tout ce que vous m'avez transmis. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

Le Docteur Bertrand Pourroy, je vous remercie de faire partie de mon jury. Merci d'avoir partagé avec moi vos connaissances et vos compétences professionnelles mais aussi vos avis et vos conseils personnels. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Le Docteur Florian Correard, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour tout ce que tu m'as apporté tout au long de mon internat : tes précieux conseils dans les moments de doute et tes encouragements pour toujours donner le meilleur de moi-même.
Merci aussi de m'avoir transmis ta détermination, ton sérieux et ta rigueur. Sois assuré de ma sincère estime.

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

Table des matières

Remerciements 7
Table des matières 17
Table des illustrations 20
Table des tableaux 22
Table des abréviations 23
Introduction générale : 26
PARTIE I : PLACE DES CHIMIOTHÉRAPIES PAR VOIE ORALE EN ONCO-HÉMATOLOGIE 28
1. Généralités 29
2. Différentes hémopathies et exemple de chimiothérapies orales associées 31
2.1. Hémopathies malignes 31
2.2. Syndromes lymphoprolifératifs et myélome 32
2.2.1. Myélome multiple 32
2.2.2. Leucémie lymphoïde chronique 34
2.2.3. Maladie de Waldenstöm 36
2.3. Lymphomes 38
2.3.1. Lymphome folliculaire 38
2.3.2. Lymphome diffus à grandes cellules 42
2.3.3. Lymphome de la zone marginale 46
2.3.4. Maladie de Hodgkin 49
2.4. Leucémies aigües 52
2.4.1. Leucémie aiguë myéloblastique 52
2.4.2. Leucémie aiguë lymphoblastique 57
2.5. Syndromes myéloprolifératifs 59
2.5.1. Leucémie myéloïde chronique 59
2.5.2. Myélofibrose 65
2.5.3. Polyglobulie primitive 67
2.5.4. Thrombocytémie essentielle 70
2.4. Chimiothérapies par voie orale 73

2.4.1. Mode de dispensation des chimiothérapies orales à l'officine 74
2.4.2. Mode de dispensation des chimiothérapies orales en établissement de santé 75
PARTIE II : PARCOURS DE SOIN DU PATIENT EN ONCO-HEMATOLOGIE 77
1. Parcours de soin 78
2. Rôle des pharmaciens dans la délivrance, le suivi et la gestion des effets indésirables 81
2.1. Pharmacien d'officine : interlocuteur privilégié par les patients 81
2.2. Délivrance des traitements sur la liste de rétrocession par le pharmacien hospitalier 82
2.3. Traitements annexes 85
2.3.1. La prévention bactérienne et fongique 86
2.3.2. La prévention virale 86
2.3.3. La prévention anti-thrombotique 87
2.3.4. Les corticoïdes 88
2.4. Traitements de support 88
2.4.1. La prise en charge de l'anémie 89
2.4.2. La prise en charge de la neutropénie 90
2.4.3. La prise en charge de la thrombopénie 93
2.4.4. La prise en charge de la résorption osseuse 94
2.4.5 La prise en charge de la douleur 95
2.4.6. La prise en charge de la constipation 97
2.4.7. La prise en charge de la dénutrition 97
2.4.8. La prise en charge des troubles généraux 99
2.4.9. La prise en charge des mucites 99
2.4.10. La prise en charge des diarrhées 101
2.4.11. La prise en charge des nausées et vomissements 101
2.4.12. La prise en charge de la toxicité pulmonaire 102
2.4.13. Thérapies complémentaires 103
PARTIE III : LIEN VILLE-HOPITAL, ETATS DES LIEUX ET PERSPECTIVES 104
1. Le cadre réglementaire et les recommandations actuelles 105

1.1 L'article 51 de la LFSS 105
1.2. Le Livre Blanc de la SFH 106
2. Les différents outils mis en œuvre 107
2.1. Les réseaux de soins 107
2.2. Le dossier médical personnel (DMP) 109
2.3. Le dossier communicant en cancérologie (DCC) 109
2.4. Applications mobiles 109
2.5. Le Développement professionnel continu (DPC) 110
2.6. Le Plan Personnalisé de soins (PPS) 110
2.7. L'Observatoire des Médicaments, des dispositifs médicaux, et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) 110
2.8. L'arrêté du 31 mars 2022 111
2.9. Protocoles de coopération entre professionnels de santé : la télémédecine, la téléexpertise, la télésurveillance et la télémaintenance 113
PARTIE IV : EVALUATION DE LA MISE EN PLACE D'UN COMPTE RENDU APRÈS CONSULTATION PHARMACEUTIQUE HOSPITALIÈRE DE PRIMO-PRESCRIPTION DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE 116
1. Introduction 117
2. Matériel et méthode 118
3. Résultats 120
3.1. Etude de la population cible 121
3.2. Résultats concernant les analyses pharmaceutiques 121
3.3. Concernant les réponses aux questions posées 124
3.4. Résultats concernant les médecins traitants : 125
3.5. Résultats concernant les officines : 127
4. Discussion 128
5. Conclusion 131
Conclusion 132
Bibliographie 135
Annexes 149

Table des illustrations

Figure 1 : Processus de formation des cellules souches et des cellules hématopoïétiques 29
Figure 2 : Les hémopathies malignes en fonction des lignées cellulaires touchées 31
Figure 3 : Les stades du lymphome en fonction des atteintes 40
Figure 4 : Classification ELN 54
Figure 5 : Adaptation de posologie du Vénétoclax en présence d'inhibiteurs du CYP3A4 56
Figure 6 : Réarrangement du gène BCR/ABL 60
Figure 7 : Probabilité d'atteindre une réponse moléculaire majeure en fonction de l'adhérence au traitement 62
Figure 8 : Algorithme de choix des traitements par ITK dans la prise en charge de la LMC..63
Figure 9 : Algorithme de traitement par ITK en présence de mutations spécifique 64
Figure 10 : Parcours de soin et suivi du patient sous chimiothérapie par voie orale 80
Figure 11 : Survie des patients sous chimiothérapies avec un suivi interactif de leurs effets secondaires et avec un suivi standard en fonction des années 84
Figure 12 : Médicaments utilisés dans la prévention bactérienne et virale 86
Figure 13 : Médicament utilisé dans la prévention virale 86
Figure 14 : Médicaments utilisés dans la prévention anti-thrombotique 87
Figure 15 : Médicaments utilisés à visée anti-inflammatoire 88
Figure 16 : Symptômes associés en fonction du taux d'hémoglobine 89
Figure 17 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de l'anémie 90
Figure 18 : Evolution du taux de PNN en fonction de la concentration en Pegfilgrastim les jours suivants l'injection 91
Figure 19 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de la neutropénie 92
Figure 20 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de la thrombopénie 93
Figure 21 : Evaluation du risque hémorragique en fonction du taux de plaquettes et de la clinique 93
Figure 22 : Comparaison des biphosphonates avec le Dénosumab 94
Figure 23 : Echelle visuelle de la douleur 96
Figure 24 : Stratification de la dénutrition 98
Figure 25 : Stratification du grade nutritionnel 98
Figure 26 : Stratification des mucites en fonction des symptômes 100
Figure 27 : Mode opératoire de l'étude et questions de suivi 119

Figure 28 : Répartition des molécules concernées par une PPCO 120
Figure 29 : Ligne de traitement des molécules concernées par une PPCO 121
Figure 30 : Nombre et nature des recommandations pharmaceutiques émises à l'attention des patients 122
Figure 31 : Nombre et nature des recommandations pharmaceutiques émises à l'attention des prescripteurs 123
Figure 32 : Evaluation de la pertinence, de l'utilité et de la valeur ajoutée par les MT et les pharmaciens d'officine 124
Figure 33 : Taux de consultation chez le MT post initiation et causes 125
Figure 34 : Taux de recueil des coordonnées MT 126
Figure 35 : Taux de MT joignables durant l'étude 126
Figure 36 : Taux de lecture des CR à J7 et J12 par les pharmaciens d'officine 127

Table des tableaux

Tableau 1 : Détail des atteintes en fonction des stades de lymphome 40
Tableau 2 : Détails des protocoles de traitements des lymphomes 41
Tableau 3 : Protocoles de prise en charge des LBDGC 45
Tableau 4 : Protocoles de prise en charge des LZM liée à une infection bactérienne 48
Tableau 5 : Protocoles de prise en charge des LZM 49
Tableau 6 : Posologie de ruxolitinib en fonction du taux de plaquette 67

Table des abréviations

ABVD : Adriamycine-Bleomycine-Vinblastine-Dacarbazine

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

ANAP : Agence nationale d'appui à la performance

ANS : Agence du numérique en santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP-HM : Assistance publiques – Hôpitaux de Marseille

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

BEACOPP : Bleomycine-Etoposide-Adriamycine-Cyclophosphamide-Vincristine-Procarbazine-Prednisone

CPK : Créatine PhosphoKinase

CR : Compte rendu

CSH : Cellule souche hématopoïétique

DCI : Dénomination commune internationale

DFG : Débit filtration glomérulaire

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DRD : Daratumumab-Revlimid®-Dexamethasone

EI : Effets indésirables

ELN : European leukemia net

EPO : Erythropoïétine

G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor

HAS : Haute autorité de santé

HE : Huiles essentielles

HM : Hémopathies malignes

HSV : Herpes simplex virus

Ig : Immunoglobuline

IgM : Immunoglobuline monoclonale

IM : Intéraction médicamenteuse

IMC : Indice masse corporelle

InCa : Institut national du cancer

IPP : Inhibiteur de pompe à protons

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

ITKG2 : Inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération

IV : intra veineuse

LA : Leucémie aigue

LB : lymphocytes B

LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDGC : Lymphome diffus à grandes cellules

LF : Lymphome folliculaire

LFSS : Loi de financement de sécurité sociale

LH : Lymphome hodgkinien

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non hodgkinien

LT : Lymphocytes T

LZM : Lymphome de la zone marginale

MM : Myélome multiple

MT : Médecin traitant

MV : Maladie de Vaquez

MW : Maladie de Waldenström

NF-kB : Nuclear factor kappa B

NFS : Numération formule sanguine

OMEDIT : Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovation thérapeutique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PH : Prescription hospitalière

PIH : Prescription initiale hospitalière

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PO : Per os

PP : Polyglobulie primitive

PPCO : Primo-prescription chimiothérapie orale

PPG : Programme de prévention de la grossesse

Pq : Plaquettes

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SC : Sous cutané

SFH : Société Française d'Hématologie

T2A : Tarification à l'activité

TE : Thrombocytémie essentielle

TK : Tyrosine kinase

VN : Valeurs normales

VO : voie orale

VZV : Varicelle zoster virus

Introduction générale :

Les hémopathies malignes (HM) sont des cancers qui se développent à partir des cellules sanguines. Selon une étude réalisée en 2019 à partir des registres des cancers du réseau Francim[1,] l'incidence des HM en 2018 était de 12% soit 45 000 nouveaux cas dont 25 000 cas chez l'homme et 20 000 cas chez la femme. La majeure partie de ces HM sont des hémopathies lymphoïdes et cinq maladies représentent à elles seules la moitié (53%) des nouveaux cas : myélome multiple ou plasmocytome, lymphome B diffus à grandes cellules, syndromes myélodysplasiques, leucémie lymphoïde chronique et leucémie aiguë myéloïde.

Depuis quelques années, l'incidence des hémopathies les plus fréquentes est en augmentation en France métropolitaine avec une répartition territoriale inégale. En effet, on note une incidence plus élevée des lymphomes de Hodgkin et non hodgkinien à Paris chez les hommes[2].
Depuis les années 2000, la mortalité liée aux HM est en diminution notamment chez les patients de plus de 65 ans sauf pour les leucémies aiguës myéloïdes dont l'incidence et la mortalité est en augmentation notamment dans la région Ile-De-France. En 2016, 14 000 patients atteints d'une HM sont décédés soit 9% des décès par cancer.

L'essor des chimiothérapies par voie orale a permis d'étoffer l'arsenal thérapeutique et l'évolution vers une chronicité de certaines HM. La sécurisation des patients pris en charge par chimiothérapie par voie orale fait partie des priorités identifiées dans le Plan Cancer 3. Cet objectif repose sur 5 principaux axes de travail: le bon usage des chimiothérapies par voie orale, la coordination ville-hôpital, la formation des professionnels, l'information et l'éducation thérapeutique du patient et la communication interprofessionnelle.

Dans l'optique de répondre aux objectifs du Plan Cancer 3, la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 a introduit l'article 51. Ce dernier repose sur des modes de financement inédits pour contribuer à améliorer le parcours de soin, l'efficience du système de santé, l'accès aux soins et la pertinence de prescriptions des produits de santé. Différentes expérimentations nationales et initiatives ministérielles ont été mises en place et leur intérêt est régulièrement évalué.

Dans une première partie nous nous attacherons à décrire la place des chimiothérapies orales dans l'arsenal thérapeutique du patient en hématologie, puis nous décrirons le parcours de soins du patient ainsi que le lien ville hôpital. Enfin, la dernière partie de ce travail a pour objectif d'évaluer l'intérêt et la pertinence de la mise en place d'un compte rendu à l'issu des consultations pharmaceutiques hospitalières après primo-prescription de chimiothérapies par voie orale destiné au médecin traitant et au pharmacien d'officine afin d'améliorer la communication interprofessionnelle et ce au bénéfice du patient.

PARTIE I : PLACE DES CHIMIOTHÉRAPIES PAR VOIE ORALE EN ONCO-HÉMATOLOGIE

1. Généralités

L'hématologie est une spécialité médicale qui étudie les maladies liées aux éléments figurés du sang, aux organes hématopoïétiques primaires (moelle osseuse) et secondaires (rate, ganglions).

Les cellules sanguines matures qui composent le sang sont produites au sein de la moelle osseuse grâce aux cellules souches hématopoïétiques (Figure 1).

Parmi elles, on retrouve :

- les globules rouges ou érythrocytes ou hématies qui transportent l'oxygène (VN : 4,5 à 6G/L). Le taux d'hémoglobine est le meilleur reflet de la quantité de globules rouges dans le sang. Elle est normalement comprise entre 12 et 16 g/dL de sang chez la femme, 13 et 17 g/dL chez l'homme.
- les globules blancs ou leucocytes qui luttent contre les infections avec notamment les polynucléaires et les lymphocytes (VN : 4 à 10G/L).
- les plaquettes qui participent à l'hémostase (VN : 150 à 400G/L).

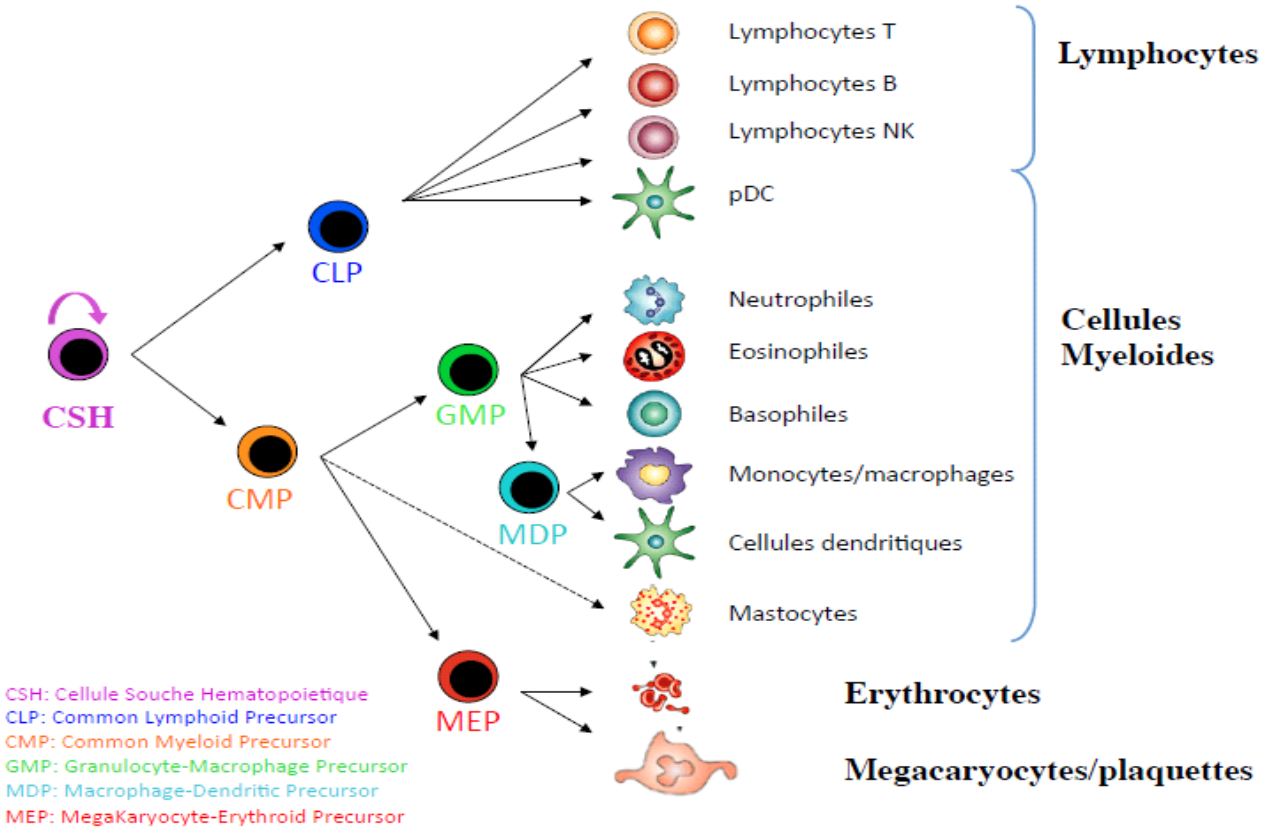


Figure 1 : Processus de formation des cellules souches et des cellules hématopoïétiques[3]

Un dysfonctionnement de leur production, maturation, prolifération ou fonction résulte en une hémopathie.

Ces hémopathies sont classées selon différents critères :

- leur évolution : aiguë ou chronique
- la lignée hématopoïétique touchée : myéloïde ou lymphoïde
- le lieu de développement de la pathologie : moelle, ganglions ou organes lymphoïdes.

Elles se manifestent souvent par des signes cliniques non spécifiques comme un syndrome tumoral avec splénomégalie, adénopathies et/ou douleurs osseuses, une pâleur, des hémorragies +/- des signes généraux tels que de la fièvre, sueurs, amaigrissement…

Le diagnostic est complété à l'aide d'examens complémentaires tels que :

- la numération formule sanguine (NFS) qui permet de quantifier les éléments qui composent le sang et ainsi évaluer la qualité de fonctionnement des organes hématopoïétiques primaires et secondaires.

  Cet examen peut mettre en évidence un déficit (cytopénie) ou un excès (blastose) en cellules sanguines.
- le myélogramme qui consiste en un prélèvement de cellules de la moelle osseuse hématopoïétique réalisé sous anesthésie locale dans les os plats (sternum, crête iliaque antérieure...) : zone des précurseurs hématopoïétiques.

  Cet examen permet de quantifier les cellules normales et de détecter la présence de cellules anormales.
- la biopsie ostéo-médullaire qui permet le prélèvement d'un fragment de tissus osseux au niveau de l'épine iliaque postérieure-supérieure sous anesthésie locale par lidocaïne.

  Cet examen permet d'apprécier la richesse de la moelle en cellules, leur disposition, la présence de cellules anormales, la disposition des travées osseuses et leur cohésion.
- des examens de radiographies tels que la tomographie à émission de positons peuvent mettre en évidence des adénopathies. Ces dernières peuvent être explorées soit par cytoponction (étude cytologique) soit par biopsie (étude anatomopathologique) et permet un diagnostic de certitude.

2. Différentes hémopathies et exemple de chimiothérapies orales associées

2.1. Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers liés aux cellules sanguines et leurs précurseurs. Selon la lignée hématopoïétique touchée (Figure 2), on retrouve les leucémies, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes.

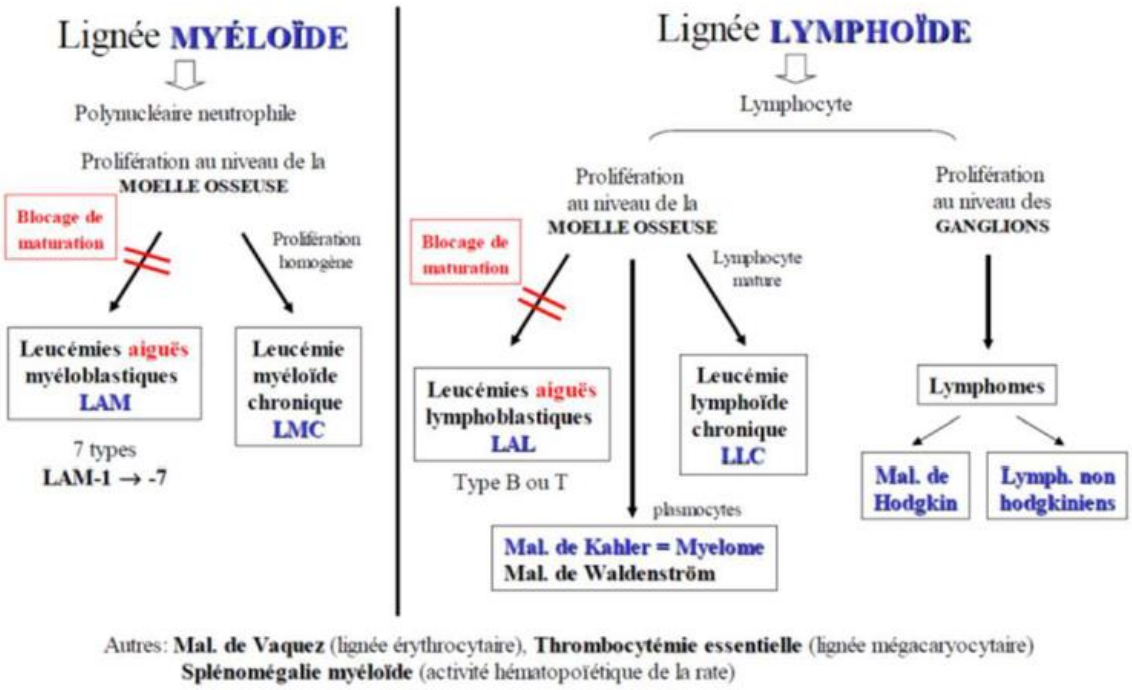


Figure 2 : Les hémopathies malignes en fonction des lignées cellulaires touchées[4]

Parmi les facteurs de risques pouvant être à l'origine d'une hémopathie, on retrouve les expositions :

- au benzène,
- à l'oxyde d'éthylène,
- au butadiène 1,3
- aux rayonnements ionisants
- au radon
- aux PCB
- aux dioxines
- aux champs électromagnétiques à extrême basse fréquence

2.2. Syndromes lymphoprolifératifs et myélome

2.2.1. Myélome multiple

Physiopathologie :

Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une maladie de la moelle osseuse caractérisée par la multiplication dans la moelle osseuse d'un plasmocyte anormal. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps ou immunoglobulines dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Une de ces cellules devient maligne et se multiplie en très grand nombre sous forme de clone de plasmocytes malins, tous identiques qui produisent alors le même anticorps appelée : immunoglobuline monoclonale.

Les plasmocytes anormaux envahissent la moelle osseuse, avec différentes conséquences:

- L'affaiblissement du système immunitaire car l'immunoglobuline (Ig) monoclonale n'est pas fonctionnelle et les anticorps normaux ne peuvent se développer en raison de la diminution des plasmocytes normaux qui les produisent habituellement. L'organisme est alors immunodéprimé.
- L'apparition d'une anémie car les plasmocytes anormaux se développent au détriment des autres cellules et la production des cellules sanguines au sein de la moelle osseuse peut être diminuée.
- L'apparition fréquente de douleurs osseuses et des risques de fractures dites « pathologiques » car elles surviennent après un traumatisme minime, voire sans aucun traumatisme. Les plasmocytes anormaux activent les ostéoclastes et perturbent les mécanismes de construction de l'os qui peut également s'accompagner d'une hypercalcémie qui provoque la survenue de divers troubles.
- L'apparition d'une insuffisance rénale dans de nombreux cas car l'Ig monoclonale produite par les plasmocytes anormaux circule dans le sang et peut former des dépôts dans les reins qui altèrent leur bon fonctionnement.

Epidémiologie :

En France, environ 3500 nouveaux cas de MM sont diagnostiqués chaque année, avec un total d'environ 12000 patients suivis[5]. La maladie touche un peu plus d'hommes (54%) que de femmes, et plutôt des personnes relativement âgées. L'âge médian au moment du diagnostic

est ainsi de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Cependant, environ 40% des patients ont moins de 65 ans lorsque la maladie est découverte. Il n'existe pas à l'heure actuelle de cause connue.

Clinique :

Dans environ 20 % des cas, la maladie ne se manifeste par aucun symptôme physique et c'est un résultat anormal lors d'un examen sanguin qui conduit à rechercher l'existence de la maladie, on parle alors de MM asymptomatique. Les infections, surtout bactériennes, sont fréquentes et parfois révélatrices.

Diagnostic :

Le diagnostic est souvent évoqué sur des examens réalisés à partir d'un prélèvement sanguin. Le principal d'entre eux, appelé électrophorèse des protéines sériques, vise à analyser les protéines présentes dans le sang. L'examen permet de déterminer s'il existe une Ig monoclonale formant un pic bien identifiable d'où le terme de « pic monoclonal ». Des analyses complémentaires permettent d'identifier et de quantifier l'Ig. L'électrophorèse est également pratiquée sur les urines car une partie de l'Ig monoclonale y est fréquemment détectable. Parallèlement, des radiographies du squelette sont réalisées afin de rechercher d'éventuelles atteintes osseuses. Enfin, pour affirmer le diagnostic, il est nécessaire de pratiquer un myélogramme qui permet l'étude des plasmocytes anormaux et de préciser le pronostic de la maladie par l'étude de leurs chromosomes et de leurs gènes.

Prise en charge :

Un traitement n'est pas systématiquement débuté dès le diagnostic d'un MM. En effet, lorsque la maladie ne s'accompagne d'aucun symptôme, il a été montré au cours d'études qu'un traitement n'apporte pas de bénéfice sur l'évolution de la maladie[6]. Une simple surveillance en consultation est alors suffisante, avec des bilans sanguins, urinaires et radiologiques réguliers.

Lorsque le myélome s'accompagne de symptômes, un traitement est nécessaire. Celui-ci prend en compte de nombreux paramètres, notamment l'âge et les antécédents du patient et les caractéristiques de la maladie. Actuellement, le traitement du MM repose essentiellement sur le protocole DRD (Daratumumab-Revlimid®-Dexamethasone)[7] en première intention. En cas de rechute, un traitement par pomalidomide associé à la dexamethasone et au bortézomib peut également être utilisé.

Pour les patients de moins de 65 ans, une greffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) peut être envisagée dans la prise en charge thérapeutique. Les traitements permettent généralement d'obtenir une rémission, c'est-à-dire une absence de signes de la maladie, associée à une diminution de l'Ig monoclonale dans le sang et/ou les urines et la prise de médicaments peut être interrompue.
Une surveillance régulière est mise en place, avec des examens sanguins, urinaires et radiologiques. Après un temps variable selon les personnes, le MM tend à réapparaître. Un nouveau traitement, le plus souvent différent du premier, devra alors être mis en œuvre.

2.2.2. Leucémie lymphoïde chronique

Physiopathologie :
La leucémie lymphoïde chronique (LLC) engendre la multiplication et l'accumulation excessive dans la moelle osseuse, le sang, les ganglions lymphatiques et la rate de lymphocytes B anormaux et éventuellement l'augmentation de volume d'un ou de plusieurs de ces organes.

Epidémiologie :
En France, un peu plus de 2000 nouveaux cas de LLC sont diagnostiqués chaque année et représente un peu plus de 1% de l'ensemble des cancers et 30% de l'ensemble des leucémies. Cette maladie touche un peu plus d'hommes que de femmes. Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 80%[8].

Diagnostic :
Le diagnostic est établi sur un nombre de lymphocytes supérieur aux valeurs normales et l'immunophénotypage qui étudie les marqueurs présents à la surface des lymphocytes. Cet examen permet ainsi d'affirmer le diagnostic de LLC. La plupart du temps, aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour établir le diagnostic. Il est cependant possible qu'un scanner soit demandé notamment lorsque des adénopathies sont suspectées au cours de l'examen clinique. Parfois, une biopsie de moelle osseuse peut être indiquée ainsi que l'étude des chromosomes et des gènes des lymphocytes pathologiques.

Prise en charge :

Cette maladie ne nécessite souvent qu'une simple surveillance en début de diagnostic mais par la suite du fait de son évolution, nécessite l'initiation d'un traitement. Les principaux types de traitements utilisés sont la chimiothérapie et les anticorps monoclonaux. Des corticostéroïdes sont, dans certaines situations, associés à la chimiothérapie. Ces médicaments sont administrés soit par perfusion IV, soit par injection sous-cutanée, soit par voie orale. Parmi ceux qui bloquent la multiplication des lymphocytes B (LB), on retrouve les analogues des purines : fludarabine (IV et VO) et les agents alkylants : bendamustine (IV), cyclophosphamide (VO) et chlorambucil (VO). Certains anticorps (Ac) monoclonaux sont utilisés dans le traitement de la LLC et sont capables de reconnaître et de bloquer des protéines spécifiques à la surface des LB ralentissant ainsi leur multiplication. Il s'agit de l'ofatumumab (IV), du rituximab (IV) et de l'obinutuzumab (IV).

Enfin, de nouveaux traitements ciblant les protéines kinases sont désormais proposés dans le traitement des LLC, il s'agit de l'idélalisib, de l'ibrutinib[9] et de l'acalabrutinib. Ils sont pris par voie orale seuls ou en association avec d'autres anticancéreux, souvent pour une durée de traitement indéterminée.

Le vénétoclax est le premier représentant d'une nouvelle famille d'anticancéreux, les inhibiteurs de BCL-2. Il cible une protéine appelée BCL-2 qui permet aux cellules cancéreuses de survivre. Le blocage de cette protéine contribue à diminuer le nombre de lymphocytes chez les patients atteints d'une LLC. Il est administré par voie orale en une prise quotidienne pour une durée de traitement déterminée[10,11].

Les durées de traitements très approximatives sont évaluées et adaptées à chaque patient. Le traitement est le plus souvent prescrit par des spécialistes en consultation ou en hospitalisation de jour. Même si les traitements actuels rendent asymptomatique la maladie, ils ne peuvent éliminer la totalité des cellules malignes. Ainsi, après une période de normalisation plus ou moins longue, une réapparition des symptômes survient chez la majorité des patients. Il est alors possible d'initier un nouveau traitement.

La surveillance de la maladie et de son traitement ne nécessite la plupart du temps que des consultations régulières et des prises de sang.

2.2.3. Maladie de Waldenstöm

Physiopathologie :

La maladie de Waldenström est liée à la prolifération de cellules lymphoïdes (LB) au niveau de la moelle osseuse, et plus rarement au niveau des ganglions et de la rate. Parallèlement, ces lymphocytes anormaux produisent tous le même anticorps appelé immunoglobuline M monoclonale. Produite en quantité parfois très importante, cette IgM circule dans le sang.

Les conséquences de cette maladie peuvent être de plusieurs types:

- Une anémie due à une altération de la production des cellules sanguines par la présence d'un grand nombre de lymphocytes anormaux dans la moelle osseuse qui entrave le bon fonctionnement de celle-ci.
- L'immunoglobuline produite en excès peut entraîner différents troubles:

- Une neuropathie qui se caractérise par la survenue de fourmillements au niveau des pieds et des mains, par une diminution de sensibilité, et éventuellement par des douleurs et des crampes.
- Une augmentation de la viscosité du sang entraîne une moins bonne circulation sanguine dans les petits vaisseaux, en particulier au niveau du cerveau et de l'œil. Cela peut provoquer des maux de tête, des vertiges et des acouphènes et des hémorragies rétiniennes.

Ainsi, lorsque la maladie est découverte, la moitié des personnes sont asymptomatiques.

Epidémiologie :

La maladie de Waldenström est plutôt rare puisque l'on recense chaque année 3 à 5 nouveaux cas par million d'habitants[12], soit environ 180 à 300 cas en France. Cette maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 63 ans.

Diagnostic :

Le diagnostic est évoqué dans un premier temps à partir d'examens sanguins. Parfois, c'est une augmentation de la vitesse de sédimentation du sang ou l'existence d'une anémie qui conduisent à rechercher la maladie. Il est alors nécessaire de réaliser une électrophorèse des protéines à partir d'un échantillon sanguin. La présence en quantité importante de l'IgM

produite par les lymphocytes anormaux se traduit par un « pic » qui doit conduire à réaliser un examen de la moelle osseuse. Le myélogramme permet de confirmer le diagnostic.

Prise en charge :
Deux situations déterminent les modalités de la prise en charge médicale des personnes atteintes de la maladie de Waldenström:

• La maladie est asymptomatique : Le patient ne ressent et ne présente aucun signe apparent de la maladie, on observe uniquement le « pic » d'IgM produite en excès par les lymphocytes anormaux. A ce stade, aucun traitement n'est nécessaire car traiter une personne qui ne présente aucun signe de la maladie présente l'inconvénient de l'exposer aux effets indésirables des médicaments : l'abstention thérapeutique est donc la meilleure option actuelle[13].
En revanche, une surveillance médicale régulière est indispensable avec quantification de l'IgM. La maladie de Waldenström n'évolue jamais rapidement et de façon agressive : une surveillance semestrielle est donc tout à fait adaptée.

• La maladie est symptomatique : Le patient présente des signes d'évolution de la maladie, en particulier une anémie ou des signes cliniques liés à la présence de l'IgM. Un traitement devient alors nécessaire que les symptômes soient découverts au moment du diagnostic ou plusieurs années après.

Le traitement s'appuie sur l'administration d'une chimiothérapie ou d'une immunothérapie. Selon le traitement retenu, le ou les médicaments sont injectés par voie intraveineuse ou pris par voie orale. La durée du traitement varie de six à douze mois. Selon plusieurs études dont l'étude ASPEN[14,15], l'ibrutinib est recommandé chez les patients atteints de la maladie de Waldenström (MW), étant donné que la tyrosine kinase (TK) est activée par le gène MYD88 muté et augmente la survie des cellules MW par activation des protéines transcriptionnelles NF-kB. Son efficacité peut également dépendre des mutations du gène CXCR4, avec un taux de réponse plus faible et un retard de réponse chez les patients mutés, cela amenant à la question de savoir si le traitement doit être différencié en fonction de la mutation CXCR4[16]. Cependant, son utilisation optimale continue à faire l'objet de recherches, notamment concernant sa place dans la stratégie thérapeutique (en première ligne ou en rechute) et son utilisation comme un médicament unique ou en combinaison avec d'autres (Rituximab ou

autres anticorps anti-CD20, inhibiteurs de protéasome comme le bortezomib ou le carfilzomib ou autres médicaments)[17,18].

Les traitements actuels permettent dans la grande majorité des cas d'obtenir une réponse thérapeutique: les symptômes disparaissent, le taux d'IgM monoclonale baisse sensiblement et la maladie n'évolue plus. La durée de cette rémission est variable d'une personne à une autre et peut persister plusieurs années. Pendant toute la durée de la réponse thérapeutique, le suivi médical est équivalent à celui des personnes qui ont une maladie asymptomatique, avec une consultation tous les six mois. En cas de rechute de la maladie, un nouveau traitement est alors entrepris afin d'obtenir une nouvelle réponse. Même si les traitements actuels ne permettent pas de guérir la maladie, il est ainsi possible de contrôler celle-ci durablement.

2.3. Lymphomes

2.3.1. Lymphome folliculaire

Physiopathologie :

La survenue d'un lymphome folliculaire est liée à la multiplication incontrôlée de LB anormaux. Les LB sont des globules blancs impliqués dans les défenses immunitaires qui ont pour rôle la production des anticorps qui circulent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Lorsque l'un d'entre eux devient anormal, il prolifère et n'entre plus en apoptose. L'accumulation de ces cellules malignes finit par former une ou plusieurs tumeurs. Celles-ci se développent généralement dans les ganglions lymphatiques, mais peuvent également toucher la rate, la moelle osseuse ou d'autres organes.

Epidémiologie :

Le lymphome folliculaire (LF) est l'une des formes de lymphome non hodgkinien (LNH), parmi la trentaine répertoriée jusqu'à présent. C'est l'un des LNH les plus fréquents, puisqu'il représente environ 20 à 30 % de l'ensemble des cas de ce type de maladie. Selon les dernières estimations disponibles, environ 3 000 à 4 000 nouveaux cas de lymphome folliculaire sont diagnostiqués chaque année en France. Cette maladie peut survenir à tout âge, mais elle est très rare chez l'enfant. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 55 et 60 ans. Le LF touche un peu plus d'hommes que de femmes[19].

Clinique :

Le signe le plus fréquent au début de la maladie est l'augmentation de la taille d'un ou de plusieurs ganglions. Ces adénopathies sont rarement douloureuses, même lorsqu'elles deviennent apparentes et sont souvent situées au niveau du cou ou des aisselles, mais elles peuvent être présentes dans d'autres régions du corps comme le thorax et l'abdomen en particulier.

Lorsqu'ils sont volumineux, ces ganglions peuvent entraîner différents troubles. Ainsi, des adénopathies au niveau du ventre sont susceptibles de provoquer une gêne abdominale, des ballonnements ou des douleurs dans le dos. D'autres symptômes plus généraux et non spécifiques peuvent également se manifester, notamment une fièvre, une perte de poids inexpliquée, des sueurs nocturnes abondantes, des démangeaisons et une fatigue.

Diagnostic :

Le diagnostic repose principalement sur la clinique et est formellement établi à partir d'une biopsie, qui consiste à prélever un des ganglions. Les cellules contenues dans l'échantillon sont examinées au microscope par un spécialiste. Les caractéristiques morphologiques et immunologiques des cellules anormales, ainsi que leur agencement, permettent de porter le diagnostic de LF ou d'une autre forme de LNH. D'autres examens sont ensuite réalisés afin de préciser l'extension de la maladie et son stade d'évolution. Plusieurs examens d'imagerie sont ainsi souvent effectués, notamment pour rechercher des atteintes « profondes ». Des examens sanguins peuvent également être réalisés notamment pour mesurer des marqueurs de l'activité de la maladie et compléter le bilan. Le LF fait partie des LNH dits « indolents », ce qui signifie qu'ils évoluent lentement, souvent sur plusieurs années, avec peu ou pas de symptômes dans un premier temps. Cela explique qu'au moment du diagnostic, la maladie est découverte chez la majorité des patients (environ 80 %) à un stade évolué, c'est-à-dire avec l'atteinte de plusieurs régions du système lymphatique.

Prise en charge :

Les modalités de prise en charge thérapeutique des LF dépendent notamment du stade d'évolution de la maladie et des facteurs de risque de progression qui ont été évalués lors du bilan (Figure 3 et Tableau 1).

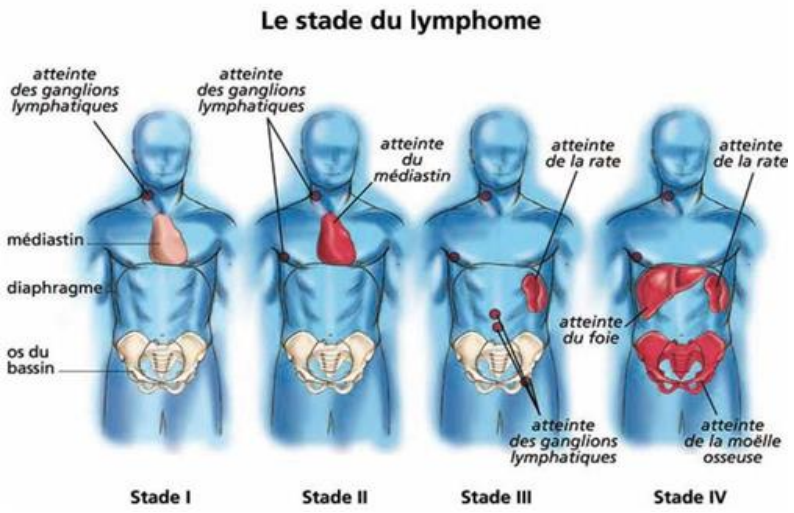


Figure 3 : Les stades du lymphome en fonction des atteintes[20]

Tableau 1 : Détail des atteintes en fonction des stades de lymphome[20]

Stade I (maladie localisée)	La maladie est présente dans un seul groupe de ganglions (au niveau de l'aine ou du cou par exemple) ou dans un seul organe du système lymphatique (la rate ou le thymus par exemple).
Stade II (maladie localement avancée)	La maladie touche plusieurs groupes de ganglions, ainsi qu'éventuellement un organe situé à proximité de ceux-ci. Les ganglions ± l'organe touchés sont situés du même côté du diaphragme (il s'agit du muscle qui sépare le thorax de l'abdomen).
Stade III (maladie avancée)	Plusieurs groupes de ganglions sont atteints et qu'ils sont situés des deux côtés du diaphragme. D'autres organes proches des ganglions atteints peuvent être également touchés.
Stade IV (maladie étendue)	La maladie s'est disséminée à un ou plusieurs organes éloignés des ganglions atteints tels que la moelle osseuse, les poumons ou le foie.

Lorsque la maladie est diagnostiquée de façon précoce et/ou si elle présente peu de risque d'évolution (stade I), il peut être proposé dans un premier temps, une simple surveillance.
Si le lymphome est localisé (stade II), il peut être proposé une radiothérapie. Cela permet généralement d'obtenir une rémission et souvent aucun autre traitement n'est nécessaire par la suite.
Si le lymphome touche plusieurs groupes de ganglions des deux côtés du diaphragme mais peu de risque d'évolution, une thérapie ciblée seule est envisagée par rituximab ou obinutuzumab qui ciblent préférentiellement les cellules anormales. Parfois, la thérapie ciblée peut être associée à de la radiothérapie.
Lorsque le lymphome est à un stade plus évolué ou s'il présente des risques d'évolution à court terme, il est alors préconisé d'administrer un traitement par immunothérapie, associé le plus souvent à une chimiothérapie (Tableau 2).

Tableau 2 : Détails des protocoles de traitements des lymphomes[20]

Protocoles	Détails
Traitement initial	
R-CHOP	Le rituximab est associé à une chimiothérapie associant 4 médicaments : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone.
R-CVP	Le rituximab est associé à une chimiothérapie associant 3 médicaments : cyclophosphamide, vincristine et prednisone.
R-Chlorambucil	Le rituximab est associé au chlorambucil, un médicament de chimiothérapie.
O-CHOP	L'obinutuzumab est associé à la chimiothérapie CHOP.
O-bendamustine	L'obinutuzumab est associé à la bendamustine, un médicament de chimiothérapie.
O-CVP	L'obinutuzumab est associé à la chimiothérapie CVP.
Rituximab	Le rituximab est administré seul.
Traitement d'entretien	
Rituximab	Le rituximab est administré seul pendant deux ans.
Obinutuzumab	L'obinutuzumab est administré seul pendant deux ans.

Le choix des médicaments et la durée du traitement (généralement de plusieurs mois) sont adaptés en fonction de chaque patient. Ces traitements permettent pour une majorité de patients d'obtenir une rémission. La durée de cette rémission est variable d'une personne à une autre et peut persister plusieurs années. Cependant, une rechute peut survenir et nécessiter un nouveau traitement. Ce dernier est fonction des caractéristiques d'évolution de la maladie et de l'état de santé général du patient. Lorsque le patient est susceptible de le supporter, il peut être envisagé une chimiothérapie intensive, à très fortes doses, suivie d'une greffe de cellules souches.

Lorsqu'une rémission de la maladie est obtenue après un traitement, il est essentiel de consulter à intervalles réguliers un médecin spécialiste. Ce suivi comprend généralement des examens sanguins, ainsi qu'un examen clinique complet lors de la consultation. Cela permet de contrôler la stabilité de la rémission et, en cas de réapparition de signes de la maladie, de détecter précocement la rechute. De plus, des effets indésirables du traitement pouvant survenir, le médecin peut proposer une prise en charge adéquate de ceux-ci. Le rythme du suivi est adapté en fonction de chaque patient.
Les thérapies par voie orale occupent seulement une place en cas de rechute dans la stratégie thérapeutique du lymphome folliculaire avec l'utilisation possible d'idelalisib[21,22].

2.3.2. Lymphome diffus à grandes cellules

Physiopathologie :
La survenue d'un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B ou T est liée à la multiplication incontrôlée de LB ou lymphocytes L (LT) anormaux. Les LB ont pour rôle la production des anticorps et les lymphocytes T sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire. L'accumulation de ces cellules malignes finit par former une ou plusieurs tumeurs. Celles-ci se développent généralement dans les ganglions lymphatiques. Mais elles peuvent également toucher d'autres organes, en particulier la rate et la moelle osseuse.

Epidémiologie :
Les lymphomes diffus à grandes cellules (LDGC) font partie des LNH. Ce sont les plus fréquents des LNH, puisqu'ils représentent environ 40 % de l'ensemble des cas de ce type de maladie. Selon les dernières estimations, 3000 à 4000 nouveaux cas de LDGC sont

diagnostiqués chaque année en France. La fréquence de cette maladie augmente avec l'âge. Au moment du diagnostic, l'âge moyen des patients se situe ainsi autour de 60 ans.
Les causes des lymphomes non hodgkiniens diffus à grandes cellules demeurent inconnues dans la grande majorité des cas. Différents facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue de cette maladie ont été identifiés: par exemple des infections par le virus du sida, de l'hépatite C ou le virus EBV. Des facteurs environnementaux, exposition à des pesticides notamment, sont également évoqués. Enfin, les déficits de l'immunité faisant suite à une greffe d'organe favorisent également l'apparition de ce type de lymphome[23].

Clinique :
Le signe le plus fréquent au début de la maladie est l'adénopathie. Les LDGC font partie des LNH dits « agressifs », ce qui signifie qu'ils évoluent rapidement, en quelques semaines ou mois.

Diagnostic :
Le diagnostic repose principalement sur la clinique. Le diagnostic est formellement établi à partir d'une biopsie d'une adénopathie. L'analyse des caractéristiques morphologiques et immunologiques des cellules anormales, ainsi que leur agencement, permettent de poser le diagnostic. En règle générale, une radiographie du thorax et un scanner du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis sont demandés. La tomographie par émission de positons est souvent pratiquée pour détecter tous les foyers actifs de la maladie. Des examens sanguins sont aussi réalisés, notamment pour mesurer des marqueurs de l'activité de la maladie et compléter le bilan d'extension en fonction de l'état clinique du patient.

Prise en charge :
Les modalités de prise en charge thérapeutique des LDGC dépendent notamment du stade d'évolution de la maladie et des facteurs de risque de progression qui ont été évalués lors du bilan.
Dans tous les cas, un traitement doit être rapidement mis en œuvre. Ce traitement comprend une chimiothérapie (Tableau 3), associée à une immunothérapie dans le cas des ymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC). Le traitement est administré sous forme de cures répétées tous les 14 ou 21 jours. Le choix des médicaments et le nombre de cures sont déterminés en fonction des caractéristiques de la maladie et notamment de son degré d'extension. Bien que les thérapies par voie orale n'ont pas encore une place prépondérante dans la prise en charge

des LBDGC, le selinexor : inhibiteur sélectif de la molécule d'exportation nucléaire XPO1, a démontré une activité prolongée chez les patients en rechute sans toxicité cumulative[24]. Par ailleurs, d'autres traitements tels que le tafasitamab associé au lenalidomide et la thérapie par CAR T-cells a récemment fait ses preuves[25].

Tableau 3 : Protocoles de prise en charge des LBDGC[26]

Médicaments	Doses	Voies d'administration	Jour(s)	Durée de perfusion
Préphase thérapeutique				
Prednisone	48 mg/m²	IV	1 et 2	5 minutes
Vincristine	1 mg DT	IV	1	10 minutes
R-CHOP Intervalle entre deux cures: 21 jours ou 14 jours				
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	Variable
Cyclophosphamide	750 mg/m²	IV	1	1 heure
Adriamycine	50 mg/m²	IV	1	1 heure
Vincristine	1,4 mg/m²[a]	IV	1	10 minutes
Prednisone	40 mg/m²	IV/PO	1 à 5	IVD
R-ACVBP				
1. induction Intervalle entre deux cures: 14 jours				
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	Variable
Cyclophosphamide	1200 mg/m²	IV	1	1 heure
Adriamycine	75 mg/m²	IV	1	1 heure
Vindésine	2 mg/m²	IV	1 et 5	10 minutes
Bléomicyne	10 mg/m²	IV	1 et 5	10 minutes
Prednisone	60 mg/m²	IV	1 à 5	IVD
Méthotrexate	15 mg DT	IT	2	
2. méthotrexate haute dose Intervalle entre deux cures: 14 jours				
Méthotrexate[b] *	3 g/m²	IV	1	1 heure
3. consolidation séquentielle				
Rituximab[c]	375 mg/m²	IV	1, 15, 29, 43	Variable
Ifosfamide[c] **	1500 mg/m²	IV	1, 15, 29, 43	1 heure
Etoposide[c]	150 mg/m²	IV	1, 15, 29, 43	1 heure
Cytarabine[d]	2x100 mg/m²	SC	1 à 4, 15 à 18	–
BEAM				
BCNU	300 mg/m²	IV	-7*	1 heure
Etoposide	100 mg/m²	IV	-6 à -3*	1 heure
Aracytine	200 mg/m²	IV	-6 à -3*	2 heures
Melphalan	140 mg/m²	IVD	-2*	1 heure
R-miniCHOP Intervalle entre deux cures: 21 jours				
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	Variable
Cyclophosphamide	400 mg/m²	IV	1	1 heure
Adriamycine	25 mg/m²	IV	1	1 heure
Vincristine	1 mg DT	IV	1	10 minutes
Prednisone	32 mg/m²	IV/PO	1 à 5	IVD

IV: intraveineux; PO: per os; IVD: intraveineux direct; DT: dose totale; IT: intrathécal; SC: sous-cutané.
[a] maximum 2 mg dose totale; [b] J1=J29 de la dernière cure de R-ACVBP; [c] J1=J15 de la dernière cure de méthotrexate; [d] J1=J15 de la dernière cure de R-ifosfamide-étoposide; * J0=jour de réinfusion des cellules souches; * rescue par acide folinique; ** prévention de la cystite hémorragique par uromitexan.

Le traitement permet d'obtenir une rémission chez plus de 50 % des patients. La durée de cette rémission est variable d'un patient à un autre et une rechute est susceptible de survenir, le plus souvent au cours des deux premières années de rémission. Une rechute de la maladie se traduit par une réapparition des symptômes cliniques et des signes biologiques de la

maladie. Dans ce cas, un nouveau traitement doit être mis en œuvre. Ce dernier est adapté en fonction des caractéristiques de la récidive ainsi que de l'état général de santé du patient. Il repose généralement dans un premier temps sur une nouvelle chimiothérapie associée à une immunothérapie par anticorps monoclonaux. Il est ainsi possible d'obtenir une nouvelle rémission. Dans le cas d'un stade avancé du LNH ou lors d'une rechute, il peut être proposé une chimiothérapie intensive, à très fortes doses, suivie d'une autogreffe de CSH afin de consolider la rémission.
Une surveillance régulière est indispensable.

2.3.3. Lymphome de la zone marginale

Physiopathologie :
La survenue d'un lymphome de la zone marginale (LZM) est liée à la multiplication incontrôlée de LB anormaux. Le lymphocyte à l'origine de ces lymphomes de la zone marginale est une cellule un peu particulière qui est dite « mémoire ». C'est un lymphocyte qui a gardé en mémoire une précédente interaction avec un antigène et qui, de ce fait, est capable de produire une réponse immunitaire rapide et très adaptée. Ces LB mémoire sont stockés dans une zone des ganglions que l'on appelle la « zone marginale ». C'est à partir de cette zone que diffusent les lymphocytes anormaux. Les LZM font partie des LNH.

Parmi les lymphomes de la zone marginale, on distingue trois maladies bien distinctes:
• Les lymphomes de MALT :
Contrairement à la plupart des LNH, ce type de lymphome atteint très rarement les ganglions lymphatiques. Les cellules anormales infiltrent un ou plusieurs organes. Le plus souvent, il s'agit de l'estomac (lymphome de MALT gastrique) mais la maladie peut également toucher les poumons, la peau ou l'œil. Cette forme de lymphome peut être provoquée par l'infection chronique par une bactérie. Ainsi, la bactérie *Hélicobacter Pylori* peut être à l'origine des lymphomes de MALT gastrique[27].
• Les lymphomes spléniques :
Dans ce cas, les cellules s'accumulent principalement dans la rate, ainsi que dans le sang et la moelle osseuse.
• Les lymphomes ganglionnaires :
Ce type de lymphome se traduit essentiellement par une atteinte des ganglions lymphatiques par les lymphocytes anormaux.

Epidémiologie :

Les LZM sont des LNH relativement fréquents. On dénombre environ 2800 nouveaux cas chaque année en France[28]. La fréquence de cette maladie augmente avec le vieillissement, l'âge moyen de survenue est actuellement de 60 ans.

Clinique :

Les LZM font partie des LNH dits « indolents », il peut ainsi s'écouler plusieurs années entre le début de la maladie et l'apparition des premiers symptômes. Ceux-ci sont différents selon le type de lymphome. Ainsi, les lymphomes de MALT peuvent se traduire par des sensations de brûlures ou de pesanteur au niveau de l'estomac. En cas de lymphome splénique, la splénomégalie peut entraîner un sentiment de lourdeur du côté du flanc gauche. Les lymphomes ganglionnaires de leur côté provoquent généralement une adénopathie.

Diagnostic :

Le diagnostic repose sur ces différents symptômes évocateurs d'un LZM et est formellement établi à partir d'une biopsie. Les caractéristiques des cellules anormales permettent de déterminer le type de lymphome présent. D'autres examens sont généralement réalisés afin de préciser l'extension de la maladie et son stade d'évolution. Plusieurs examens d'imagerie sont ainsi souvent effectués, notamment pour rechercher des atteintes « profondes ».

Prise en charge :

Le traitement des LZM est adapté en fonction du type de lymphome, de son stade d'évolution, du ou des organes touchés, ainsi que de l'état de santé général du patient.

Lorsque la maladie est liée à une bactérie ou un virus, un traitement par antibiotiques ou par antiviral est mis en œuvre (Tableau 4). L'éradication de la bactérie permet d'obtenir une rémission complète du lymphome dans un grand nombre de cas.

Tableau 4 : Protocoles de prise en charge des LZM liée à une infection bactérienne[29]

<table>
<tr><th colspan="3">Helicobacter pylori</th></tr>
<tr><th>1re ligne</th><th>2e ligne</th><th>3e ligne</th></tr>
<tr><td colspan="2">Zones de faible résistance à la clarithromycine (< 15-20%)</td><td rowspan="3">• Antibiothérapie ciblée selon antibiogramme (biopsies pour mise en culture)</td></tr>
<tr><td>• IPP dose standard[a] 2x/j
• Clarithromycine 500 mg 2x/j
• Amoxicilline 1 g 2x/j
(métronidazole 500 mg 2x/j si allergie à la pénicilline)
→ pendant 14 jours

Alternative:
• Quadrithérapie bismuthée[b]</td><td>• Quadrithérapie bismuthée[b]

Alternative:
• IPP dose standard 2x/j
• Amoxicilline 1 g 2x/j
• Lévofloxacine 500 mg 2x/j → pendant 15 jours minimum</td></tr>
<tr><td colspan="2">Zones de haute résistance à la clarithromycine (> 15-20%)</td></tr>
<tr><td>• Quadrithérapie bismuthée[b]

Alternative: (si non disponible) traitement séquentiel[c]

Alternative: traitement concomitant[d]</td><td>• IPP dose standard 2x/j
• Amoxicilline 1 g 2x/j
• Lévofloxacine 500 mg 2x/j → pendant 15 jours minimum</td><td></td></tr>
<tr><th colspan="3">Chlamydia psitacci – Borrelia burgdorferi</th></tr>
<tr><td colspan="3">Doxycycline 100 mg/24 h x 21 j</td></tr>
<tr><td colspan="3">[a] Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) dose standard = oméprazole 20 mg ou ésoméprazole 40 mg ou lansoprazole 30 mg ou pantoprazole 40 mg.
[b] Quadrithérapie bismuthée = pylera 3 gel 4x/j + oméprazole 20 mg 2x/j pendant 10 jours.
[c] Traitement séquentiel = IPP dose standard 2x/j + amoxicilline 1 g 2x/j pendant 5 jours suivis de IPP dose standard 2x/j + métronidazole 500 mg 2x/j + clarithromycine 500 mg 2x/j pendant 5 jours.
[d] Traitement concomitant: IPP dose standard 2x/j + amoxicilline 1 g 2x/j + clarithromycine 500 mg 2x/j + métronidazole 500 mg 2x/j pendant 7-10 jours.</td></tr>
</table>

Pour les autres formes de lymphomes de la zone marginale, le traitement repose soit sur une intervention chirurgicale (visant à retirer, lorsque cela est possible, la zone ou l'organe touché), soit une radiothérapie, soit une chimiothérapie (Tableau 5). Ces différentes approches thérapeutiques peuvent être proposées seules ou de façon successive. La radiothérapie consiste à exposer la ou les zones où sont présents les lymphocytes anormaux à des rayons afin de les détruire.

Tableau 5 : Protocoles de prise en charge des LZM[29]

Médicaments	Dose	Voie d'administration	# / cycle	Jour(s)	Durée de perfusion
R-CVP (1 cycle/21 jours)					
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	1	Variable
Cyclophosphamide	750 mg/m²	IV	1	1	1 h
Vincristine	1,4 mg/m²*	IV	1	1	MB
Prednisone	40 mg/m²	IV/PO	5	1 à 5	IVD
R-CHOP (1 cycle/21 jours)					
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	1	Variable
Cyclophosphamide	750 mg/m²	IV	1	1	1 h
Adriamycine	50 mg/m²	IV	1	1	1 h
Vincristine	1,4 mg/m²*	IV	1	1	MB
Prednisone	40 mg/m²	IV/PO	5	1 à 5	IVD
R-B (1 cycle/28 jours)					
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	1	Variable
Bendamustine	90 mg/m²	IV	2	1,2	30 min

Chlorambucil: schéma n° 1				Chlorambucil: schéma n° 2			
Médicament	Dose	Voie d'administration	Jour(s)	Médicament	Dose	Voie d'administration	Jour(s)
Chlorambucil	6 mg/m²	PO	1-180	Chlorambucil	16 mg/m²	PO	1-5/28 j x 6

R-chlorambucil (1 cycle/28 jours)					
Médicaments	Dose	Voie d'administration	# / cycle	Jour(s)	Durée de perfusion
Rituximab	375 mg/m²	IV	1	1	Variable
Chlorambucil	0,5 mg/kg	PO	2	1,15	–

Les chimiothérapies utilisées contre les LZM sont peu agressives et exposent à des effets indésirables limités. Le traitement peut également avoir recours à de l'immunothérapie seule ou associée à une chimiothérapie. Dans la grande majorité des cas, les traitements actuels permettent d'obtenir une rémission prolongée de la maladie. En cas de rechute de la maladie, il est tout à fait possible d'engager un nouveau traitement et d'obtenir une nouvelle rémission. La surveillance de la maladie est adaptée en fonction de l'état général de santé du patient et de la réponse au traitement. Après une rémission, il est généralement conseillé au patient de consulter son médecin hématologue une à deux fois par an, pour un bilan clinique et sanguin complet.

2.3.4. Maladie de Hodgkin

Physiopathologie :

La survenue du lymphome hodgkinien (LH) est liée à la multiplication incontrôlée de LB anormaux qui présentent des caractéristiques morphologiques bien précis, ces lymphocytes anormaux sont appelés « cellules de ReedSternberg ». Celles-ci se développent généralement dans les ganglions lymphatiques, le plus souvent dans le cou, mais peuvent également toucher la rate, la moelle osseuse ou d'autres organes. Les causes du LH demeurent inconnues. Différents facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue de cette maladie ont été

identifiés, par exemple des infections par les virus Epstein Barr. Il semble également que des facteurs génétiques puissent intervenir[30].

Epidémiologie :

Le LH est un cancer relativement peu fréquent. En France, environ 1300 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, ce qui représente 0,5 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Cette maladie peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les jeunes adultes. Elle touche légèrement plus d'hommes (54 %) que de femmes. Il est observé deux pics de fréquence, l'un autour de 30 ans, l'autre après 60 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est ainsi de 35 ans[31].

Clinique :

Le signe le plus fréquent au début de la maladie sont les adénopathies. D'autres symptômes plus généraux et non spécifiques peuvent également se manifester, notamment une fièvre, une perte de poids inexpliquée, des sueurs nocturnes abondantes, des démangeaisons et une fatigue.

Diagnostic :

Le diagnostic du LH est formellement établi à partir d'une biopsie. La présence de cellules de ReedSternberg permet d'affirmer le diagnostic de la maladie et de préciser son type en fonction des autres cellules présentent dans le ganglion pathologique autour de celles de Reed-Sternberg.

La classification dite de Ann Arbor[32] permet de distinguer les différents stades d'évolution de la MH.

Elle distingue quatre stades:

- Le stade I correspond à une maladie localisée à un seul groupe de ganglions ou à un seul organe.
- Le stade II se rapporte à une maladie localisée dans plusieurs groupes de ganglions situés du même côté du diaphragme (partie inférieure ou supérieure du corps).
- Le stade III concorde avec une maladie présente dans plusieurs groupes de ganglions situés des deux côtés du diaphragme (partie inférieure et partie supérieure du corps).
- Le stade IV coïncide avec une maladie qui s'est étendue à un ou plusieurs viscères (les poumons, le foie ou les os par exemple).

Chaque stade est divisé en deux sous-catégories principales: A et B. En l'absence de symptôme, la maladie est classée A, en présence de symptômes (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids par exemple), elle est classée B. Avec cette classification, on parle par exemple de maladie IA ou IIIB.

Prise en charge :

Dans la plupart des cas, le traitement du LH repose sur une chimiothérapie, associant plusieurs médicaments, suivie ou non d'une radiothérapie.

Le type de chimiothérapie et de radiothérapie, ainsi que la durée de chacun de ces traitements sont déterminés en fonction du stade de la maladie et de son risque d'évolution.

- Stades localisés (I et II) sus-diaphragmatiques : le traitement initial comporte une chimiothérapie de type ABVD (Adriamycine-Bleomycine-Vinblastine-Dacarbazine) 2 à 3 cycles, suivie d'une radiothérapie.
- Stades localisés (I et II) sous-diaphragmatiques : qui concernent généralement des sujets âgés et ont un pronostic moins favorable que les formes sus-diaphragmatiques, la prise en charge thérapeutique rejoint celle des formes disséminées et comprend une phase de chimiothérapie, suivie éventuellement d'une radiothérapie à discuter au cas par cas.
- Stades disséminés (III et IV) : le traitement de référence est une chimiothérapie exclusive de type ABVD ou BEACOPP (Bleomycine-Etoposide-Adriamycine-Cyclophosphamide-Vincristine-Procarbazine-Prednisone) chez le sujet de moins de 60 ans, 6 cycles.

En revanche, chez les patients âgés de plus de 60 ans, la Bléomycine induit un risque élevé de toxicité pulmonaire. Le protocole ABVD peut dans ces cas être remplacé par un protocole AVD associé au brentuximab-védotin, en 1ère ligne thérapeutique.

Le brentuximab-védotin est une combinaison d'un Ac monoclonal dirigé contre le CD30 et d'un antimitotique qui permet à ce dernier d'agir spécifiquement sur la cellule porteuse du CD30. Il peut être également proposé dans les rechutes.

La plupart des traitements sont administrés en hôpital de jour, seule la procarbazine dans le protocole BEACOPP se prend par voie orale à domicile. La procarbazine est un cytostatique dérivé de la méthylhydrazine et possède un faible pouvoir inhibiteur de la monoamine

oxydase. Ce médicament est généralement associé aux autres chimiothérapies du protocole à la posologie de 100 à 150mg/m²/jour pendant 5 à 14 jours par mois.

A l'heure actuelle, avec les traitements disponibles, il est possible d'obtenir une rémission complète et durable suivie d'une guérison chez plus de 80 % des personnes atteintes de LH. En cas de rechute de la maladie, un nouveau traitement doit être mis en œuvre et repose généralement sur l'administration d'une chimiothérapie. Il est ainsi possible d'obtenir une nouvelle rémission du lymphome. Afin d'augmenter les chances de succès du traitement en cas de rechute, il peut être envisagé de recourir à une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de CSH.
Lorsqu'une rémission de la maladie est obtenue après un traitement, il est essentiel de consulter à intervalle régulier un médecin spécialiste.

A propose de la greffe de CSH :
Le principal inconvénient de ces traitements est qu'ils entraînent une aplasie. Pour limiter la durée de l'aplasie et faire en sorte que les cellules sanguines se reconstituent rapidement, on pratique une autogreffe. Cela consiste à prélever chez le patient, avant la chimiothérapie intensive, des CSH capables de produire toutes les cellules sanguines. Celles-ci sont recueillies au cours d'une cytaphérèse, un procédé qui consiste à faire passer le sang dans un appareil qui ne retient que les cellules souches qui sont ensuite congelées. Une fois le traitement intensif terminé, elles sont décongelées et réinjectées au patient afin de renouveler la population de cellules du sang. Cette procédure nécessite une hospitalisation de plusieurs semaines.

2.4. Leucémies aigües

2.4.1. Leucémie aiguë myéloblastique

Physiopathologie :
La LAM est liée à la multiplication incontrôlée de blastes anormaux qui envahissent la moelle osseuse. Celle-ci ne peut alors plus fonctionner correctement et, notamment, assurer la production des cellules sanguines normales. On parle alors d'insuffisance médullaire.

Les conséquences sont :

- La survenue d'une anémie qui entraîne fatigue, pâleur, essoufflement et palpitations.
- La survenue d'une leucopénie et notamment des polynucléaires neutrophiles (neutropénie), ce qui rend l'organisme plus sensible aux infections, notamment pulmonaires.
- La survenue d'une thrombopénie peut provoquer des saignements, en particulier au niveau des muqueuses (saignements de nez, des gencives) et de la peau (hématomes ou « bleus » au moindre choc).

L'accumulation des blastes dans la moelle osseuse, mais aussi dans d'autres organes peut provoquer d'autres troubles: douleurs osseuses, augmentation de la taille des ganglions, de la rate et du foie. Dans de rares cas, les blastes passent dans le liquide céphalo-rachidien, qui est situé autour du cerveau et de la moelle épinière, et entrainent une atteinte des nerfs et des méninges. Tous ces symptômes et troubles ne sont pas systématiques.

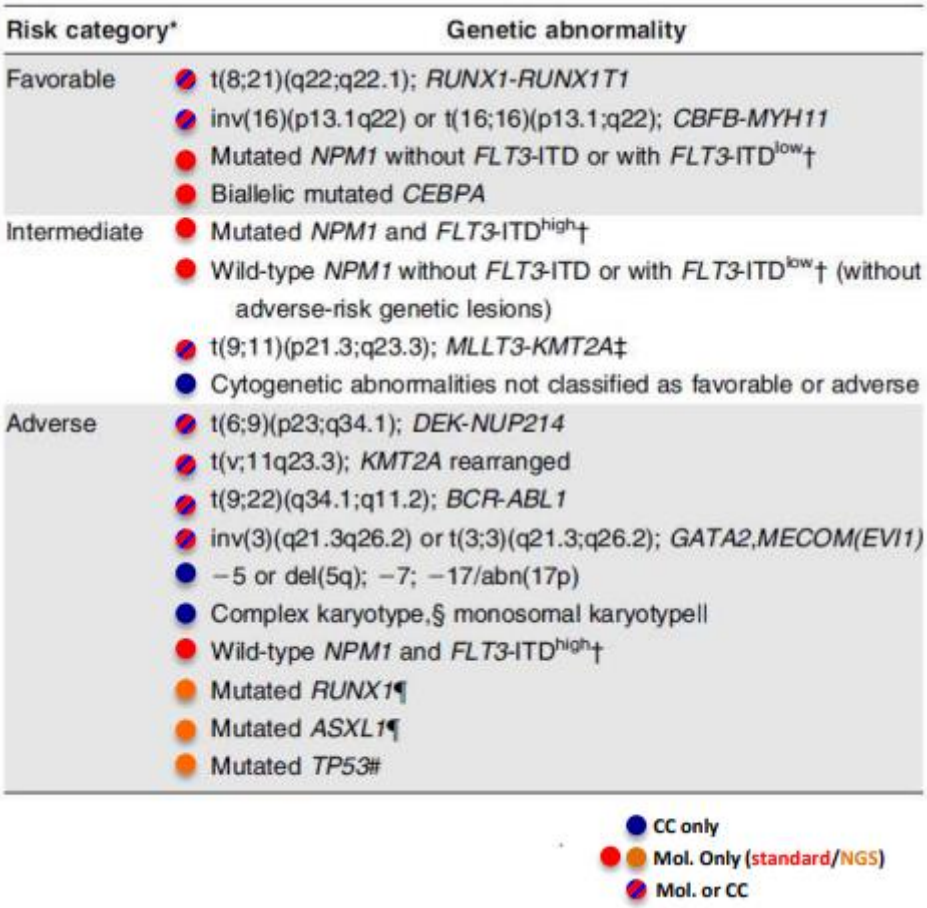
Epidémiologie :

La LAM est une maladie qui peut survenir à tout âge, mais seulement 25 % des cas sont diagnostiqués avant 25 ans. C'est surtout après 40 ans que la fréquence de la maladie augmente, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 65 ans. Les radiations ionisantes et l'exposition au benzène sont reconnues en France comme des causes professionnelles pouvant être responsables de leucémies aiguës. Les chimiothérapies et les radiothérapies proposées pour traiter d'autres cancers ont également pu être incriminées. Enfin, la préexistence d'autres maladies, touchant en particulier la moelle osseuse (myélodysplasies), prédispose également à la survenue d'une LAM[33].

Diagnostic :

Le diagnostic de la LAM repose essentiellement sur le myélogramme. Il permet d'analyser les cellules anormales, leurs chromosomes et leurs gènes. Les résultats obtenus sont déterminants pour le choix du traitement. Parallèlement, une NFS permet de quantifier les différentes cellules sanguines et de détecter les anomalies présentes. Enfin, une analyse du liquide céphalo-rachien (LCR) peut être réalisée dans certains cas pour rechercher une éventuelle atteinte neurologique. Elle nécessite de pratiquer une ponction lombaire sous anesthésie locale.

Selon la classification de l'European leukemia net (ELN) publiée en 2017 (Figure 4), les LAM sont classées dans différentes catégories pronostique en fonction des anomalies génétiques retrouvées.



Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
	Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITD^{low}†
	Biallelic mutated *CEBPA*
Intermediate	Mutated *NPM1* and *FLT3*-ITD^{high}†
	Wild-type *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITD^{low}† (without adverse-risk genetic lesions)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*‡
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
	t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged
	t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*
	−5 or del(5q); −7; −17/abn(17p)
	Complex karyotype,§ monosomal karyotype‖
	Wild-type *NPM1* and *FLT3*-ITD^{high}†
	Mutated *RUNX1*¶
	Mutated *ASXL1*¶
	Mutated *TP53*#

Figure 4 : Classification ELN[34]

Prise en charge :

Elle comporte généralement plusieurs phases:

- L'induction :

Ce traitement par chimiothérapie dure de sept à dix jours. Son objectif est d'obtenir une rémission, c'est-à-dire la disparition des signes de la maladie ; les blastes anormaux ne sont plus détectables dans la moelle osseuse et le sang, l'insuffisance médullaire est corrigée. Ce traitement nécessite environ un mois d'hospitalisation, temps nécessaire à la moelle osseuse pour reconstituer les cellules du sang.

La chimiothérapie standard de référence repose sur une association anthracyclines (daunorubicine ou idarubicine) + cytarabine, par exemple : « chimiothérapie type 3 + 7 » ou association fixe de daunorubicine et de cytarabine. Une fois la rémission complète obtenue,

un petit nombre de cellules anormales persistent dans la moelle osseuse. D'autres étapes de traitement sont alors nécessaires.

- La consolidation :

Ce traitement vise à maintenir la rémission. Il consiste à administrer de fortes doses de chimiothérapie. Plusieurs cycles de consolidation sont habituellement nécessaires, justifiant de nouvelles hospitalisations plus ou moins longues.

- L'intensification :

Ce type de traitement est proposé et adapté en fonction du risque de rechute de la leucémie et est variable d'un sujet à l'autre en vue d'obtenir une rémission prolongée et la guérison. Il repose soit sur plusieurs cures d'une chimiothérapie proche ou identique à celle administrée pendant la consolidation, soit sur une greffe de CSH[35]. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une greffe effectuée à partir d'un donneur (allogreffe) ou grâce à des CSH du patient lui-même qui sont recueillies à la fin du traitement de consolidation (autogreffe).
L'intensification ne peut être envisagée que chez les patients âgés de moins de 60-70 ans car, au-delà de cet âge, l'organisme n'est plus en mesure de supporter les effets indésirables de ce type de traitement.

- L'entretien :

Cette phase est évaluée selon les cas. Les différents traitements proposés exposent à des effets indésirables, en particulier une aplasie. Celle-ci est transitoire et dure de quelques jours à plusieurs semaines. Durant cette période, une hospitalisation en milieu protégé est nécessaire. Une information spécifique sur les autres effets indésirables potentiels est délivrée par les professionnels de santé avant le début de tout traitement.

Le traitement est essentiellement similaire pour tous les types de LAM, sauf pour certains sous-types minoritaires (LAM3) justifiant des médicaments plus spécifiques.
En cas de LAM3, un traitement par trétinoïne est recommandé si le patient exprime la translocation t(15 ;17) en association à une chimiothérapie ou au trioxyde d'arsenic et conduit à des taux très élevés de rémission hématologique. En cas de contre indication à la chimiothérapie par voie IV et/ou à l'hospitalisation prolongée ou aux risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels, une chimiothérapie par idarubicine par voie orale peut être instaurée, excepté en cas de LAM3. Le traitement vise à obtenir la disparition des blastes anormaux, permettant ainsi à la moelle osseuse normale de reconstituer les populations de cellules du sang.

La midostaurine peut être utilisée de J8 à J21 à la posologie de 50mg deux fois par jour, dans le traitement des adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3. Soit en phase d'induction en association avec une chimiothérapie standard regroupant daunorubicine et cytarabine soit en phase de consolidation avec une chimiothérapie cytarabine à haute dose, soit en monothérapie d'entretien pour les patients en rémission complète[36].

Les patients jeunes et en bon état général sont traités par une chimiothérapie intensive suivi d'une greffe de CSH.

Concernant les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, la prise en charge repose soit sur :

- Un protocole Azacitidine seule à la posologie de 75mg/m²/j de J1 à J7 en IV ou SC tous les 28 jours (protocoles 2+5 ou 5+2) a montré une efficacité équivalente aux autres traitements possibles sur la survie globale en réduisant la toxicité engendrée[37].
- Un protocole Azacitine-Venetoclax. L'association est favorisée en première ligne pour les patients âgés, les LAM secondaires ou en cas de mutation RUNX1[38]. Selon l'étude VIALE-A, l'ajout de vénétoclax à l'azacitidine a significativement amélioré la survie globale et la rémission complète chez les patients âgés atteints d'une LAM qui étaient inéligibles à la chimiothérapie, par rapport à l'azacitidine seule[39]. La posologie de vénétoclax est augmentée progressivement (= « ramp-up ») sur les 3 premiers jours en raison du risque important de syndrome de lyse tumorale et est adaptée en cas de co-médication avec des inhibiteurs du CYP3A4 (Figure 5).

Stratégie de *ramp-up* pour le vénétoclax

	J1	J2	J3	Dose cible
Inhibiteur puissant du CYP3A4	50 mg	50 mg	100 mg	**100 mg**
Inhibiteur modéré du CYP3A4	50 mg	100 mg	200 mg	**200 mg**
Sans inhibiteur du CYP3A4	100 mg	200 mg	400 mg	**400 mg**

Figure 5 : Adaptation de posologie du Vénétoclax en présence d'inhibiteurs du CYP3A4[40]

Les principaux effets secondaires retrouvés sont la neutropénie fébrile, la thrombopénie et les pneumopathies. Le dosage sanguin du vénétoclax est en cours d'optimisation.

Dernièrement, l'azacitidine est commercialisée sous forme orale (ONUREG®) dans le traitement de maintenance des patients adultes atteints de LAM ayant obtenu une rémission complète ou une rémission complète avec récupération incomplète de la NFS après une

thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et non éligibles à une greffe de CSH[41]. Dans l'étude de phase 3 QUAZAR AML-001 trial, la survie globale et la survie sans rechute est améliorée chez les patients traités par azacitidine orale en comparaison au placebo[42]. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux de grade 2 et des neutropénies et des thrombopénies pouvant aller jusqu'au grade 3[43].

Une fois l'ensemble des traitements terminés, une surveillance est indispensable. L'efficacité du traitement de la LAM est déterminée à partir des mêmes examens que ceux qui permettent d'établir le diagnostic de la maladie: un myélogramme et une NFS. Une rémission complète est évoquée lorsque la moelle osseuse ne renferme plus de blastes en excès et que les taux de cellules sanguines sont redevenus normaux.

2.4.2. Leucémie aiguë lymphoblastique

Physiopathologie :

La LAL est liée à la multiplication incontrôlée de lymphoblastes qui envahissent la moelle osseuse. L'accumulation des lymphoblastes peut provoquer d'autres troubles telles que des douleurs osseuses, une augmentation de la taille des ganglions et de la rate. Dans de rares cas, les lymphoblastes passent dans le LCR pouvant entraîner une atteinte des nerfs ou des méninges. Tous ces symptômes et troubles ne sont pas systématiques.

Epidémiologie :

La LAL est une maladie rare puisque l'on compte moins de 300 nouveaux cas chaque année en France[44].

Diagnostic :

Le diagnostic repose essentiellement sur une NFS et un myélogramme. Les résultats obtenus sont déterminants pour le choix du traitement. Parallèlement, une analyse du LCR est réalisée par ponction lombaire.

Prise en charge :

Le traitement est adapté en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents médicaux et des caractéristiques précises de la maladie. Il comporte généralement plusieurs phases:

- La pré-phase :

D'une durée d'une semaine environ, c'est une étape préparatoire. Elle comporte notamment une évaluation du fonctionnement du cœur, pour déterminer si le traitement à venir sera bien toléré, et la recherche des virus du sida et des hépatites, car la découverte de ces maladies amènerait à adapter le traitement. C'est également durant cette période qu'est implanté un cathéter afin de faciliter l'administration du traitement ainsi que les prises de sang. La pose du cathéter est réalisée au cours d'une intervention, le plus souvent sous anesthésie locale. Un premier traitement par corticostéroïde est administré durant cette période.

- L'induction :

Ce traitement, qui nécessite un mois d'hospitalisation, voire plus, repose sur l'administration d'une polychimiothérapie à base de vincristine, daunorubicine et asparaginase associées à des corticoïdes dont l'objectif est d'obtenir une rémission. Cependant, si un petit nombre de cellules anormales persistent à ce stade, on parle alors de maladie résiduelle. D'autres étapes de traitement sont nécessaires.

- La consolidation :

Elle comporte des chimiothérapies administrées sur plusieurs jours et de façon répétée, afin de prévenir la survenue d'une rechute. Les chimiothérapies peuvent être identiques à la phase d'induction ou différentes (cyclophosphamide, étoposide, méthotrexate, mercaptopurine, cytarabine…).

Dans de rares cas de LAL, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (imatinib ou dasatinib ou ponatinib) peut être instauré en association à une chimiothérapie chez les patients présentant un chromosome Philadelphie, une anomalie voisine nommée Philadelphie-like ou la mutation T315I.

Un traitement par blinatumomab peut être indiqué en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie avant une allogreffe de moelle afin d'éliminer les cellules leucémiques B en reconnaissant le marqueur CD19 à leur surface.

Ensuite, en fonction de l'efficacité du traitement d'induction, des caractéristiques de la maladie et de l'âge du patient, il peut lui être proposé une allogreffe de CSH. Celle-ci est réalisée à partir d'un donneur compatible identifié parmi la famille du patient ou au sein d'un fichier de donneurs.

- L'entretien :

Ce traitement concerne les patients pour lesquels une greffe n'est pas envisagée. Un traitement à base de méthotrexate et de mercaptopurine est administré par voie orale pendant 12 à 24 mois.

La prévention de l'atteinte neuro-méningée se déroule en parallèle aux traitements d'induction et de consolidation, et vise à traiter l'éventuel passage des lymphoblastes dans le LCR. Elle nécessite plusieurs ponctions lombaires afin d'injecter des doses de chimiothérapie, ainsi que le plus souvent une radiothérapie du crâne.

Une fois l'ensemble des traitements terminé, une surveillance est indispensable. Une leucémie aiguë est loin d'être une maladie au pronostic sombre, la guérison peut être obtenue lorsque la rémission se prolonge au-delà de quelques années.

2.5. Syndromes myéloprolifératifs

2.5.1. Leucémie myéloïde chronique

Physiopathologie :

La LMC se caractérise par une production excessive et persistante au sein de la moelle osseuse des leucocytes. Une partie de ces globules blancs sont anormaux car immatures lorsqu'ils passent dans le sang.

La maladie est liée à l'apparition d'une anomalie liée à la fusion de deux chromosomes des cellules souches de la moelle osseuse, provoquant l'apparition d'un chromosome Philadelphie qui résulte de l'assemblage par erreur d'un gène du chromosome 9, dénommée ABL, avec un gène du chromosome 22, nommé BCR. Cela produit le gène dit BCR-ABL qui est présent uniquement dans les cellules malignes (Figure 6).

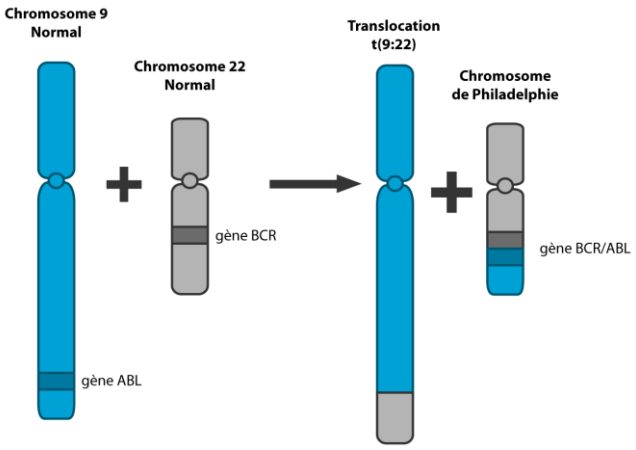


Figure 6 : Réarrangement du gène BCR/ABL[45]

Ce gène produit anormalement une enzyme, la tyrosine kinase, elle-même responsable de la production accrue des globules blancs. Le chromosome Philadelphie est une anomalie génétique acquise par les cellules souches anormales, elle n'est donc pas héréditaire.

Epidémiologie :

La LMC est une maladie relativement rare, puisque l'on compte environ 600 nouveaux cas par an en France. Elle est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Sa fréquence augmente avec l'âge avec un âge médian au diagnostic de 53 ans[46].

Clinique :

La LMC évolue lentement dans un premier temps et ne se traduit par aucun symptôme particulier en dehors d'une fatigue le plus souvent modérée et d'une splénomégalie.

Ainsi, elle est généralement découverte de façon fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin qui montre une élévation du nombre de globules blancs.

La LMC évolue en trois phases:

- La phase chronique :

C'est à ce stade que la maladie est diagnostiquée chez la plupart des malades. Pendant cette phase, la leucémie évolue lentement et il n'y a pas ou peu de symptômes. Il y a encore peu de globules blancs anormaux dans la moelle osseuse et dans le sang.

- La phase d'accélération :

Elle correspond à une augmentation de la proportion de globules blancs anormaux dans le sang et dans la moelle, ainsi qu'à une élévation de la charge BCR-ABL ou l'apparition de nouvelles anomalies chromosomiques. Des symptômes non spécifiques, sont plus fréquents,

tels que fatigue, perte d'appétit, fièvre sans raison apparente. Si un traitement n'est pas mis en œuvre, la maladie évolue après plusieurs mois vers la phase aiguë.

- La phase de transformation :

De chronique, la leucémie devient alors aiguë. La moelle osseuse est envahie par les globules blancs anormaux et ne peut plus fonctionner correctement.

Diagnostic :

Le diagnostic est établi lorsque le chromosome Philadelphie et le gène BCRABL sont retrouvés. Les différents examens réalisés permettent également de déterminer le stade de la maladie.

Prise en charge :

La prise en charge thérapeutique de la LMC peut nécessiter un prétraitement par hydroxyurée et allopurinol en fonction du nombre de globules blancs au diagnostic. En effet, l'hydroxyurée inhibe rapidement la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sans altérer la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et permet ainsi une cytoréduction des globules blancs en excès. L'allopurinol lui est souvent associé afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale.

La suite de la prise en charge repose sur l'administration de médicaments appelés ITK qui empêchent l'enzyme anormale de fonctionner. Avec le traitement, le nombre de globules blancs tend à se normaliser, la quantité de BCR-ABL dans le sang diminue et le chromosome Philadelphie devient indétectable dans la moelle osseuse. Pour cela, il est nécessaire de prendre le traitement de façon continue, c'est-à-dire tous les jours sans interruption.

En effet, d'après une étude publiée en 2010[47], la probabilité d'obtenir une réponse moléculaire majeure à 72 mois d'un traitement par imatinib est de 90% en cas d'adhésion thérapeutique supérieure à 90%. En revanche, en cas d'adhésion thérapeutique inférieure à 90%, cette probabilité chute drastiquement autour de 15% (Figure 7).

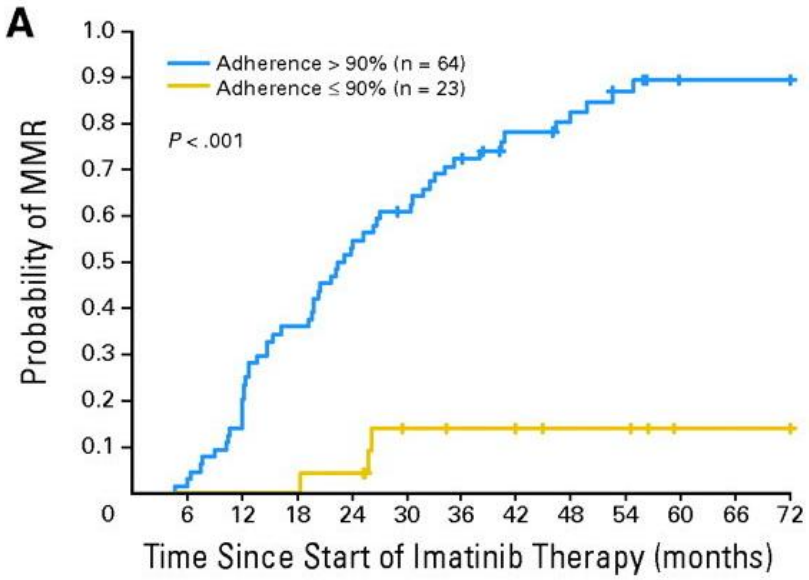


Figure 7 : Probabilité d'atteindre une réponse moléculaire majeure en fonction de l'adhérence au traitement[47]

Le choix de l'ITK en première ligne est déterminé selon de nombreux critères (Figure 8). L'ITK de première génération testé dans l'étude IRIS[48–51] est l'imatinib à la posologie de 400mg par jour. En cas d'intolérance la posologie peut être réduite à 300mg si la réponse moléculaire est conservée. Parmi les ITK de deuxième génération, on retrouve le dasatinib, le bosutinib et le nilotinib, actifs contre de nombreuses mutations entrainant une résistance à l'imatinib.

Selon l'étude DASIDION[52], le dasatinib à la posologie de 100mg par jour montre une meilleure réponse moléculaire précoce à 1 et 5 ans que l'imatinib, en revanche la survie globale reste inchangée. En raison de sa toxicité pulmonaire, une non réponse ou un échappement thérapeutique au dasatinib entraine un switch de traitement.

Parmi les autres inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITKG2), l'étude ENEST[53] concernant le nilotinib à la posologie de 300mg deux fois par jour, montre une amélioration de la réponse moléculaire à 5 et 10 ans par rapport à l'imatinib mais sans amélioration de la survie globale. Le nilotinib est contre indiquée en première intention chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ou de pancréatite.

Enfin, selon l'étude BFORE le bosutinib à la dose de 400mg par jour est plus puissant que l'imatinib[54]. En raison de l'apparition de diarrhées dans 30% des cas à l'initiation du traitement, une escalade de dose est recommandée. Aussi, une élévation des transaminases peut être remarquée lors des premières semaines de traitement.

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement ?
Première intention*	Tous les patients	**Imatinib,** 400mg une fois par jour ou moins si la MMR est atteinte 300mg, une fois par jour en cas de faible tolérance **Dasatinib,** 100mg une fois par jour ou éventuellement une dose aussi faible que 50mg une fois par jour **Nilotinib,** 300mg deux fois par jour **Bosutinib,** 400mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas d'intolérance **Radotinib,** 300mg deux fois par jour (seulement en Corée du Sud)
Deuxième intention	Echec ou résistance au traitement	**Tout ITK** non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation *BCR-ABL*** : par exemple, F317L/V/I/C, T315A avec **nilotinib**, 400mg deux fois par jour ou **bosutinib**, 500mg une fois par jour
	Intolérance et effets secondaires	**Tout ITK** non utilisé en première intention, le choix dépend du patient et de la réponse au traitement. Les doses peuvent devoir être adaptées.
Troisième intention et intentions ultérieures	Echec ou résistance au traitement	**Tout ITK** non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation *BCR-ABL* : par exemple, T315I avec le **ponatinib,** 45mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas de faible tolérance ; une dose inférieure après la réponse initiale ; le ponatinib est également préférable en cas d'échec de la 1re et 2ème intention et si aucune mutation spécifique n'est présente.
	Faible réponse à 2 ITK, ou plus	Envisager la greffe de cellules souches

* L'hydroxyurée est administrée aux patients symptomatiques en attente de la confirmation de la LMC, l'IFNα en combinaison avec les ITK est une approche récente du traitement de première intention de la LMC.

Figure 8 : Algorithme de choix des traitements par ITK dans la prise en charge de la LMC[55]

En cas d'intolérance ou d'inefficacité du traitement, un switch thérapeutique peut être nécessaire.

En l'absence d'études comparatives entre les différents ITKG2, le choix du nouveau traitement est apprécié par le professionnel de santé en fonction des mutations du patient. Ainsi, le ponatinib à la posologie de 45mg par jour, est un ITK de troisième génération plus puissant que les autres ITK et est recommandé chez les patients ayant la mutation T315I ou résistants à plus de deux ITK[56] (Figure 9). Chez 30% des patients, le ponatinib présente une toxicité cardiovasculaire[57,58]. Ainsi, avant l'initiation de ce traitement, il conviendra de minimiser le risque cardiovasculaire en réduisant l'hypertension, en équilibrant la dyslipidémie, le diabète et en arrêtant la consommation de tabac. D'après les premières données scientifiques, une réduction de dose à 15mg par jour de ponatinib pourra être

envisagée après plusieurs mois de traitement à condition d'avoir un suivi régulier et d'une réponse moléculaire satisfaisante.

Quelles mutations ?	Quel traitement ?
Les patients qui ont la mutation T315I	Ponatinib
Les patients qui ont la mutation F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib*, ou ponatinib
Les patients qui ont la mutation V299L	Nilotinib ou ponatinib
Les patients qui ont la mutation Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib*, ou ponatinib

* Il convient encore de confirmer si le bosutinib peut traiter efficacement les patients avec des mutations, y compris E255V ou E255K.

Figure 9 : Algorithme de traitement par ITK en présence de mutations spécifiques[55]

Enfin, l'asciminib est un inhibiteur allostérique[59] dont l'efficacité est démontrée chez les patients ayant reçu au moins 3 ITK. Une réponse moléculaire est maintenue chez 48% des patients au bout de 12 mois dont 57% ont présenté une résistance ou des effets secondaires inacceptables aux autres ITK[60]. Les principaux effets secondaires retrouvés sont une élévation asymptomatique de la lipase mais aussi pancréatite, asthénie, maux de tête, hypertension et thrombocypénie[61].

Par ailleurs, les recommandations de l'ELN 2020[62] incluent pour la première fois la stratégie d'arrêt de traitement (treatment-free remission, TFR) comme un objectif à atteindre chez certains patients, comme les jeunes et les femmes ayant un désir de grossesse. Les patients éligibles à cette stratégie sont ceux ayant un traitement par ITK depuis plus de 3 ans avec une réponse moléculaire prolongée et profonde depuis plus de 2 ans[63]. En cas de perte de réponse moléculaire majeure (BCR-ABL1>0,1%IS) sur un seul contrôle, le traitement devra être repris sans délai.

Les personnes sous traitement qui présentent une normalisation de leurs globules blancs doivent consulter leur hématologue tous les trois à quatre mois. Les consultations visent à vérifier l'état général de santé et à quantifier le BCR-ABL dans le sang. Un contrôle des concentrations du médicament dans le sang est souvent nécessaire pour s'assurer du bon dosage.

2.5.2. Myélofibrose

Physiopathologie :

La myélofibrose primitive fait partie des maladies chroniques qui se caractérisent par la production excessive d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines par la moelle osseuse. Cette production en excès entraîne deux principales conséquences:

- Le développement progressif d'une fibrose au sein de la moelle osseuse, qui perturbe la production normale des cellules sanguines.
- Une splénomégalie par altération de l'environnement des cellules de la moelle: certaines d'entre elles migrent dans le sang et vont coloniser la rate pour retrouver un environnement plus favorable à leur développement.

Au début de la maladie, il n'y a généralement aucun symptôme mais avec le temps peuvent apparaître:

- Des signes généraux dits « d'évolutivité », tels que fièvre, amaigrissement, sueurs (surtout le soir et la nuit), fatigue, douleurs dans les os.
- Des troubles liés à la splénomégalie, en particulier digestifs (gêne ou douleurs après les repas, constipation). Lorsqu'elle est très volumineuse et qu'elle comprime les autres organes de l'abdomen, la rate peut occasionner une sensation de lourdeur abdominale et un essoufflement à l'effort, plus rarement des œdèmes des jambes.
- Une anémie qui entraîne fatigue, pâleur, essoufflements et palpitations à l'effort.

Epidémiologie :

La myélofibrose primitive est une maladie rare: chaque année, 3 à 7 nouveaux cas par million d'habitants sont diagnostiqués, soit 200 à 400 nouveaux malades pour la France entière. Elle touche généralement des personnes de plus de 50 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic se situant entre 60 et 65 ans[64]. C'est une maladie acquise qui n'est ni héréditaire ni contagieuse. Sa cause reste inconnue, sauf dans le cas où elle est secondaire à une maladie du même type, comme la maladie de Vaquez ou la thrombocytémie essentielle (TE).

Clinique :

La myélofibrose primitive est le plus souvent suspectée devant une anémie ou une splénomégalie associée à des résultats anormaux d'une NFS. La rate devient palpable à travers la paroi abdominale, ses dimensions précises peuvent être mesurées si nécessaire par une échographie ou un scanner. La NFS montre très souvent une anémie avec des déformations des globules rouges en larme ou en poire. On y observe aussi, parmi les globules blancs, la présence anormale d'une petite quantité de myélocytes et d'érythroblastes, qui sont des globules blancs et rouges immatures.

Diagnostic :

Le diagnostic de la maladie nécessite une biopsie de la moelle osseuse ou biopsie ostéomédullaire sous anesthésie locale. Un caryotype et une recherche de la mutation d'un marqueur génétique, appelé JAK2, sont réalisés à partir d'un prélèvement sanguin. D'autres examens sanguins complémentaires permettent d'évaluer le fonctionnement de divers organes.

Les caractéristiques initiales de la maladie (degré de l'anémie, nombre des globules blancs, caryotype, signes généraux) permettent d'établir une évaluation pronostique et de prédire dans une certaine mesure l'évolution. Dans la plupart des cas, celle-ci est chronique et prolongée. Avec les années, on assiste généralement à la progression de la splénomégalie et à l'aggravation de l'anémie avec une minorité de patients pouvant évoluer vers un type de maladie plus aigu.

Prise en charge :

Il n'existe pas aujourd'hui de médicament susceptible de guérir la myélofibrose primitive. Le traitement a pour but de réduire les symptômes et de préserver la qualité de vie. C'est pourquoi, en l'absence de symptômes ou de complications, aucun traitement n'est généralement prescrit et de nombreux patients n'auront pas besoin d'être traités pendant plusieurs années. Lorsqu'il devient nécessaire, le traitement repose sur le ruxolitnib : inhibiteur sélection des Janus Kinase 1 et 2, enzymes impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. La dose initiale recommandée de Jakavi est basée sur les taux de plaquettes(65) (Tableau 6).

Tableau 6 : Posologie de ruxolitinib en fonction du taux de plaquette[65]

Taux de plaquettes	Dose initiale
Supérieur à 200 000/mm^3	20 mg par voie orale deux fois par jour
100 000 à 200 000/mm^3	15 mg par voie orale deux fois par jour
De 75 000 à moins de 100 000/mm^3	10 mg par voie orale deux fois par jour
De 50 000 à moins de 75 000/mm^3	5 mg par voie orale deux fois par jour

La greffe de CSH est actuellement le seul traitement permettant de guérir la maladie. Elle nécessite de trouver un donneur parfaitement compatible. C'est un traitement lourd qui expose au risque de complications sévères et qui n'est proposé qu'à des patients encore jeunes ayant une forme évolutive de la maladie. C'est pourquoi la greffe ne concerne qu'une minorité de patients. Néanmoins, l'utilisation de protocoles préparatoires allégés permet progressivement de reculer la limite d'âge.

L'évolution de la myélofibrose primitive est chronique et progressive, plus ou moins lente selon les patients. Le suivi repose essentiellement sur des consultations régulières avec un hématologue et sur les examens sanguins

2.5.3. Polyglobulie primitive

Physiopathologie :

La polyglobulie primitive (PP) ou maladie de Vaquez est caractérisée par un excès de globules rouges provoqué par une hyperproduction de la moelle osseuse. Cette augmentation de production est due à la présence à l'intérieur des cellules malignes d'une protéine mutée, la protéine JAK2, qui entraîne une prolifération non régulée des précurseurs érythropoïétiques.

Epidémiologie :

C'est une maladie assez rare qui touche aussi bien les hommes que les femmes. Elle est le plus souvent diagnostiquée autour de 60 ans. Son incidence est de l'ordre de 10 à 15 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an[66].

Clinique :

La PP est une maladie qui évolue progressivement, avec peu de symptômes spécifiques. Il existe souvent une érythrose de la peau, apparaissant principalement au niveau du visage et

des paumes, qui se voit aussi au niveau des muqueuses (bouche, conjonctive). Les patients peuvent souffrir de maux de tête, de vertiges, de phosphènes devant les yeux, de bourdonnements d'oreille et de fourmillements au bout des doigts. Les « crises érythromélalgiques » constituent un symptôme caractéristique mais inconstant de la maladie : il s'agit d'épisodes douloureux au niveau des extrémités des pieds ou des mains, s'accompagnant de rougeur et de sensations de brûlures.
Un signe très caractéristique est la survenue de prurit déclenché au contact de l'eau chaude.

Diagnostic :

Le diagnostic est souvent fortuit. On constate notamment une augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. L'hématocrite est le critère le plus évocateur de la maladie. Le diagnostic de polyglobulie est certain lorsque son taux est supérieur à 60 % pour un homme et à 56 % pour une femme. Si le taux se situe entre 52 % et 60 % chez un homme et 48 % et 56 % chez une femme, une mesure de la masse sanguine est souhaitable. Cet examen réalisé dans un service de Médecine Nucléaire.
Lorsque le diagnostic de polyglobulie est posé, il est nécessaire de déterminer s'il s'agit d'une maladie de Vaquez (MV). Une splénomégalie est alors recherchée au cours d'un examen clinique et par échographie abdominale. Parallèlement, d'autres anomalies dans le sang sont recherchées en particulier une augmentation des globules blancs et des plaquettes. La recherche et l'identification de la mutation du gène JAK2 fait également partie du diagnostic car cette mutation acquise est présente dans 95 % des cas. Dans les 5 % de cas où cette mutation génétique n'est pas présente, d'autres examens complémentaires peuvent être requis: culture des cellules de la moelle osseuse à l'origine des globules rouges et caryotype en particulier. Ces examens nécessitent un prélèvement de moelle osseuse.

Prise en charge :

Si la polyglobulie n'est pas traitée, des complications thrombotiques peuvent apparaître, c'est-à-dire l'obstruction d'un ou plusieurs vaisseaux sanguins. Celles-ci sont susceptibles d'entraîner des phlébites qui peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires et d'accidents vasculaires cérébraux. Ces troubles sont d'autant plus à craindre que des facteurs de risque (tabac, diabète, hypertension artérielle, obésité, excès de cholestérol) sont présents.
A long terme, une fibrose peut se développer au niveau de la moelle osseuse, ce qui risque d'entraîner l'apparition d'une anémie et d'une splénomégalie. Après de nombreuses années

d’évolution, la maladie de Vaquez peut aussi se transformer en LA. Ces évolutions sérieuses et tardives restent très rares.
Lorsque la polyglobulie est importante, c’est-à-dire avec un hématocrite très élevé, le premier traitement consiste à pratiquer des saignées et prélever entre 300 et 450 ml de sang selon le poids et la taille du patient. Les saignées permettent de diminuer rapidement l’hématocrite et de réduire le risque de complications.
Parallèlement, le traitement au long cours de la maladie de Vaquez repose sur la prise d’un traitement oral dit « myélofreinateur » qui réduit la production des globules rouges et des plaquettes par la moelle osseuse.

Trois médicaments cytostatiques sont proposés :

- L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) est le traitement de référence des patients âgés. Administré par voie orale, il expose à une myélosuppression et une surveillance hématologique régulière est indispensable.
- Le pipobroman est un agent alkylant indiqué en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée. Il est administré par voie orale. Les principaux effets indésirables sont ceux de la myélosuppression, les troubles digestifs et cutanés.
- Le ruxolitinib. Il est lui aussi administré par voie orale et indiqué en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxycarbamide. Les principaux effets indésirables sont ceux de la myélosuppression et l'augmentation du risque infectieux.

On leur associe souvent de l’aspirine à faible dose en continu, afin de limiter le risque thrombotique.

Le suivi de la maladie peut être réalisé par le médecin traitant, une fois le diagnostic posé et le traitement prescrit par un spécialiste. Au début, une surveillance hebdomadaire de l’hémogramme est nécessaire. Une fois que le traitement d’entretien est mis en place, une surveillance mensuelle, voire plus espacée, est suffisante. Celle-ci reste indispensable car elle permet de s’assurer de l’efficacité du traitement et d’éviter tout risque de surdosage qui pourrait entraîner une baisse trop prononcée des cellules sanguines.
Une consultation de suivi est préconisée une à deux fois par an, afin de s’assurer de la bonne efficacité du traitement, de l’absence d’effets secondaires, de son observance et de l’absence de survenue de signes évocateurs d’une transformation hématologique. On ne guérit pas d’une MV mais, si elle est dépistée suffisamment tôt et correctement traitée, son évolution sera chronique et le risque de complications vasculaires grandement diminué.

2.5.4. Thrombocytémie essentielle

Physiopathologie :

La thrombocytémie désigne un ensemble de maladies du sang qui affectent principalement les plaquettes sanguines.

Dans 85 % à 90 % des cas, les thrombocytémies sont dites « réactionnelles » car elles surviennent notamment après un stress intensif, une infection, une inflammation, une tumeur solide ou une carence en fer.

Dans 10 % à 15 % des cas, elles sont dites « essentielles » car elles ne sont pas la conséquence d'un autre trouble. La TE est caractérisée par une production excessive et persistante au sein de la moelle osseuse des plaquettes sanguines. Ces dernières jouent un rôle important au niveau de la coagulation du sang et dans les phénomènes d'hémostase. Les mécanismes de survenue de cette maladie ne sont pas encore bien connus.

Un nombre élevé de plaquettes peut principalement entraîner deux types de complications:

- La survenue d'une thrombose, c'est-à-dire la formation d'un caillot qui obstrue, partiellement ou totalement, un vaisseau sanguin.

Selon la région du corps ou l'organe concerné, une thrombose peut avoir des conséquences plus ou moins sévères. Lorsque le cœur est touché, la thrombose est susceptible d'entraîner un infarctus du myocarde alors qu'au niveau du cerveau, des manifestations ischémiques transitoires telles que des migraines et des troubles oculaires (vision double, modification du champ visuel par exemple), voire un accident vasculaire cérébral ischémique peuvent se produire. Elle peut également induire une phlébite, c'est-à-dire une inflammation d'une veine à l'endroit où se trouve le caillot. Cependant, le plus souvent, une thrombose liée à la TE touche la microcirculation entraînant un syndrome appelé érythromélalgie. Ce dernier se traduit par l'apparition, au niveau des mains et des pieds, de rougeurs et de sensations douloureuses de brûlures.

- La survenue d'une hémorragie.

Dans la plupart des cas, cela se manifeste par des saignements de nez ou des gencives, des ecchymoses ou d'une hématurie. Il peut survenir des hémorragies internes (notamment digestives), mais celles-ci sont beaucoup plus rares.

Epidémiologie :

La TE est une maladie peu fréquente puisque l'on recense de 1 à 2,5 cas pour 100 000 habitants chaque année en France. Elle survient le plus souvent après 50 ans, touchant autant

d'hommes que de femmes. On observe toutefois un pic de fréquence aux alentours de 30 ans, en particulier chez les femmes[67].

Clinique :

La TE est asymptomatique dans la moitié des cas au moment du diagnostic. Dans les autres cas, elle peut se révéler par différents symptômes, plus ou moins sévères, comme une thrombose entraînant une phlébite au niveau d'une jambe, un accident cardiaque ou neurologique, des saignements de nez ou des gencives, des ecchymoses survenant après un choc minime, voire sans aucune raison apparente.

L'érythromélalgie est l'un des symptômes les plus révélateurs de la maladie.

Diagnostic :

Lorsqu'elle est asymptomatique, la TE est généralement découverte de façon fortuite, à l'occasion d'un examen sanguin. L'analyse montre alors un taux sanguin élevé de plaquettes, généralement supérieur à 600 G/L. Le plus souvent, il n'y a pas d'autre anomalie sanguine.

Le diagnostic repose en premier lieu sur un examen clinique complet qui vise notamment à rechercher une splénomégalie, présente dans la moitié des cas, et une hépatomégalie, présente chez 15 % à 20 % des patients. Une carence en fer peut également être recherchée. Enfin, une ponction ou une biopsie de la moelle osseuse peuvent être effectuées et permettent d'analyser les cellules et de détecter les anomalies présentes. Elle permet également de rechercher d'éventuelles particularités au niveau des chromosomes des cellules de la moelle. Tous ces examens ont pour but de déterminer si l'augmentation du nombre des plaquettes n'est pas liée à une autre maladie, car il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer la TE. Ainsi, une mutation du gène JAK2 n'est retrouvée que dans la moitié des cas.

Prise en charge :

La prise en charge thérapeutique de la TE vise, d'une part, à prévenir la survenue d'une thrombose ou d'une hémorragie, et d'autre part, à diminuer si nécessaire le nombre de plaquettes sanguines.

La prévention des thromboses repose essentiellement sur la prise d'aspirine à faible dose.

La diminution du nombre des plaquettes peut être obtenue grâce à des médicaments dits « cytoréducteurs ». A l'heure actuelle, plusieurs médicaments de ce type sont disponibles : l'hydroxyurée, le ruxolitinib et l'anagrélide.

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique phosphodiestérase III. Le mécanisme d'action spécifique par lequel l'anagrélide réduit le nombre de plaquettes n'est pas encore totalement connu, bien qu'il ait été confirmé par des informations issues d'études *in vitro* et *in vivo* que l'anagrélide agissait de façon sélective sur les plaquettes. Les études *in vitro* de la mégacaryocytopoïèse chez l'homme ont établi que l'action inhibitrice de l'anagrélide sur la formation des plaquettes chez l'homme s'opère par retardement de la maturation des mégacaryocytes et par réduction de leur taille et de leur ploïdie. Des actions *in vivo* similaires ont été observées sur des échantillons de biopsie de moelle osseuse de patients traités[68].

Le choix du traitement est établi en fonction notamment de la tolérance attendue pour chaque patient. Les modalités de traitement dépendent de plusieurs éléments : le stade de la maladie, de l'âge du patient et des facteurs de risque cardiovasculaire qu'il présente.

Chez les patients jeunes, avec une maladie asymptomatique et sans facteurs de risque cardiovasculaire, une simple surveillance ou la prise d'aspirine à faible dose est généralement proposée.

Pour les patients plus âgés et/ou qui présentent un risque important de thrombose, un traitement cytoréducteur associé à l'aspirine à faible dose est préconisé. Lorsqu'un traitement est mis en œuvre, les médicaments actuels permettent dans la grande majorité des cas de contrôler la maladie, avec des effets indésirables plus ou moins marqués selon les produits et la sensibilité individuelle de chaque patient. L'espérance de vie des malades atteints de TE est ainsi similaire à celle des personnes bien portantes.

En conclusion, les prises en charge thérapeutiques des différentes hémopathies se développent notamment avec une place prépondérante des chimiothérapies par voie orale. En effet, parmi les treize hémopathies décrites sur cette première partie, toutes contiennent des chimiothérapies par voie orale dans au moins une des lignes de traitement. Ainsi, les propos suivants vont s'attacher à décrire leurs spécificités à travers les deux modes de dispensation possible : officinal et hospitalier.

2.4. Chimiothérapies par voie orale

En 1995, 12 molécules de chimiothérapies étaient disponibles par voie orale. Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004[69] a modifié le régime de la prescription restreinte et a organisé la vente au public de médicaments par les établissements de santé, ainsi les services de « rétrocession » sont apparus. Ce décret a permis la sortie de réserve hospitalière de nombreux médicaments jusque là réservés à l'hôpital dont de nombreux anticancéreux oraux maintenant délivrés en officine de ville. En 2022, le nombre de chimiothérapie par voie orale s'élève à 91 spécialités.

Parmi les avantages liés aux chimiothérapies par voie orale, on retrouve :

- un mode de traitement préféré par les patients avec une administration plus simple et non invasive qui améliore leur confort de vie[70]
- une optimisation de la qualité de vie des patients avec moins d'aller-retour à l'hôpital[71]
- une amélioration de la prise en charge de certains cancers grâce à leur évolution vers une forme chronique[72]
- une efficacité comparable à la voie intraveineuse[73]
- une réduction du coût en comparaison à certains protocoles par voie IV[74] grâce à un allègement de la prise en charge hospitalière

En revanche, elles présentent également des inconvénients comme :

- une variabilité de la biodisponibilité inter individuelle [75]
- un risque de banalisation de la chimiothérapie per os[76] (administration à domicile)
- une possible difficulté de gestion des effets secondaires de la chimiothérapie orale[77]
- un possible manque d'observance[78] de la part des patients notamment en lien avec la complexité de certains schémas thérapeutiques
- formation insuffisante des professionnels de santé[79,80] :
- sur les toxicités de certaines molécules (rash cutané, syndrome main-pied, HTA, œdème périphérique)
- sur leur prise en charge spécifique
- sur les interactions médicamenteuses particulières

De nombreux avantages poussent à s'orienter vers une prise en charge par chimiothérapie par voie orale, toutefois la complexité des circuits de prescription et de dispensation de ces dernières rend parfois leur accès difficile.

2.4.1. Mode de dispensation des chimiothérapies orales à l'officine

En 2020 en officine, les thérapies ciblées représentent 66 % des dépenses d'anticancéreux et leur part ne cesse d'augmenter depuis quelques années. Ainsi, le palbociclib est la principale thérapie ciblée génératrice de dépenses délivrée en officine, avec 331 millions d'euros, suivi de l'ibrutinib (289 millions d'euros) et de l'osimertinib (167 millions d'euros)[81].

Les chimiothérapies comportent quelques particularités qui se doivent d'être vérifiées avant leur dispensation notamment concernant :

- le statut de la molécule prescrite (prescription initiale hospitalière : PIH, prescription hospitalière : PH..) et l'habilitation du médecin à la prescrire
- l'identification du patient, taille, poids et surface corporelle pour certains traitements
- la DCI de la molécule et sa voie d'administration
- la posologie : dose standard ou adaptée aux effets secondaires, dose maximale respectée, rythme d'administration…

Par ailleurs, devant le statut particulier de ces traitements, il est également nécessaire de :

- s'assurer de la bonne observance du patient (cohérence quantité dispensée et date de renouvellement) et rechercher les éventuels obstacles
- vérifier la bonne tolérance
- impliquer le patient dans sa prise en charge à l'aide du carnet de suivi et d'entretiens
- rappeler si nécessaire : modalités de prise, schéma posologique, conseils de bonne observance, prévention et gestion des effets indésirables.

La délivrance de ces chimiothérapies est souvent concomitante à celle des traitements annexes associés.

2.4.2. Mode de dispensation des chimiothérapies orales en établissement de santé

Cette partie sera exposée à travers l'exemple d'un protocole contenant des molécules à dispensation strictement hospitalière.

Le protocole **Daratumumab/Revlimid®/Dexamethasone ou DRD**[82] dans la prise en charge en première ligne du myélome multiple[83] est composé de :

- **Darzalex®/Daratumumab** en sous cutané[84] est un anticorps monoclonal uniquement réservé à l'usage hospitalier et administré dans l'établissement de santé :

➔ **16mg/kg IV :**

C1-C2 = J1, J8, J15, J22

C3-C6 = J1, J15

C7 et + = J1

Un groupage sanguin avec phénotypage étendu avec RAI et une sérologie hépatite B doivent être réalisés avant le début du traitement.

- **Revlimid®/Lénalidomide** possède des propriétés antinéoplasiques, antiangiogéniques, proérythropoiétiques et immunomodulatrices. Il s'administre par voie orale 21 jours sur 28 jours de traitement. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie et en hématologie et sa dispensation hospitalière est encadrée par un formulaire d'accord de soin. Ainsi, avant la première dispensation le pharmacien hospitalier doit s'assurer que le formulaire d'accord de soin a été expliqué au patient et son consentement recueilli. Une copie du formulaire d'accord de soin rempli est conservée par le médecin prescripteur et une autre copie est remise au patient avec son carnet de suivi. Par conséquent, à chaque nouvelle dispensation, le patient doit se munir : de l'ordonnance, de son carnet patient contenant le formulaire d'accord de soin et d'un bilan biologique récent réalisé pendant la semaine de pause.

Le pharmacien hospitalier vérifiera sur ce dernier :

- taux de globules blancs et notamment de polynucléaires neutrophiles (PNN) qui doit être supérieur à 1G/L
- taux de plaquettes qui doit être supérieur à 50G/L
- la fonction rénale au travers du DFG, la posologie du lenalidomine devra être adaptée en cas de dégradation de la fonction rénale.

➔ **25mg/j per os (PO) de J1 à J21 (posologie à adapter en fonction de la tolérance et de la fonction rénale)**

- **Néofordex®/Dexamethasone** est un corticoïde avec des propriétés anti inflammatoire et immunosuppresseur. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie et sa dispensation est uniquement hospitalière.

➔ **40mg/j PO à J1, J8, J15 et J22 (posologie à adapter en fonction de la tolérance, de l'âge et de la fonction rénale)**

Par ailleurs, des traitements complémentaires sont associés à ce protocole. Ainsi, on retrouve une co-prescription :

- D'antithrombotique en prévention du risque de thrombose engendré par le lénalidomide.
- D'antiviral en prévention du risque de réactivation virale engendré par l'immunodépression
- D'antibiotique en prévention des infections notamment pulmonaires pouvant survenir devant l'immunodépression

Ces co-prescriptions associées seront développées dans la partie II.2.3.

Par conséquent, étant donné les modes de prescription et de dispensation des molécules composant le protocole DRD, les professionnels de santé de ville ne sont pas directement sollicités dans la prise en charge thérapeutique de leur patient. Ainsi, à travers cet exemple de dispensation purement hospitalière, il apparait indispensable de renforcer le lien avec les professionnels de ville afin de leur permettre de prendre en charge leur patient en cas de survenue d'effets secondaires au domicile.

PARTIE II : PARCOURS DE SOIN DU PATIENT EN ONCO-HEMATOLOGIE

1. Parcours de soin

Le parcours de soin du patient en cancérologie est scindé en plusieurs étapes[85] :

- L'étape des examens, l'objectif est d'établir un diagnostic précis et certain de la maladie notamment en ayant recours à différents examens d'imagerie, d'analyses biologiques et moléculaires.
- L'étape de la RCP au cours de laquelle des spécialistes de la maladie confirment le diagnostic et discutent d'une prise en charge optimale, adaptée au patient
- L'étape de l'annonce du diagnostic. Au cours de cette étape le médecin remet un PPS (Annexe 1) au patient reprenant les informations du traitement proposé et recueille immédiatement ou à distance le consentement du patient pour ce traitement. Une infirmière coordinatrice peut également intervenir à cette étape pour faire le point avec le patient sur la suite de sa prise en charge.
- L'étape du/des traitement(s) débute dès lors que la prise en charge thérapeutique commence.

La suite de cette partie sera illustrée à travers l'exemple du parcours de soin standardisé d'un patient pris en charge en service d'onco-hématologie à l'Hôpital de la Conception, AP-HM.

Dans notre établissement, une consultation pharmaceutique est programmée le plus souvent à la demande du médecin prescripteur. Ainsi, une infirmière coordinatrice contacte le patient en amont pour organiser la suite de sa prise en charge et recueillir des informations notamment concernant son traitement chronique. Le traitement est par la suite transmis au pharmacien hospitalier par mail.

Une première recherche d'interactions médicamenteuses est effectuée, à la fois dans le traitement habituel du patient et avec la chimiothérapie initiée.

La consultation pharmaceutique se déroule au cours d'une consultation pluridisciplinaire en coordination avec une infirmière de pratique avancée et l'oncologue référent. D'autres professionnels de santé s'intègrent à cette consultation en fonction des besoins du patient (psychologue, diététicien).

L'entretien se déroule en plusieurs étapes selon les recommandations de la SFPC[86]:

- le recueil des informations et coordonnées du patient et des professionnels de santé qui le prennent en charge en ville
- la transmission d'informations concernant la chimiothérapie par voie orale initiée
    - Forme galénique, dosage
    - Modalités et rythme d'administration (pauses ou non dans le traitement)
    - Principaux effets indésirables et la conduite à tenir en cas d'apparition
    - La conduite à tenir en cas de vomissements ou d'oublis
    - Les aliments à ne pas consommer si la thérapeutique prescrite le nécessite
- le recueil de l'automédication, de la phytothérapie, de l'alimentation et du recours à des médecines alternatives (mode de vie etc…)
- la communication des coordonnées des personnes à joindre en cas de nécessité
- la remise d'une fiche médicament reprenant l'ensemble des informations abordées lors de la consultation et du plan de soin personnalisé.

L'entretien est clôturé par une reformulation de la part du patient des informations retenues et transmises et une réponse aux éventuelles questions de sa part.
A la suite de la consultation, le patient est contacté une semaine et un mois plus tard afin de faire le point sur la tolérance et l'observance au traitement.

Ainsi, cet entretien marque l'entrée du patient sous chimiothérapie par voie orale dans le parcours de soin décrit par l'institut national du cancer (InCa) (Figure 10).

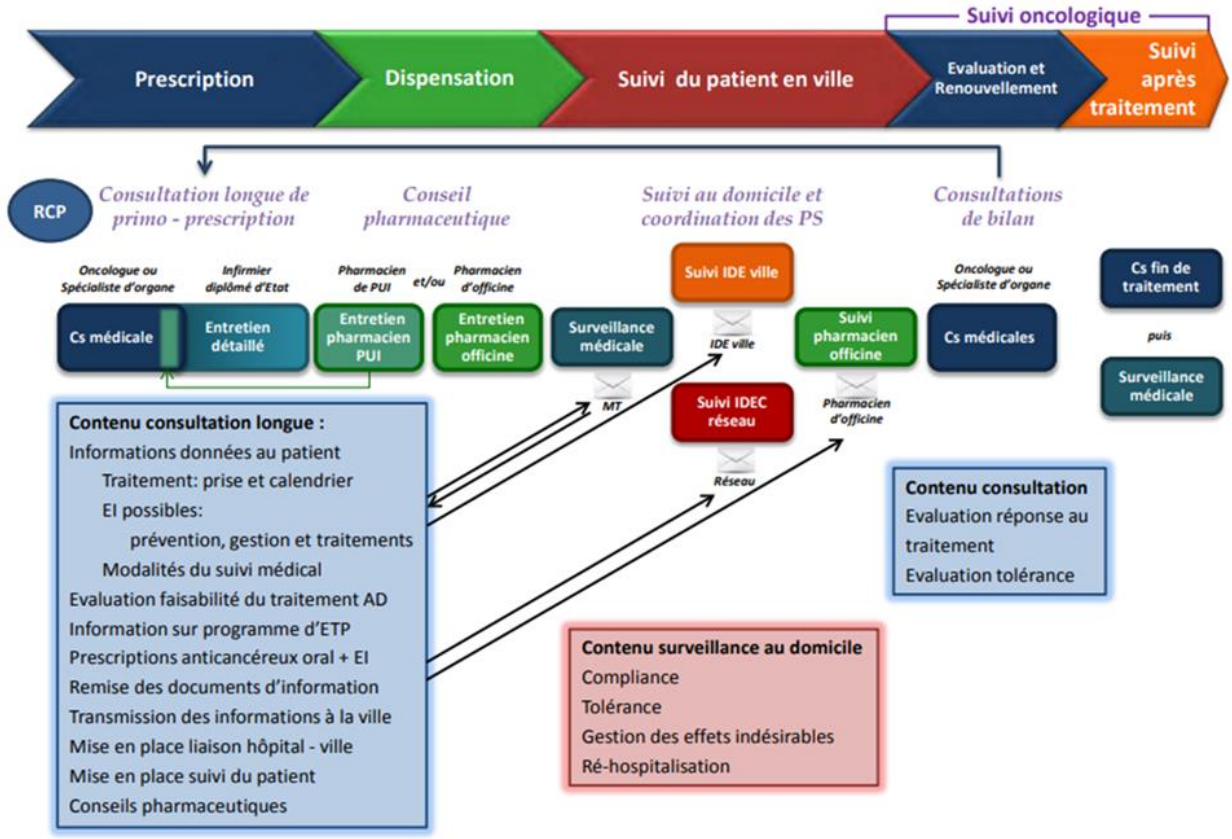


Figure 10 : Parcours de soin et suivi du patient sous chimiothérapie par voie orale[87]

L'entretien amorce donc la prise en charge et le suivi en collaboration avec les professionnels de ville du patient.

Quel que soit le mode de dispensation des chimiothérapies VO, de nouvelles problématiques sont soulevées avec l'apparition de nombreux effets indésirables au domicile pouvant conduire à une adaptation de la dose administrée ou même à sa suspension. Par ailleurs, l'administration par voie orale de ces thérapies rend leur efficacité sensible à l'adhésion du patient avec de nombreux risques qui en découlent : l'inobservance, les erreurs de dosage, une modulation des horaires de prise et la non application des recommandations en cas d'oubli. Tout cela peut limiter l'efficacité des traitements et par conséquence avoir un impact sur la survie des patients. C'est pourquoi, la partie suivante va s'attacher à démontrer l'importance du rôle du pharmacien dans la prise en charge, le suivi de l'observance lesquelles se traduisent indirectement sur la survie des patients sous chimiothérapies VO.

2. Rôle des pharmaciens dans la délivrance, le suivi et la gestion des effets indésirables

Le décret n° 2022-693 du 26 avril 2022[88] relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de soins de traitement du cancer rappelle le rôle central du pharmacien dans le bon usage des traitements avec une collaboration nécessaire entre les professionnels hospitaliers, le médecin traitant, le pharmacien d'officine et les infirmières pour favoriser l'adhésion du patient à son traitement et optimiser ainsi ses chances de guérison.
Les objectifs de l'accompagnement par le pharmacien des patients traités par anticancéreux oraux sont multiples[89] :

- rendre le patient autonome et acteur de son traitement
- limiter la perte de repères de ces patients
- favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux
- informer le patient et obtenir l'adhésion à son traitement
- l'aider dans la gestion des traitements
- prévenir les effets indésirables
- assurer une prise en soins coordonnée du patient

En effet, ces molécules sont le plus souvent des traitements innovants, mais dont la fréquence des effets indésirables et leurs niveaux de gravité restent élevés. Survenant le plus souvent en ville, ils mobilisent les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux), mais aussi les équipes de primo-prescription des établissements de santé, voire les équipes des établissements associés. Les échanges inter professionnels participent à la qualité et à la sécurité de la prise en charge.

2.1. Pharmacien d'officine : interlocuteur privilégié par les patients

D'après l'étude Avenir Pharmacie[90] parue dans la revue PharmagoraPlus, le pharmacien est perçu comme le premier interlocuteur santé du patient. Entre le médecin, l'infirmier, et le pharmacien, c'est le pharmacien qui est considéré comme le professionnel de santé le plus facilement accessible par près de 2 patients sur 3 (63%). L'élément le plus important dans le choix du pharmacien est sa proximité (45%), son expertise (15%), la disponibilité en stock des produits sur ordonnance (15%) et enfin la disponibilité d'un professionnel de santé sans rendez-vous (13%).

Par ailleurs, si la proportion des patients avec une bonne observance est insuffisante, ils n'en sont pas moins ouverts à un certain nombre de services délivrés par leur pharmacien pour les accompagner. La quasi totalité des patients chroniques font confiance à leur pharmacien pour les aider à bien prendre leur traitement (99%). Cependant 2 patients chroniques sur 3 trouveraient utiles d'avoir un entretien de 15 minutes avec leur pharmacien pour les aider à bien prendre leur traitement. Un peu plus d'1/3 des patients seraient intéressés par la préparation d'un pilulier par le pharmacien chaque semaine et un peu plus 1/4 d'entre eux seraient prêts à payer pour ce service. Les patients estiment que leur pharmacien doit jouer un rôle pivot entre lui et les autres professionnels de santé. En effet, 68% des patients trouveraient utile, en cas d'hospitalisation prévue, d'avoir un entretien de quinze minutes avec leur pharmacien pour répondre à leurs questions et préparer leur retour à la maison. La grande majorité des patients et des pharmaciens trouve important d'établir une bonne communication entre les professionnels de santé.

2.2. Délivrance des traitements sur la liste de rétrocession par le pharmacien hospitalier

La rétrocession correspond à la dispensation de médicaments par les pharmacies hospitalières aux patients non hospitalisés, par dérogation ou en complément du circuit habituel des pharmacies de ville. Elle permet aux patients d'avoir accès à certains traitements malgré leurs contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, ou qui nécessitent un suivi particulier de la prescription ou de la délivrance.

Depuis la publication du décret n° 2021-1531 du 26 novembre 2021[91], l' agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) fixe et publie la liste de rétrocession mentionnée à l'article L. 5126-6 du code de la santé publique.

Les dépenses liées aux médicaments anticancéreux représentent 624,5 millions d'euros, soit plus d'un quart du total des remboursements réalisés par l'assurance maladie pour des médicaments de la liste de rétrocession en 2020 bien que le remboursement des médicaments anticancéreux ait diminué de 3,1 % par rapport à 2019. Les dépenses sont concentrées sur peu de molécules : trois molécules représentent à elles seules près de 87 % des dépenses : le lénalidomide, qui reste le médicament le plus remboursé, le pomalidomide et la midostaurine. Les dépenses consacrées à des médicaments anticancéreux ont augmenté de 12,1 % par rapport à 2019 et s'élèvent à 3,12 milliards d'euros en 2020. Depuis plusieurs années, la part

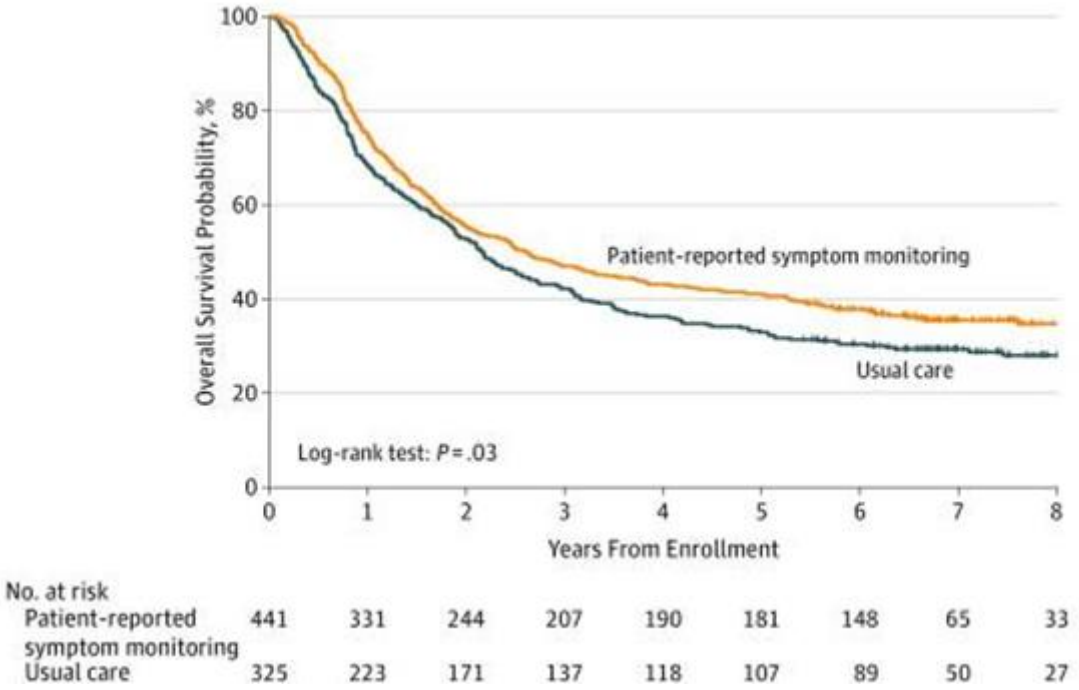
des anticancéreux progresse pour atteindre 16 % de l'ensemble des dépenses lors des dernières estimations. La commercialisation des génériques devrait engendrer une diminution de ces dépenses.

Certains traitements suivent un parcours de distribution très particulier afin d'en contrôler la prescription et la dispensation. En effet, le lénalidomide suit un système de distribution contrôlé dans le but de s'assurer que des fœtus n'y soient pas exposés. Afin de réduire le risque de prescription et de délivrance par des professionnels qui ne sont pas informés des exigences du Programme de Prévention de la Grossesse, le système de distribution contrôlé par le fabricant est tel que le lénalidomide ne sera prescrit et délivré que par des professionnels ayant confirmé avoir bien reçu, lu et compris et qui s'engagent à respecter les informations reprises dans le « Dossier d'information destiné aux professionnels de la santé » et le Plan de Gestion des Risques.

Par conséquent, avant d'instaurer un traitement par le lénalidomide, il est demandé au médecin et au patient de signer un « Formulaire d'accord de soins » (Annexe 2) confirmant que les avantages et les risques d'une thérapie par lénalidomide ont été expliqués et compris et que les exigences imposées par le programme de prévention de la grossesse (PPG) seront respectées. Ce formulaire doit être conservé dans le dossier du patient.

Ainsi, les patients sont favorables à l'implication des pharmaciens dans le suivi régulier de leur traitement. Par ailleurs, le développement des chimiothérapies par voie orale tend à une prise en charge à domicile qui repose sur l'autonomie du patient dans la gestion de son traitement et ses effets secondaires. Pour pallier à ses derniers, des traitements annexes à visée préventive sont mis en place. Ils peuvent être à la fois spécifiques à la prise en charge en onco-hématologie mais aussi plus généraux (mucites, diarrhées…). Ces effets indésirables peuvent parfois mener jusqu'au décès du patient si la prise en charge n'est pas rapide et adaptée (ex : neutropénie fébrile). Ainsi, le pharmacien occupe un rôle clé dans l'accompagnement à leur gestion.

Une étude d'Ethan Basch et al., a permis de montrer un bénéfice en terme de survie globale lorsque les patients ont la possibilité de déclarer leurs effets indésirables post injection de chimiothérapie IV à l'aide d'une application sur smartphone comparativement à ceux ayant un suivi médical standard (Figure 11).



No. at risk									
Patient-reported symptom monitoring	441	331	244	207	190	181	148	65	33
Usual care	325	223	171	137	118	107	89	50	27

Figure 11 : Survie des patients sous chimiothérapies avec un suivi interactif de leurs effets secondaires et avec un suivi standard en fonction des années[92]

En effet, 77% des symptômes déclarés ont été résolus par des conseils sur la gestion des symptômes, des traitements de support ou des modifications de dose[92]. Ainsi, cette étude montre l'importance de la prise en charge des effets secondaires avec un impact direct sur la survie globale des patients.

A l'hôpital de la Conception, AP-HM – Marseille, nous ne disposons pas d'outils numériques permettant le suivi de nos patients. Aussi, comme nous l'avons indiqué auparavant, un suivi précoce à J7 et M1 a été initié et ce afin de prendre en charge de manière précoce les effets secondaires en lien avec la chimiothérapie orale. Ainsi, une étude prospective[93] menée de septembre 2020 à janvier 2021 regroupe 35 patients âgés de 32 à 88 ans. Nous nous sommes intéressés aux effets indésirables (EI) rencontrés classés par grade, aux actions opérées en cas d'EI de grade 3 (selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events) et enfin nous avons réalisé une enquête de satisfaction des patients et de leur entourage vis-à-vis de cette prise en charge.

À J7, 24 patients sur 31 ont connu au moins un EI, 7 n'en ont pas eu. À M1, 19 patients sur 24 ont signalé un EI ou plus, seulement 5 n'ont rien eu. De plus, les EI de G3 ont nécessité une action spécifique et rapide. A J7, 6 actions ont été menées, dont 3 arrêts de traitement, 2 hospitalisations et une modification d'ordonnance. À M1, ce sont 10 actions qui ont été réalisées dont 5 arrêts de traitement, 2 hospitalisations et 3 modifications d'ordonnance. Ces actions ont été conduites suite aux appels téléphoniques de suivi. Ces données soulignent l'importance de la continuité dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale dans le temps, d'autant plus que la gravité des EI augmente avec le temps.

Ainsi, le rôle du pharmacien s'inscrit pleinement dans le suivi et la prise en charge des effets secondaires sur le long terme. Ce travail met l'accent sur la nécessité d'un suivi des patients en ville et donc sur la coordination optimale au bénéfice des patients. Cette coordination implique tout particulièrement le médecin traitant et le pharmacien d'officine.

2.3. Traitements annexes

Cette partie, non exhaustive, a pour vocation de répertorier les traitements annexes et les conseils associés afin de prévenir ou pallier aux effets secondaires pouvant être engendrés par les chimiothérapies.

Les traitements annexes font partie intégrante de la prise en charge oncologique afin de prévenir la survenue des effets secondaires. De plus, lors des consultations longues d'initiation, la gestion des effets secondaires de G1-G2 qui peuvent être gérés par le patient à domicile, est abordée. Des explications sont données sur la gestion des effets secondaires et la conduite à tenir impliquant bien souvent la prise de médicament. Les patients à l'issu de ces consultations ont ainsi des ordonnances en « si besoin », qui devront être utilisées en cas de survenue de ces derniers.

2.3.1. La prévention bactérienne et fongique

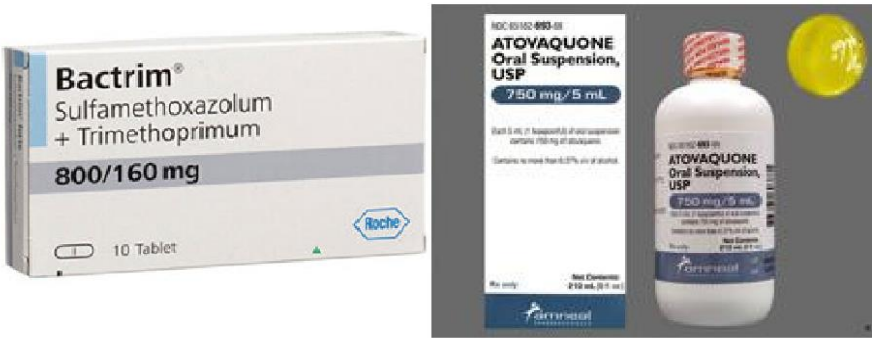


Figure 12 : Médicaments utilisés dans la prévention bactérienne et virale[94,95]

Le Bactrim® est l'association du sulfamethoxazole et du trimethoprime. Ils bloquent à des étapes successives la synthèse des folates et inhibent ainsi les voies métaboliques qui en dépendent. Ainsi, les productions d'ADN, d'ARN et de protéines sont inhibées. Le Bactrim® Forte dose s'administre à la posologie d'un comprimé trois fois par semaine : Lu, Me, Ve en général.

L'atovaquone est un inhibiteur spécifique et puissant de la chaîne de transport des électrons des mitochondries eucaryotes chez certains parasites protozoaires et chez le champignon Pneumocystis jiroveci responsables de nombreuses pneumopathies chez les patients immunodéprimés[96]. L'atovaquone sirop s'administre à la posologie 750mg soit de 5mL trois fois par semaine.

2.3.2. La prévention virale

Figure 13 : Médicament utilisé dans la prévention virale[97]

Le valaciclovir ou aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase virale. L'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, et interrompt ainsi la synthèse de l'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Devant l'immunodépression et le risque de réactivation virale notamment des virus *Herpes simplex virus* (HSV) et *Varicelle zoster virus* (VZV), le valaciclovir est utilisé en prévention à

la posologie de 1 comprimé de 500mg matin et soir[98]. La posologie sera réduite à 1 comprimé par jour si la clairance est < 30mL/min.

2.3.3. La prévention anti-thrombotique

Figure 14 : Médicaments utilisés dans la prévention anti-thrombotique[99–101]

L'acide acétylsalicylique ou kardégic® inhibe l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2. L'enoxaparine se fixe sur l'antithrombine et augmente considérablement (x 1000) l'activation naturelle de l'inhibiteur de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. L'apixaban inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Les patients sous Revlimid® ou l'Imnovid® présente un fort risque de thrombose. Ce risque peut être prévenu par du kardégic® 75mg, de l'enoxaparine 4000 UI en SC une fois par jour ou de l'apixaban 5mg deux fois par jour (voir 2.5mg si adaptation de dose nécessaire). Il est également indispensable de tenir compte de la numération plaquettaire qui peut être fortement abaissée dans ces cas là. Une suspension de traitement est recommandée pour des valeurs de plaquettes <20G/L en fonction de la balance bénéfice/risque.

2.3.4. Les corticoïdes

Figure 15 : Médicaments utilisés à visée anti-inflammatoire[102,103]

Les corticoïdes agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. La dexaméthasone fait partie intégrante du traitement des hémopathies. La prednisolone peut également faire partie des traitements annexes afin de soulager des fièvres et/ou douleurs et sera adaptée à l'âge et à la fonction rénale. Elle sera privilégiée si le recours à des anti-inflammatoires est obligatoire à la place des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) souvent contre indiqués notamment chez les patients atteints de myélome multiple.

2.4. Traitements de support

Les traitements de support ont pour rôle de prendre en charge de manière curative les conséquences de la maladie et les effets secondaires du traitement.

Pour se faire, l'INCa vient de diffuser un référentiel qui aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de médicaments de chimiothérapie orale conventionnelle[104]. Afin d'adapter la prise en charge, il convient de grader les toxicités en fonction de l'intensité des symptômes selon les critères de toxicité du NCI-CTC[105].
Les enjeux sont notamment les suivants :

- harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et gestion des effets indésirables de ces traitements et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées)
- mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les professionnels des établissements de santé et de premier recours

- améliorer l'adhésion et l'observance des patients vis-à-vis des traitements par une bonne information des professionnels, en particulier de ville, sur les effets indésirables de ces médicaments.

2.4.1. La prise en charge de l'anémie

L'anémie se définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dL chez la femme et inférieur à 13g/dL chez l'homme. Le diagnostic repose sur un dosage de la ferritine, du coefficient de saturation de la transferrine et du fer sérique.

Les anémies sont classées selon le taux d'hémoglobine :

- entre 10 et 12g/dL : l'anémie est légère,
- entre 8 et 10 g/dL : l'anémie est modérée
- en dessous de 8g/dL : l'anémie est sévère.

Les symptômes associés à ces taux d'hémoglobine sont résumés dans la figure 16 ci-dessous :

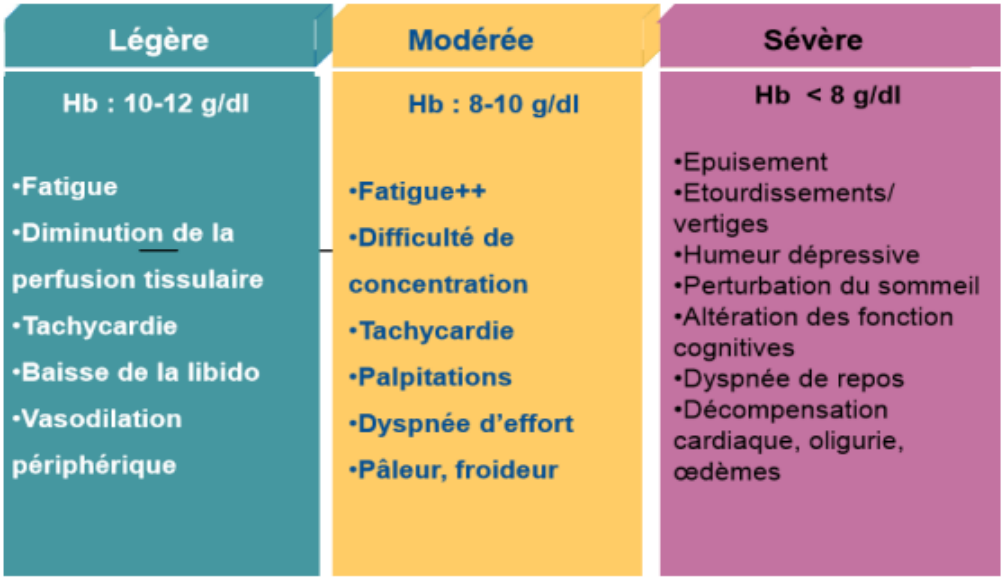


Figure 16 : Symptômes associés en fonction du taux d'hémoglobine[106]

Malgré les stimulants de l'érythropoïèse, la transfusion de culots globulaires peut être nécessaire avec un seuil critique de transfusion fixé à 8g/dl. Elle est indiquée lorsque le pronostic vital du patient est en jeu à court terme ou lorsque l'injection de stimulant de synthèse n'est plus efficace. L'injection de culots de globules rouges permet d'augmenter la survie globale des patients cancéreux. En revanche, les patients ayant reçus de nombreuses transfusions peuvent développer une surcharge en fer (férritinémie > 2500µg/dL). Il convient alors de réaliser une chélation du fer à l'aide de déféroxamine ou de déférasirox.

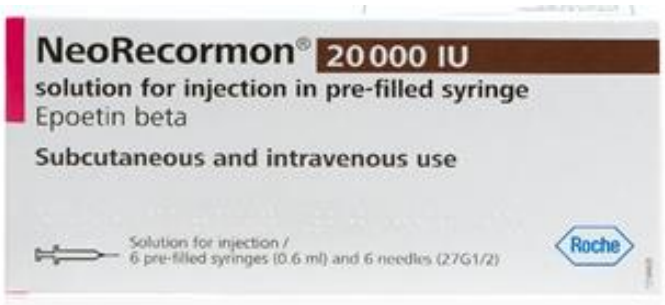


Figure 17 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de l'anémie[107,108]

Les stimulants existent sous deux formes : l'époétine alfa (BINOCRIT®, EPREX®), et darbépoétine alfa (ARANESP®), l'administration se fait par voie sous cutanée selon plusieurs schémas posologiques : pluri-hebdomadaires, hebdomadaires, bimensuels.

Les principaux effets indésirables sont une hypertension artérielle dose-dépendante et une augmentation du risque thromboembolique.

Dans certains cas, des anticorps anti-EPO à l'origine d'une résistance au traitement peuvent apparaitre.

Le suivi du traitement impose :

- Un dosage de l'hémoglobine toutes les quatre semaines.
- Une mesure de la tension artérielle
- Une NFS

L'injection d'EPO est interrompue dès que le taux d'hémoglobine atteint 11g/dl.

2.4.2. La prise en charge de la neutropénie

La neutropénie est définie comme un nombre de PNN < 1G/L et est considérée comme profonde lorsque le taux de PNN est < 0.5G/L. Elle survient généralement à partir du 8ème jour après le début de la chimiothérapie et le nadir est atteint entre J10 et J15. Une température ≥ 38,3°C sur une prise ou une température supérieure ou égale à 38°C sur deux prises à 1 heure d'intervalle ou encore une hypothermie brutale (< 36°C) et des signes de mauvaise tolérance orientent vers une neutropénie fébrile[109]. C'est une urgence thérapeutique et justifie l'administration d'un traitement antibiotique probabiliste à large spectre afin d'éviter l'évolution en infection mortelle.

Le G-CSF stimule la maturation des leucocytes, en particulier les polynucléaires neutrophiles et réduisent la durée et l'incidence des neutropénies fébriles (Figure 18).

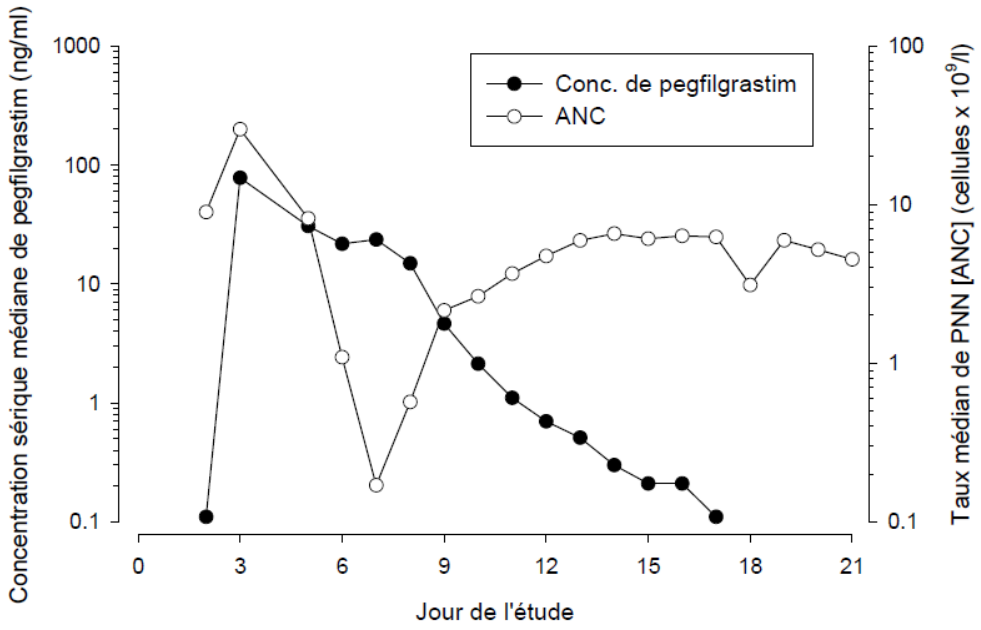


Figure 18 : Evolution du taux de PNN en fonction de la concentration en Pegfilgrastim les jours suivants l'injection[110]

En réponse à la neutropénie, le G-CSF est physiologiquement libéré par les cellules endothéliales, les fibroblastes et les macrophages. Environ 24 heures après injection de G-CSF, on observe une augmentation du nombre de PNN circulants, de monocytes et de lymphocytes.

Les G-CSF sont administrés aux patients entre 24 et 72 heures après la fin de leur chimiothérapie par voie sous cutanée. L'injection de facteurs de croissance en même temps que la chimiothérapie est sans intérêt.

Les facteurs de croissance G-CSF se conservent entre +2 et +8°C avant l'ouverture et à l'abri de la lumière puis maximum 72 heures à température ambiante sauf le lénograstim GRANOCYTE® qui se conserve avant ouverture à température ambiante.

- Lénograstim GRANOCYTE® : La dose quotidienne de 150µg/m² de surface corporelle s'administre en SC et en IV pour une durée maximale de 28 jours.
- Filgrastim NEUPOGEN® ZARZIO® NIVESTIM® RATIOGRASTIM® TEVAGASTRIM® : Leur administration est quotidienne en SC ou en IV.
- Pegfilgrastim NEULASTA® : une injection unique par semaine de part sa forme pégylée.

Il s'administre environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique en SC uniquement et n'est indiqué que dans le traitement des neutropénies induites par les chimiothérapies. Une seconde injection est possible une semaine plus tard, si le taux de PNN est encore insuffisant.

Ils sont soumis à PIH valable 3 mois et son renouvellement peut être effectué par tout médecin.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont :

- des douleurs osseuses et dorsales soulagées par la prise d'antalgiques,
- des céphalées,
- de la fatigue
- parfois des troubles digestifs tels que nausées et vomissements,
- rarement un syndrome de fuite capillaire à l'origine d'œdèmes, des atteintes rénales et hépatiques.

D'autres effets secondaires comme des réactions allergiques, des fibroses pulmonaires, des dyspnées, une hypotension peuvent être observés avec le Pegfilgrastim.

Figure 19 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de la neutropénie[111]

2.4.3. La prise en charge de la thrombopénie

Figure 20 : Médicaments utilisés dans la prise en charge de la thrombopénie[112]

Le rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire montre le risque hémorragique des thrombopénies. La thrombopénie est définie comme un taux de plaquettes < 150 G/L et est jugée sévère pour un taux < 25 G/L. La sévérité de la thrombopénie n'est pas toujours corrélée au risque hémorragique (terrain, médicaments, contexte médico-chirurgical).

La prise en charge d'une thrombopénie sévère est une urgence diagnostique et thérapeutique et est multidisciplinaire simultanément clinique et biologique (Figure 21).
Elle doit préciser :

- La réalité de la thrombopénie
- L'appréciation du risque hémorragique immédiat
- Le caractère central ou périphérique
- Le diagnostic étiologique à envisager

Plq > 80 G/L	■ Risque hémorragique nul
Plq entre 50 et 80 G/L	■ Le plus souvent asymptomatique ■ Purpura, ecchymose, saignements cutanéo-muqueux provoqués
Plq < 50 G/L Sévères : plq <25G/L	■ Possiblement asymptomatique ■ Eléments de gravité : purpura extensif, bulles hémorragiques buccales, hémorragies internes, hémorragies au fond d'œil, céphalées

Figure 21 : Evaluation du risque hémorragique en fonction du taux de plaquettes et de la clinique[113]

Le romiplostim est une protéine de fusion analogue à la thrombopoïétine composée d'un fragment Fc d'un anticorps IgG1 permettant d'accroître la demi-vie plasmatique de la molécule et d'une chaine peptidique sans homologie de séquence avec la TPO mais qui se fixe sur le récepteur de la TPO (Tpo-R). Cette partie assure l'activité biologique de la protéine de fusion. Il stimule la formation de plaquettes sanguines et la prolifération de leurs précurseurs : les mégacaryocytes.

2.4.4. La prise en charge de la résorption osseuse

Caractéristiques	Bisphosphonates	Dénosumab
Cible	Ostéoclastes matures (multinucléés)	Précurseurs et ostéoclastes matures
Mode d'action	Inhibition de la FPPS, altération du cytosquelette, inhibition de la résorption	Antagoniste de RANK ligand, inhibitions du développement, de l'activation et de la survie des ostéoclastes
Classe thérapeutique	Agent chimique	Anticorps
Mode d'administration	Oral ou i.v.	S.c.
Demi-vie biologique	Semaines à années (dépend de la durée d'administration)	6 mois (rebond du remodelage à l'arrêt du traitement)
Effets sur le remodelage osseux (CTX)	-50 à -70%	-70 à -80%
Effets sur la densité minérale osseuse	Colonne lombaire > col du fémur	> Alendronate, y compris au radius
Efficacité antifracturaire	Vertébrale: -40 à -70% Non vertébrale: 0 à -25%	Vertébrale: -70% Non vertébrale: -20%
Effets secondaires principaux	Oral: intolérance digestive i.v.: fièvre, hypocalcémie, altération de la fonction rénale	En cours d'évaluation

FPPS: farnésyl pyrophosphate synthase; CTX: marqueur biochimique de la résorption; i.v.: intraveineuse; s.c.: sous-cutané.

Figure 22 : Comparaison des biphosphonates avec le Dénosumab[114]

- Bisphosphonates ou acide zolédronique (ZOMETA®)

Il agit en inhibant l'activité des ostéoclastes au niveau de la trame osseuse. Ils sont indiqués chez les patients atteints de cancer pour prévenir la résorption osseuse, limiter les risques de fracture et d'hypercalcémie et préviennent l'apparition de métastases osseuses.

- Dénosumab (XGEVA®)

Le Dénosumab est un anticorps monoclonal humanisé à grande affinité et spécificité pour le RANK ligand. Il s'oppose à sa fixation sur son récepteur ostéoclastique RANK et empêche la différenciation, l'activation et la survie des ostéoclastes. Il bloque donc aussi la résorption osseuse et augmente la densité des os sur tous les sites. Il est soumis à une prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou compétents en cancérologie et aux rhumatologues et s'administre en une injection SC toutes les quatre semaines. Il se conserve au réfrigérateur entre +2 et +8 °C, à l'abri de la lumière, et jusqu'à 30 jours à température ambiante.

Les effets indésirables les plus fréquents du Denosumab sont :

- l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie,
- une dyspnée,
- une diarrhée
- une l'hyperhidrose
- une ostéonécrose de la mâchoire. Malgré que les effets secondaires soient similaires à ceux des bisphosphonates, il existe cependant un risque accru d'hypocalcémie qui nécessite une supplémentation en calcium et vitamine D.

2.4.5 La prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur dépend de son origine : nociceptive ou neuropathique.
Les douleurs nociceptives correspondent à un excès de stimulation des récepteurs nociceptifs ou des terminaisons libres par des lésions tissulaires. La transmission de la douleur se fait par les voies nerveuses et répond très bien aux antalgiques.
Les douleurs neuropathiques sont secondaires à une lésion du système nerveux central ou périphérique associée à un déficit sensitif.

L’évaluation de la douleur se fait grâce à une échelle visuelle analogique « EVA » (Figure 23).

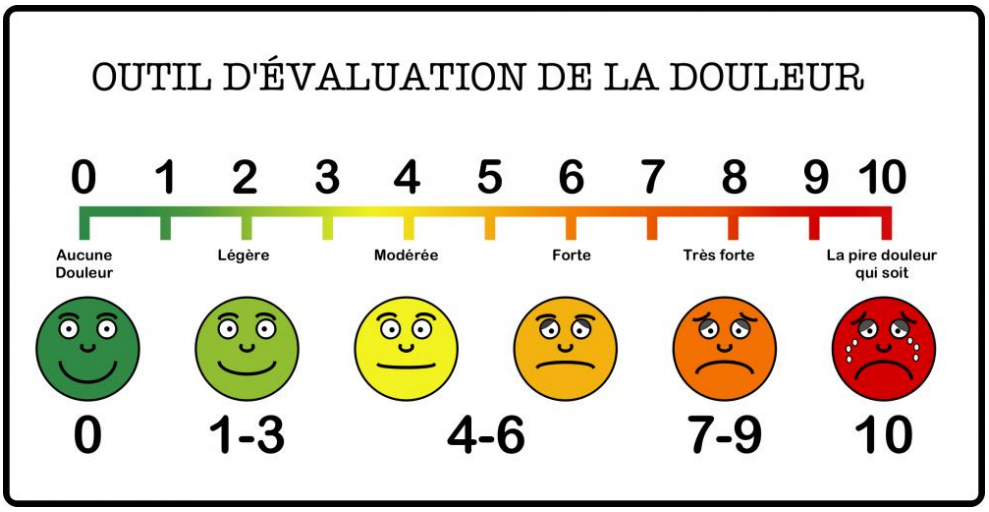


Figure 23 : Echelle visuelle de la douleur[115]

L’extrémité de gauche correspond à « pas de douleur », l’extrémité de droite correspond « douleur maximale imaginable ». Le patient évalue sa douleur avec le curseur, qui permet de déterminer en retournant la réglette le score de la douleur. Il existe d’autres échelles d’évaluation de la douleur comme l’échelle numérique ou encore l’échelle verbale simple.

La prise en charge de la douleur nociceptive repose sur les antalgiques :
Ils sont classés en trois paliers :

- Le palier I (paracétamol, aspirine et AINS) permet de soulager des douleurs de faible intensité.
- Le palier II correspond à la codéine ou au tramadol auxquels il est possible de voir associé du paracétamol ou des AINS. Ce palier est prescrit pour les douleurs modérées à sévères.
- Le palier III correspond aux opioïdes forts agonistes partiels des récepteurs µ comme la Buprénorphine, ou bien agonistes purs des récepteurs µ comme la morphine, le fentanyl, l’hydromorphone et l’oxycodone.

Les opioïdes forts, de palier III, n’ont pas de posologie maximale, la dose peut alors être augmentée tant que les effets indésirables sont contrôlés. Ils sont utilisés pour des douleurs intenses et rebelles ne cédant pas aux antalgiques de palier I et II.
Les antalgiques de palier II et III présentent de nombreux effets indésirables dont les nausées et les vomissements fréquemment retrouvées en début de traitement et qui peuvent être soulagés par la prescription d’antiémétiques.

La prise en charge de la constipation quasiment systématique chez les patients sous morphiniques peut être anticipée à l'aide de laxatifs osmotiques comme le macrogol.
La co-prescription d'antalgique de palier II et III n'est pas recommandée par antagonisme d'action et diminution de l'effet antalgique avec augmentation des effets indésirables.

Le diagnostic des douleurs neuropathiques repose sur l'évaluation de symptômes positifs comme la douleur et de symptômes dits « négatifs » comme un déficit neuro-sensoriel. L'objectif du traitement est de soulager et d'améliorer la qualité de vie. En première intention, on privilégie la monothérapie de médicaments qui modulent l'influx nerveux des nerfs lésés comme des antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), des antidépresseurs tricycliques (amitryptiline, imipramine, clomipramine) ou des anesthésiques (lidocaïne).
En deuxième intention, il est possible de substituer une classe par une autre ou de les associer.
La douleur peut également être prise en charge différemment, notamment par la psychothérapie, la relaxation et autres médecines complémentaires.

2.4.6. La prise en charge de la constipation

La constipation est essentiellement due aux traitements adjuvants comme les morphiniques et les sétrons, mais elle peut aussi être provoquée par des chimiothérapies par voie orale. La prise en charge se fait généralement par des laxatifs osmotiques comme le lactulose. Le lactulose est un disaccharide de synthèse qui réduit l'absorption intestinale de l'ammoniaque par une acidification colique et stimule le péristaltisme intestinal. Les laxatifs stimulants, tels que le bysacodil, le docusoate sodique, le picosulfate de sodium, les laxatifs salins et les laxatifs anthraquinoniques sont contre-indiqués dans les cancers.

2.4.7. La prise en charge de la dénutrition

La perte de poids d'un patient cancéreux est un facteur de mauvais pronostic. Les recommandations intègrent une évaluation nutritionnelle au dispositif d'annonce. Cette évaluation comprend une pesée avec tracé d'une courbe d'évolution du poids à chaque consultation ainsi qu'une évaluation de l'IMC. Lorsqu'un déséquilibre entre les besoins en protéines et en énergie et les apports apparait, on parle de dénutrition (Figure 24).

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs des critères ci-dessous.

Dénutrition	Dénutrition sévère
• **Perte de poids :** ≥ 5 % en 1 mois, ou ≥ 10 % en 6 mois • **Indice de masse corporelle :** IMC < 21 • **Albuminémie** [1] < 35 g/l • **MNA global** < 17	• **Perte de poids :** ≥ 10 % en 1 mois ou ≥ 15 % en 6 mois • **IMC** < 18 • **Albuminémie** < 30 g/l

1. Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive.

Figure 24 : Stratification de la dénutrition[116]

Le diagnostic de dénutrition consiste premièrement à quantifier les aliments ingérés par le patient et ainsi définir le grande nutritionnel (Figure 25).

Stratification du risque nutritionnel.

Grade nutritionnel 1 (GN 1)	**Patient non dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité ET pas de facteur de risque de dénutrition**
Grade nutritionnel 2 (GN 2)	**Patient non dénutri ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie avec un risque élevé de morbidité**
Grade nutritionnel 3 (GN 3)	**Patient dénutri ET chirurgie non à risque élevé de morbidité**
Grade nutritionnel 4 (GN 4)	**Patient dénutri ET chirurgie avec un risque élevé de morbidité**

Figure 25 : Stratification du grade nutritionnel[116]

Lors du diagnostic, on évaluera également le taux d'albumine. Une hypoalbuminémie définie par un taux inférieur à 35 g/L est souvent de mauvais pronostic. Un patient atteint de cancer a besoin pendant son traitement d'une quantité globale de 30 à 35 kcal/kg/jour d'énergie protéique. Ces besoins sont largement augmentés par rapport aux besoins des personnes qui ne sont pas atteintes de cancer.

Lors d'une dénutrition, plusieurs recours sont possibles pour suppléer ce manque d'apport. Lorsque la voie orale le permet, on prescrira préférentiellement des compléments nutritionnels oraux. Le médecin peut utiliser la nutrition artificielle qui comprend la nutrition entérale par une voie d'abord digestive (sonde nasogastrique, jejunostomie, gastrostomie) ou bien à une nutrition parentérale qui se fait par voie veineuse. La nutrition parentérale ne sera recommandée que si le patient relève d'une nutrition artificielle et que le tube digestif n'est pas accessible à distance des chimiothérapies Enfin, si l'espérance de vie du patient n'excède pas trois mois, la nutrition artificielle ne sera pas envisagée.

2.4.8. La prise en charge des troubles généraux

- La fatigue

Il est difficile de distinguer la fatigue liée à la maladie de la fatigue induite par le traitement. Néanmoins, il est fortement conseillé aux patients de conserver une activité physique si possible (30min de marche par jour par exemple) tout en respectant son rythme et sans faire trop d'efforts démesurés.

- Douleurs musculo-squelettique et crampes

Les douleurs musculo-squelettiques sont des effets secondaires possibles des inhibiteurs de tyrosine kinase (bosutinib, imatinib, ponatinib, ibrutinib, dasatinib).
La plupart du temps, leur prise en charge ne nécessite pas de réduction de doses et ne conduisent que très rarement à l'arrêt du traitement car elles tendent à diminuer au cours du traitement.

2.4.9. La prise en charge des mucites

Il s'agit d'une altération du renouvellement des muqueuses de la bouche, ce qui provoque la survenue d'ulcérations pouvant être douloureuses et gêner l'alimentation. Les molécules impliquées dans la manifestation des mucites sont des anti-angiogéniques tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase.

La mucite peut être source d'infections notamment fongiques chez les patients neutropéniques. Elle peut avoir comme conséquence une difficulté à s'alimenter, une modification de la salivation et du goût ayant pour conséquence une sécheresse buccale et la dénutrition des patients sous chimiothérapies.
Une bonne hygiène buccodentaire est recommandée.

L'évolution d'une mucite est gradée en fonction des symptômes (Figure 26).

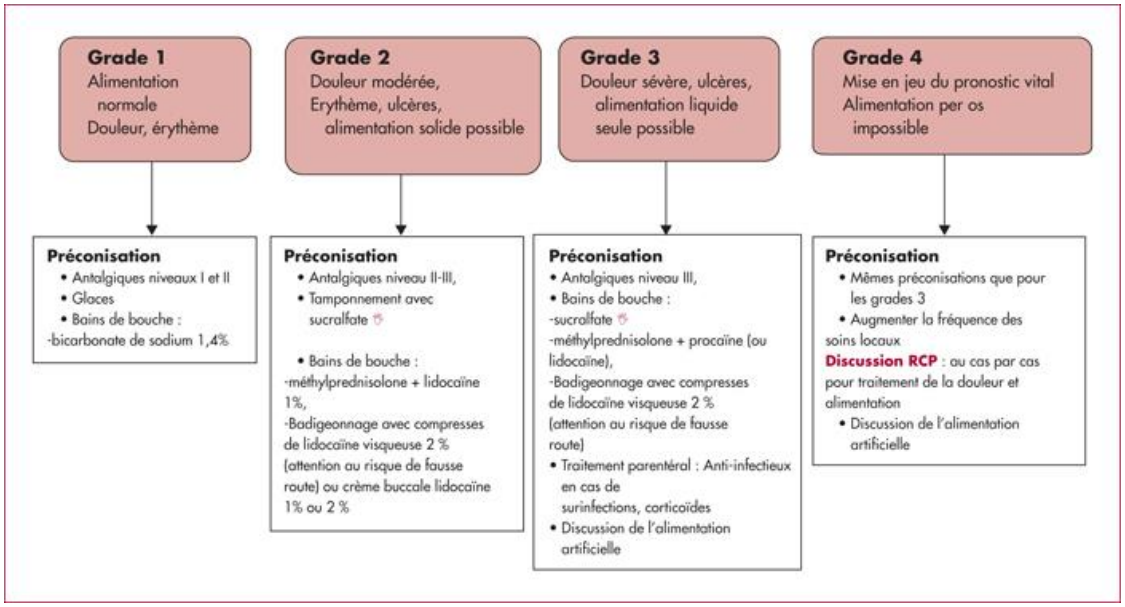


Figure 26 : Stratification des mucites en fonction des symptômes[117]

Ainsi, avant l'initiation d'un traitement :

- Une évaluation buccodentaire est réalisée avec traitement des caries, extractions dentaires, détartrage si nécessaire.
- Réalisation de bains de bouche plusieurs fois par jour au bicarbonate de sodium à 1,4%.

Ces bains de bouche permettent de diminuer l'acidité et doivent être réalisés à distance des repas, pendant trente secondes à une minute.

- En cas d'apparition de mucites :
- Par voie locale : les comprimés gingivaux muco-adhésif de miconazole sont indiqués dans le traitement des mycoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés.

Le comprimé se fixe de préférence le matin après le petit déjeuner et après le brossage des dents. Il faudra exercer une pression avec le doigt sur l'extérieur de la lèvre pendant au moins trente secondes, jusqu'à ce que le comprimé disparaisse. La posologie est de 1cp/jour pendant 7 à 14 jours, le positionnement du comprimé est à alterner entre la fosse supérieure et la fosse inférieure d'un jour à l'autre.

- En bains de bouche : l'amphotéricine B orale est un antifongique de structure polyénique qui agit en altérant la membrane fongique.

L'intérêt de ces bains de bouche est qu'il n'est pas absorbé au niveau du tube digestif et réduit donc sa toxicité et aucune résistance avec un traitement au long cours n'a été rapportée. Afin

d'optimiser l'effet du bain de bouche, il doit se faire de préférence en dehors des repas, au moins dix minutes après.

- Par voie générale : le fluconazole est un antifongique triazolé à la biodisponibilité élevée par voie orale.

La posologie est de 200 à 400mg par jour en dose d'attaque le premier jour, puis de 100 à 200mg par jour en dose d'entretien pendant 7 à 21 jours.

2.4.10. La prise en charge des diarrhées

Les diarrhées se manifestent par l'augmentation de la fréquence des selles avec modification de leur consistance et risque de déshydratation.

- Sous imatinib et dasatinib, les diarrhées peuvent être limitées par la prise de comprimés au cours d'un repas consistant
- Si les diarrhées sont associées à des douleurs abdominales, il est conseillé de prendre des antispasmodiques comme le phloroglucinol et la trimébutine.

En fonction de l'intensité, un ralentisseur du transit ou un antisécrétoire dès l'apparition des symptômes peuvent être envisagés comme le lopéramide, 4mg en une prise, puis 2mg à chaque selle liquide ou toutes les 4 heures sans dépasser huit gélules par jour. On peut conseiller au patient d'ouvrir les gélules car l'absorption est meilleure. Si le lopéramide n'est pas suffisant, il est possible de donner du racécadotril à raison de 3 à 4 gélules par jour. Enfin, si aucune amélioration n'est constatée malgré le traitement mis en place, une réduction de la dose devra être envisagée.

2.4.11. La prise en charge des nausées et vomissements

La plupart des thérapies ciblées ne causent pas de nausées et vomissements, en revanche certaines thérapies se distinguent par un pouvoir émétisant plus important que les autres. C'est le cas par exemple de l'imatinib dont la fréquence de survenue des nausées et vomissements est de 43 à 65% pour les patients prenant 400 à 600 mg/jour. La fréquence de survenue des nausées et vomissements sous nilotinib est de 17% et sous dasatinib de 10 à 30%.

Les patients susceptibles de développer des nausées et vomissements sont :

- Les femmes
- Les sujets de moins de 50 ans
- Les patients anxieux
- Les patients qui ont eu des traitements antérieurs de chimiothérapies
- Les femmes qui ont eu des vomissements gravidiques
- Les patients sujets au mal des transports

Sous imatinib et dasatinib, une répartition de la prise au cours de la journée pourra être envisagée après avis médical en passant d'un plan de posologie d'une fois par jour à deux fois par jour. La prise en charge repose sur les anti-émétiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques comme la métoclopramide et la dompéridone. En cas d'échec, il pourra être donné des sétrons comme l'ondansétron et le granisétron à prendre une heure avant la prise de l'anticancéreux, en prise unique par jour.

2.4.12. La prise en charge de la toxicité pulmonaire

Les pneumopathies sous dasatinib se manifestent le plus souvent sous la forme d'épanchements pleuraux[118] lors de la première année de traitement malgré qu'elles puissent survenir à tout moment. Il semblerait que le passage de 70mg deux fois par jour à 100 mg, une fois par jour réduise de façon importante le nombre de cas tous grades confondus.

Les manifestations cliniques sont : une dyspnée d'apparition et d'aggravation progressive, une toux sèche, des douleurs thoraciques et rarement des œdèmes périphériques. La prise en charge consiste en l'interruption ou la réduction de dose de dasatinib avec une reprise possible ultérieurement. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de rechute observée. En cas d'atteinte parenchymateuse, un lavage broncho-alvéolaire pourra être envisagé.

Il est recommandé de réaliser :

- Une radiographie pulmonaire avant l'initiation de traitement
- Un examen clinique important avec interrogatoire du patient à la recherche de symptomatologie respiratoire devra être respecté.
- Une radiographie pulmonaire au moindre doute de pneumopathie, ainsi qu'une ponction pleurale afin d'adapter au mieux la thérapie

  En cas de fièvre chez des patients à risque de neutropénie, il est important d'éliminer une infection par analyse bactériologique, parasitaire et virale.

2.4.13. Thérapies complémentaires

Les termes «médecine complémentaire», «médecine parallèle», «médecine non-conventionnelle» ou «médecine alternative» font référence selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne sont pas intégrées au système de santé prédominant ou médecine traditionnelle. Parmi les médecines complémentaires, on retrouve :

- Des techniques de manipulations du corps et de l'esprit : méditation, sophrologie, ostéopathie
- Des substances « naturelles » : suppléments alimentaires, phytothérapie
- Des systèmes médicaux reposant sur des théories et une littérature scientifique propres : acupuncture, homéopathie

Les principales raisons pour lesquelles les patients ont recours aux thérapies complémentaires sont le renforcement des défenses immunitaires, l'atténuation des effets indésirables des traitements anticancéreux et l'augmentation des chances de guérison ou de la durée de vie. La plupart n'ont pas d'effets indésirables comme la méditation, la sophrologie, l'homéopathie. En revanche, la phytothérapie peut parfois en présenter. En effet, de nombreuses interactions médicamenteuses ont lieu avec les plantes, conduisant soit à une diminution de l'efficacité du traitement soit à une toxicité directe de la plante ou indirecte par altération des mécanismes d'élimination du traitement anticancéreux. Le rôle du pharmacien lors de la dispensation est très important notamment en réalisant un interrogatoire complet du patient sur ses médicaments annexes et ses habitudes de vie et alimentaires. Les plantes sont souvent présentées comme peu toxiques et peuvent agir par des mécanismes susceptibles d'apporter une efficacité et un soulagement aux patients comme le gingembre dans la prévention des nausées, de la pommade au calendula dans les radiodermites, du chardon-Marie dans les atteintes hépatiques et rénales prouvés par certaines études[119,120]. Il n'en reste pas moins de nombreuses interactions pharmacocinétiques et dynamiques possibles notamment via les cytochromes P450 responsables d'une induction ou d'inhibition pouvant influencer la concentration de l'anticancéreux (ex : curcurma)[121,122]. Certaines substances possèdent également un pouvoir anti-oxydant qui s'oppose à l'activité pro-oxydante des anticancéreux (ex : thé vert)[123]. Enfin certaines plantes ou composé végétal sont interdits notamment chez les patients ayant développés ou susceptibles de développer un cancer hormono dépendant comme les isoflavones de soja.

PARTIE III : LIEN VILLE-HOPITAL, ETATS DES LIEUX ET PERSPECTIVES

1. Le cadre réglementaire et les recommandations actuelles

1.1 L'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS)

Actuellement, plusieurs modalités de financement coexistent : le financement des soins de ville, le financement hospitalier fondé en partie sur la tarification à l'activité (T2A) et le financement du secteur médico-social. A l'heure où les parcours de santé se mettent progressivement en place pour assurer une prise en charge globale des patients quel que soit le professionnel concerné, cette approche segmentée atteint ses limites.

C'est pourquoi la LFSS pour 2018 a introduit via son article 51[124], un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits dès lors que ces nouvelles organisations contribuent à améliorer le parcours des patients, l'efficience du système de santé, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé. De nouvelles approches peuvent être mises en place puisque ce dispositif permet de déroger à de nombreuses règles de financement de droit commun, applicables en ville comme en établissement hospitalier ou médico-social. Le décret du 21 février 2018 précise les modalités de mise en œuvre expérimentale du dispositif, dont les grandes orientations sont définies par le conseil stratégique de l'innovation en santé. La circulaire du 13 avril 2018 relative au cadre d'expérimentation pour les innovations organisationnelles prévu par l'article 51 de la LFSS pour 2018 précise les modalités de mise en œuvre du dispositif par les agences régionales de santé (ARS). Les expérimentations qui portent sur la coordination du parcours de santé, la pertinence et la qualité des prises en charge sanitaire, sociale ou médico-sociale, la structuration des soins ambulatoires et l'accès aux soins seront éligibles. De nombreux projets sont attendus et ont d'ores et déjà été déposés au niveau national et régional par des établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé libéraux, des associations, des entrepreneurs,… Les expérimentations sélectionnées seront mises en œuvre après autorisation par arrêté interministériel pour les expérimentations nationales ou par décision du directeur général d'ARS pour les expérimentations régionales après avis du comité technique de l'innovation en santé.

1.2. Le Livre Blanc de la société française d'hématologie (SFH)

La Société Française d'Hématologie a émis des recommandations dans la prise en charge des patients sous thérapies par voie orale en hématologie dans un livre blanc publié en Novembre 2016[125] :

- Systématiser la consultation d'initiation pluridisciplinaire pour les patients traités par thérapies orales
- Systématiser la consultation pharmaceutique en initiation et dans la durée
- Positionner l'infirmière de suivi au cœur de l'accompagnement pluridisciplinaire du patient tout au long du traitement
- Assurer un suivi personnalisé, pluridisciplinaire et modulé dans le temps
- Mobiliser les acteurs de ville à l'accompagnement long terme des patients, en lien avec l'hôpital
- Envisager une prise en charge globale à domicile pour certains patients sous thérapies combinées (orale / parentérale)
- Faciliter l'utilisation d'outils nationaux et, en attendant leur déploiement, s'appuyer sur des outils existants pour fluidifier et sécuriser l'information

Le rôle du pharmacien hospitalier est également souligné puisque 46 188 divergences médicamenteuses ont pu être mises en évidence dans 9 établissements qui ont expérimenté la conciliation médicamenteuse pendant 5 ans. Ce processus prend en moyenne plus d'une heure et repose sur l'organisation, la coordination intra hospitalière et les systèmes d'information. Par ailleurs, les consultations pharmaceutiques ont été mises en place à l'initiation et en routine dans de nombreux établissements afin de détecter les facteurs de risque de non adhésion au traitement et d'interactions médicamenteuses et de gérer les toxicités. Ces consultations pharmaceutiques peuvent être associées à une analyse pharmacocinétique et pharmacogénomique permettant d'ajuster le dosage thérapeutique.

2. Les différents outils mis en œuvre

2.1. Les réseaux de soins

Selon la loi du 4 mars 2002[126] relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, les réseaux de santé « ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations ». L'INCa définit les missions et la direction générale de l'offre de soins (DGOS) publie un guide méthodologique intitulé « améliorer la coordination des soins : comment faire évoluer les réseaux de santé ? ».

Ainsi, il fixe les objectifs des réseaux de santé :

- faciliter les échanges entre les différents professionnels de santé (formations continues, dossier communiquant en cancérologie (DCC), diffusion auprès des professionnels de santé de recommandations.
- un accompagnement du patient tout au long de la prise en charge : soins, diagnostic, éducation pour la santé, prévention.

L'organisation des réseaux de santé est à la fois territoriale et régionale. Des réseaux de proximité avec des thématiques multiples (gériatrie, cancérologie, soins palliatifs) mettent en avant le médecin généraliste et le pharmacien d'officine, acteurs de soin de premier recours.

Actuellement, la mise en place de documents partagés reste difficile notamment par manque d'accès à un matériel informatique performant ou inégalement répartie sur l'ensemble du territoire.

L'organisation de la communication en réseau s'articule autour de plusieurs principes fondamentaux qui garantissent la sécurité des données :

- L'Identifiant National de Santé (INS) du patient
- La Carte Professionnelle de Santé (CPS)
- Le Dossier Médical Personnalisé
- Une messagerie sécurisée

L'interface permet au professionnel de santé d'accéder au PPS du patient. Les droits de regard sur les informations peuvent être partiels ou porter sur l'ensemble des données en fonction du destinataire.
Certains réseaux de cancérologie ont également pour objectif d'assurer la formation continue des professionnels de santé de la région[127] :

Exemple du réseau de cancérologie de Franche-Comté : ONCOLIE

Le réseau de cancérologie de Franche-Comté assure une continuité dans la prise en charge du patient atteint de cancer en œuvrant en collaboration avec l'Institut Régional Fédératif du Cancer de Franche-Comté (IRFC-fc). La communication se fait via les « Bonnes pratiques de la Chimiothérapie Officine ». Cet outil regroupe les prescriptions d'anticancéreux pris par voie orale pour les pharmaciens d'officine avec maintien du secret professionnel.

Exemple du réseau RIFHOP en cancérologie Pédiatrique

L'objectif est un suivi du patient à domicile et permet d'améliorer la qualité des soins par la formation des professionnels et la mise à disposition de documents harmonisés. Ce réseau met également en place des visites à domicile d'une équipe coordinatrice essentiellement composée d'infirmières afin de rassurer le patient et d'aider en cas de difficultés rencontrées. Ainsi, la mise en place d'outils permet de faire le lien avec les différents professionnels de santé. Enfin l'implication des infirmières coordinatrices dans les réunions hebdomadaires permet de maintenir le lien ville-hôpital.

Exemple du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (RCA)

Le RCA a pour objectif de faciliter la communication et l'information des professionnels de santé, des patients et de leurs aidants. Pour cela, la DGOS impose la compatibilité de l'ensemble des messageries sécurisées avec le système MSSanté afin d'améliorer le lien ville-hôpital notamment avec l'officine en sortie d'hospitalisation. Ainsi à l'arrivée du patient, les coordonnées de son pharmacien d'officine et son accord pour le transfert de données médicales sont recueillis. Ensuite, l'hôpital contacte l'officine afin de créer la boîte mail sécurisée ProMess. Une fois créée, l'hôpital envoie, dès la sortie du patient un compte-rendu standardisé d'hospitalisation, l'ordonnance de sortie et des fiches explicatives des thérapies prescrites. L'intérêt de cette boîte mail sécurisée est aussi de faire remonter des informations à l'hôpital lors du suivi du patient en ville. Ainsi, le pharmacien d'officine, par un simple mail peut relever un effet indésirable, une interaction médicamenteuse aves des thérapies prises en

association par le patient. De plus, l'hôpital met en place un entretien thérapeutique à l'initiation du traitement, une infirmière de coordination appelle le patient dix jours plus tard afin d'évaluer la tolérance et l'adhésion au traitement à domicile et une consultation médicale est également programmée. Enfin, la pharmacie hospitalière se met en relation avec l'officine afin de récupérer les thérapeutiques antérieures, prévenir la venue du patient et de son traitement.

2.2. Le dossier médical personnel (DMP)

Le DMP a été mis en place suite à la loi du 13 août 2004 par l'ANS. Il est proposé à toutes les personnes qui sont bénéficiaires de l'Assurance Maladie et permet de regrouper l'ensemble des données médicales nécessaires au suivi des patients (analyse biologiques, antécédents médicaux, CR médicaux) qui sont consultables par tout professionnel acteur de la prise en charge après accord du patient. Il s'agit d'un moyen simple de mettre en commun les données médicales et de gagner du temps dans la prise en charge.

2.3. Le dossier communicant en cancérologie (DCC)

Ce système d'information permet la mise à disposition des informations sur une même plateforme afin d'élaborer des actions partagées à l'origine d'un PPS. Le patient est décisionnaire de ce partage de données puisqu'il est libre de décider quel professionnel de santé a accès a ses données.

2.4. Applications mobiles

Des applications mobiles sont proposées par les ARS sous la tutelle des Ministres chargés de la Santé et de l'Assurance Maladie. Ce sont des établissements publiques qui veillent sur la santé par la prévention, la promotion, la veille, la sécurité sanitaire, l'organisation de l'offre de soins en ambulatoire et en établissements de santé. Les ARS coordonnent et permettent d'assurer le lien entre tous les acteurs de santé de la région. Elles ont deux missions principales : le pilotage de la santé publique et la régularisation de l'offre de soins au niveau régional. Ainsi, elles proposent des services en ligne afin d'optimiser le parcours de soin et notamment via l'application « COOPPS » en coopération avec les professionnels de santé.

Cette dernière propose des info-bulles, des documentations, des menus déroulants qui permettent aux professionnels de santé d'effectuer plus rapidement des demandes auprès des autorités de tutelles. Cette application trouve également un grand intérêt dans la rapidité de la communication et du transfert d'informations scientifiques, puisque grâce à COOP-PS, l'ARS met en avant la transparence vis-à-vis des protocoles.

2.5. Le Développement professionnel continu (DPC)

Le DPC concerne l'ensemble des professionnels de santé et permet de répondre à un besoin de formation des professionnels de santé. C'est une obligation individuelle instaurée par la loi HPST et modifiée depuis la publication de la Loi de Modernisation du Système de santé le 27 janvier 2016. Ainsi, chaque professionnel de santé a obligation de suivre un parcours de DPC tous les 3 ans. C'est une démarche active qui permet d'être acteur de sa formation, d'évaluer et d'améliorer sa pratique professionnelle, et d'actualiser ses connaissances et compétences en données médicales/pharmaceutiques et en santé publique.

2.6. Le Plan Personnalisé de soins (PPS)

Le PPS est un document remis au patient qui sert de lien avec les autres professionnels de santé qui coordonne les soins. Il répertorie le vécu du patient, son expérience, mais aussi ce qu'il souhaite.

2.7. L'Observatoire des Médicaments, des dispositifs médicaux, et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT)

Au sein de l'ARS, l'OMEDIT permet de répondre aux objectifs nationaux de l'INCa, la HAS et de l'ANSM. Ils analysent les contrats de bon usage du médicament en vue d'améliorer la qualité de la coordination des soins. Les fiches OMEDIT détaillent les dernières thérapies en cancérologie. Elles sont de deux types, pour les patients, et pour les professionnels de santé afin d'améliorer le message donné lors de la délivrance. Ainsi, les fiches destinées aux patients elles abordent d'avantage les conditions de conservation et de présentation, les conditions de prise et les interactions possibles et enfin les effets indésirables et les conduites à tenir en cas de survenue (Annexe 3). En ce qui concerne celles destinées aux professionnels

de santé détaillent davantage le mécanisme d'action, les interactions et les conseils à apporter aux patients au moment de la délivrance avec une partie destinée aux conditions de délivrance et de prescription du produit (Annexe 4).

2.8. L'arrêté du 31 mars 2022

Cet arrêté organise les rapports entres les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie concernant l'accompagnement des patients sous chimiothérapies par voie orale[128].
Ainsi, en collaboration avec l'assurance maladie, des outils ont été crées pour accompagner les pharmaciens notamment d'officine dans la prise en charge de leur patient sous chimiothérapie orale à l'initiation et en suivi.
L'accompagnement débute par l'analyse des interactions des traitements pris par le patient et se compose de trois entretiens. Il convient de ne pas trop espacer dans le temps les entretiens par risque de limiter l'impact de l'accompagnement sur la bonne compréhension du traitement et sa bonne observance.

Avant de débuter les entretiens, le pharmacien réalise une analyse des interactions entre la chimiothérapie orale et ses traitements chroniques. Il peut être nécessaire de contacter le prescripteur, le pharmacien hospitalier ou l'équipe hospitalière afin de connaître les informations transmises au patient, d'obtenir des précisions sur le schéma thérapeutique ou d'échanger sur les risques d'interactions médicamenteuses. Cette première étape peut être réalisé grâce au guide sur la conciliation médicamenteuse en cancérologie réalisé par la haute autorité de santé (HAS)[129].
L'entretien initial permet de recueillir les informations générales sur le patient, de connaître son ressenti par rapport à son traitement et de lui présenter le schéma et les règles de prise et la conduite à tenir en cas d'oubli et de vomissements (Annexe 5). Il est fortement conseillé de remettre au patient une fiche qui regroupe l'ensemble des informations apportées lors de l'entretien. Le pharmacien doit rappeler au patient qu'un avis médical est recommandé avant l'initiation d'un nouveau traitement sur prescription ou non et en cas d''automédication du fait des interactions médicamenteuses potentielles. Le patient est également informé sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires ou médicamenteuses.
Le deuxième entretien est axé sur la vie quotidienne et la gestion des effets indésirables par le patient (Annexe 6). Cet entretien tendra à évaluer l'impact de la chimiothérapie sur sa qualité de vie et peut être l'occasion d'évoquer des conseils concernant un voyage futur, de rappeler

les règles générales concernant l'hydratation, la protection solaire, etc… ou bien il peut permettre la mise en place d'un soutien psychologique en cas de besoin par exemple. Le professionnel de santé peut s'aider de fiches support créées avec des exemples de prise en charge de certains effets indésirables (Annexe 7).

Enfin lors du troisième entretien, le pharmacien s'attache à évaluer l'observance du patient à son traitement. Pour se faire, il peut s'aider du questionnaire de GIRERD (Annexe 8). Il est composé de six questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Chaque réponse négative vaut un point. Ainsi, l'observance sera jugée bonne pour un score égal à 6, faible pour un score égal à 4 ou 5 et le patient sera qualifié non observant pour un score ≤ 3. Le score obtenu peut être relié aux éléments mis en évidence lors des entretiens précédents notamment concernant la survenue d'effets indésirables, l'isolement et le ressenti du patient. Enfin dans l'analyse de ce questionnaire, il est important de tenir compte du nombre de molécules prises par le patient.

Afin de conclure sur ce travail, le pharmacien complète une fiche conclusion qui récapitule les informations abordées lors des entretiens avec le patient (Annexe 9).

La fin de chaque entretien peut être l'occasion d'un temps d'échange plus informel avec le patient, notamment pour lui proposer de poser des questions complémentaires. Aussi, lors de chaque entretien, le pharmacien doit procéder au recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé, mises à jour de certains documents tels que le PPS ou le DP ou le DMP…).

Afin d'en assurer la qualité, l'accompagnement mis en œuvre doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis. La compréhension des informations délivrées lors des entretiens est évaluée par le professionnel de santé. Ainsi, le pharmacien considère qu'une notion est « acquise » dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient et que ce dernier est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique, « partiellement acquise " dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises et " non acquise " dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet.

2.9. Protocoles de coopération entre professionnels de santé : la télémédecine, la téléexpertise, la télésurveillance et la télémaintenance

La HAS met à profit la DGOS, l'agence du numérique en santé (ANS), l'agence nationale d'appui à la performance (ANAP) et d'autres acteurs afin d'élaborer des guides qui assurent la qualité de la prise en charge des patients en télémédecine. Le but d'une consultation en ligne n'a pas pour objectif le diagnostic à distance de pathologies, mais plutôt de faciliter le suivi et la prise en charge des maladies chroniques grâce à une téléconsultation. La coopération entre professionnels de santé peut aussi être facilitée par la téléexpertise qui permet de solliciter à distance un autre professionnel de santé[130]. La télésurveillance médicale est la collection de données médicales à distance du patient. Ainsi, des professionnels de santé, sur des sites géographiquement très éloignés peuvent très facilement communiquer entre eux.

Par ailleurs, le volet « accélérer le virage numérique » de la stratégie Ma santé 2022 annoncée en 2018[131] vise à s'appuyer sur le numérique pour optimiser le parcours de soin et libérer du temps aux professionnels de santé. Une nouvelle architecture s'impose pour développer les outils numériques utiles aux patients et aux différents acteurs de la santé. Le partage et l'échange d'information, la simplification et la fluidité du parcours de soins, le déploiement des outils et des fonctionnalités nécessaires au développement de l'e-santé sont au cœur des orientations de la stratégie de transformation du système de santé. La généralisation d'un espace numérique pour chaque patient prendra effet dès 2022, le citoyen aura ainsi son espace numérique de santé individuel et personnalisable lui permettant d'avoir un accès à ses données et lui offrant, tout au long de sa vie, un ensemble de services. Le patient disposera ainsi des informations nécessaires à son parcours de soin, il pourra échanger de façon sécurisée avec son équipe de soins, disposer de l'ensemble de ses prescriptions dématérialisées, prendre rendez-vous en ligne avec tous les professionnels de santé. Ma Sante 2022, le patient deviendra acteur non seulement de sa santé mais aussi du système de santé.
En parallèle, le professionnel de santé bénéficiera d'un véritable bouquet de services numérique intégrés, accessibles sur tous supports. Ce dernier comprendra les outils d'échanges sécurisés d'avis médicaux, de partages de données de santé, d'alertes et d'images avec un service d'agendas partagés. L'enjeu ici est d'offrir au professionnel de santé des services facilement accessibles, intuitifs intégrés à son environnement de travail. Avec la

volonté de réunir les initiatives publiques et privées et de mettre en commun des infrastructures, le déploiement de l'e-santé laisse entrevoir des applications en matière de prévention et d'information.

La feuille de route définit cinq grandes orientations :

- Renforcer la gouvernance du numérique en santé

Une délégation ministérielle du numérique en santé pilote l'ensemble des chantiers d'accélération numérique et la nouvelle Agence du numérique en santé.

- Intensifier la sécurité et l'interopérabilité des systèmes d'information en santé

Une étude sur les référentiels de sécurité et d'interopérabilité sera lancée pour garantir que tous les systèmes anciens ou nouveaux puissent communiquer. Pour assurer la convergence, un accompagnement des acteurs de santé sera mis en place et un service national de cyber-surveillance en santé renforcera la sécurité opérationnelle des systèmes numériques en santé.

- Accélérer le déploiement des services numériques socles

La e-prescription doit s'intensifier car elle simplifie et sécurise le circuit de transmission de l'ordonnance depuis la prescription jusqu'à la délivrance des médicaments par le pharmacien.

- Déployer des plateformes numériques de santé sur le plan national

Une équipe projet mixte, pilotée par la DNS et l'assurance maladie, développe le « bouquet de services numériques aux professionnels de santé ».

- Soutenir l'innovation et favoriser l'engagement des acteurs

Le programme « HOP'EN », « hôpital numérique ouvert sur son environnement » soutient l'évolution des systèmes d'informations hospitaliers. L'enjeu de sécurisation des échanges entre l'hôpital, ses partenaires et ses usagers, répond à la nécessité de décloisonner les prises en charge et de remettre le patient au cœur du soin.

Ainsi, déployer l'usage de la télémédecine apporte une réponse au vieillissement de la population ou au suivi des maladies chroniques. Vecteur d'évolution dans l'accès aux soins, la télémédecine permet une prise en charge au plus près du lieu de vie des patients et aide à la coordination des usages entre les professionnels de santé et les professionnels du secteur médico-social. Elle constitue un facteur de progrès de l'efficacité et de l'organisation des soins.

Afin de conclure sur cette partie dans laquelle nous nous sommes attachés à décrire les différents acteurs et leviers du lien ville-hôpital, nous avons vu que de nombreux outils existent pour renforcer le lien ville-hôpital et permettent aux professionnels de santé de ville d'acquérir les compétences nécessaires à la gestion des effets indésirables des chimiothérapies par voie orale, pour certaines encore méconnues hors terrain hospitalier.

Par ailleurs, de nombreuses initiatives régionales et nationales contribuent également à la formation des professionnels et renforcent la communication inter professionnelle dans le but d'optimiser la prise en charge du patient.

Par conséquent, devant l'essor des traitements anticancéreux à domicile et le développement des outils numériques, il apparait indispensable qu'une coordination pluridisciplinaire s'articule entre les différents milieux médicaux dont dépend la prise en charge du patient. De plus, face à l'émergence et au développement de nombreux outils numériques, il convient d'établir un système qui permet d'harmoniser les pratiques afin d'optimiser le temps des professionnels de santé.

PARTIE IV : EVALUATION DE LA MISE EN PLACE D'UN COMPTE RENDU APRÈS CONSULTATION PHARMACEUTIQUE HOSPITALIÈRE DE PRIMO-PRESCRIPTION DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE

1. Introduction

A l'issu de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), le patient est vu en consultation médicale hospitalière afin de lui exposer les modalités ayant conduit à lui proposer ce traitement par rapport à un autre, d'apprécier son adhésion à ce type de thérapeutique et de prendre une décision commune sur un PPS et les modalités de suivi qu'il implique.

La prescription initiale d'une chimiothérapie orale est réglementée au sein d'un établissement de santé autorisé au traitement du cancer et tend vers une prise en charge en ambulatoire. C'est pourquoi, son bon déroulement repose sur certains points clés comme l'autonomie du patient, une prise en charge et un suivi par les professionnels de santé en ville et une communication ville-hôpital notamment à travers une dispensation officinale ou hospitalière du traitement, une auto-administration du médicament par le patient et des consultations hospitalières de suivi régulières. Afin de sécuriser le parcours du patient, la primo-prescription de chimiothérapie par voie orale (PPCO) doit être un temps d'échange adapté entre le patient et les différents professionnels de santé hospitaliers amenés à le prendre en charge (infirmière coordinatrice, médecin prescripteur, pharmacien hospitalier, psychologue…).

Les principaux enjeux de la PPCO sont d'assurer :

- Une expertise sur la toxicité du médicament (gradation et gestion des effets secondaires, recherche des interactions médicamenteuses)
- D'informer le patient (observance, connaissance des effets indésirables et des éventuelles complications)
- Une coordination ville-hôpital et le suivi du parcours patient

Afin de favoriser la bonne compréhension de la prise en charge par les professionnels de santé de ville et de leur permettre de répondre aux attentes des patients, un compte rendu reprenant l'ensemble des informations abordées lors de la consultation de PPCO ainsi que les documents remis aux patients (PPS et fiche médicament) a été mis en place et envoyé au médecin traitant et au pharmacien d'officine dans les jours qui ont suivi la consultation.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'intérêt d'un compte rendu de consultation pharmaceutique pour renforcer le lien ville-hôpital autour du patient atteint d'hémopathie et traité par chimiothérapie par voie orale. L'objectif secondaire est d'identifier les difficultés rencontrées à sa mise en place.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de 6 mois, de janvier à septembre 2022.

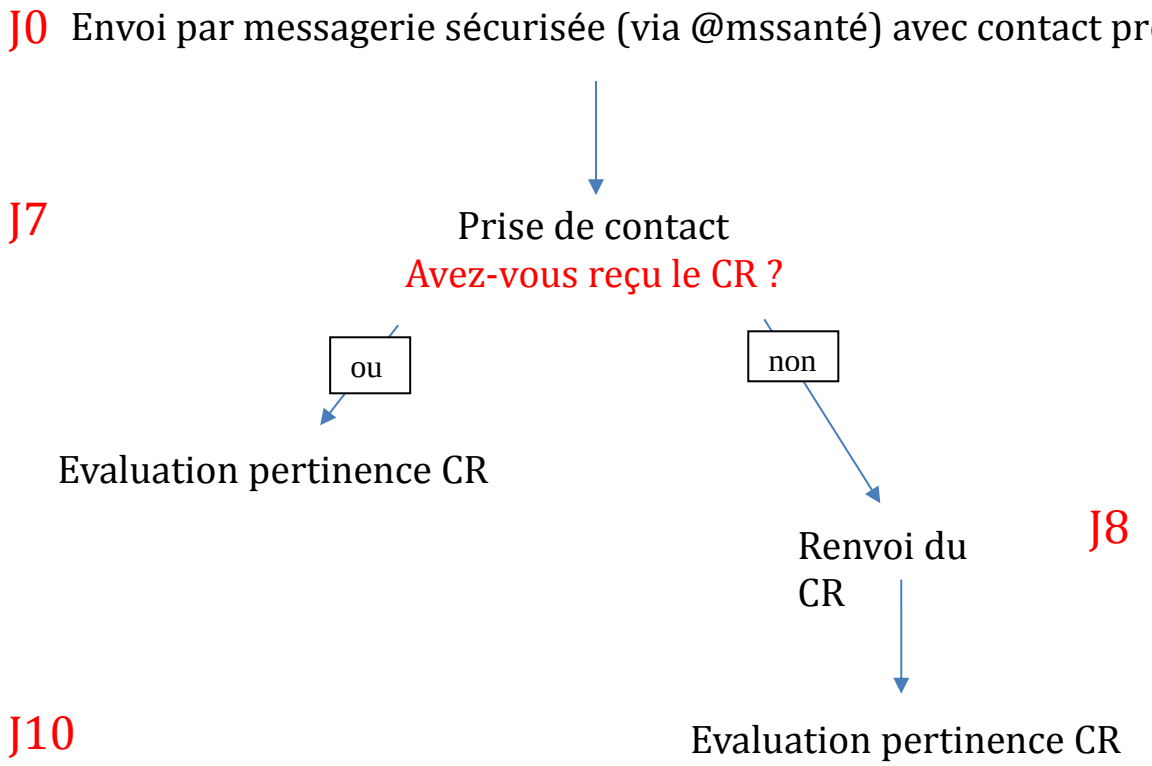
Chaque patient a bénéficié d'une PPCO suite à laquelle une consultation pharmaceutique a été réalisée et un compte rendu reprenant l'ensemble des informations rédigé (Figure 27 et Annexe 10).

Le compte-rendu (CR) se compose de 5 parties :

- informations du patient,
- coordonnées des professionnels de santé du patient,
- bilan médicamenteux,
- analyse pharmaceutique
- conclusion

Le compte rendu est pré-rempli avec les informations recueillies par l'infirmière de pratique avancée en amont de l'entretien. Les informations manquantes sont complétées au cours de l'entretien.
Afin d'optimiser le temps consacré à la rédaction de ce CR, un fichier Word activé a été mis en place afin de reprendre les informations renseignées lors de l'entretien de PPCO directement dans le CR transmis aux professionnels de santé. Le format de CR a par ailleurs été adapté suite aux travaux du groupe expert « Pharmacie clinique » de la SFPO.
Par ailleurs, le CR est systématiquement relu par un pharmacien sénior si l'entretien n'a pas été réalisé par ses soins. Ce dernier est transmis au médecin traitant et au pharmacien d'officine du patient autant que possible via la messagerie sécurisée dans les jours qui suivent l'entretien.
Environ une semaine après cette transmission, les correspondants de santé de ville sont contactés afin de recueillir leur avis. Si le CR n'a pas été reçu par le professionnel de santé, il est renvoyé et le praticien est de nouveau contacté quelques jours plus tard. Dans le cadre de cette étude nous avons établi un mode opératoire (Figure 27) afin de répondre à l'objectif principal.

A l'attention des médecins traitants et des pharmaciens d'officine



Questions MT :

- Les informations contenues dans le CR sont-elles pertinentes pour vous ?
- Vous êtes-vous servi des informations contenues dans le CR pour prescrire/adapter les thérapeutiques ?
- Ce CR est-elle une valeur ajoutée ou une perte de temps pour vous ?
- A votre sens, comment pourrions-nous améliorer ce CR ?
- Le patient a-t-il consulté depuis l'initiation de sa chimiothérapie ? Si oui, pour quel motif ?

Questions pharmaciens d'officine :

- Les informations contenues dans le CR sont-elles pertinentes pour vous ?
- Vous êtes-vous servi des informations contenues dans le CR pour dispenser les thérapeutiques ?
- Ce CR est-elle une valeur ajoutée ou une perte de temps pour vous
- A votre sens, comment pourrions-nous améliorer ce CR ?
- Le patient est-il venu à l'officine depuis sa chimiothérapie ? Si oui, pour quel motif ?

Figure 27 : Mode opératoire de l'étude et questions de suivi

Les résultats sont exploités à l'aide du logiciel Excel.

3. Résultats

Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle 41 patients ont été inclus.

3.1. Etude de la population cible

La population de l'étude se compose de 22% de femmes (n=9) et de 78% d'hommes (n=32) et l'âge moyen de notre population est de 72.5 ans +/- 5 ans.

Parmi les 41 entretiens, les chimiothérapies concernées par les entretiens sont les suivantes (Figure 28) :

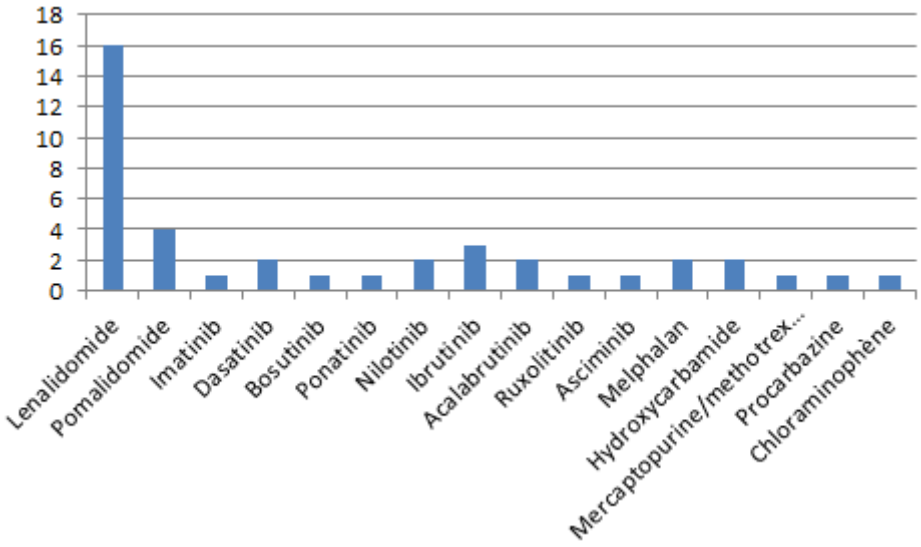


Figure 28 : Répartition des molécules concernées par une PPCO

Le lénalidomide est la molécule pour laquelle, le plus grand nombre de PPCO a été réalisé.

Les PPCO sont réalisées autant à l'initiation des traitements en 1ère ligne que lors d'un changement de ligne de traitement. Les molécules pour lesquelles une PPCO a été réalisée, représentaient les lignes de traitement suivantes (Figure 29) :

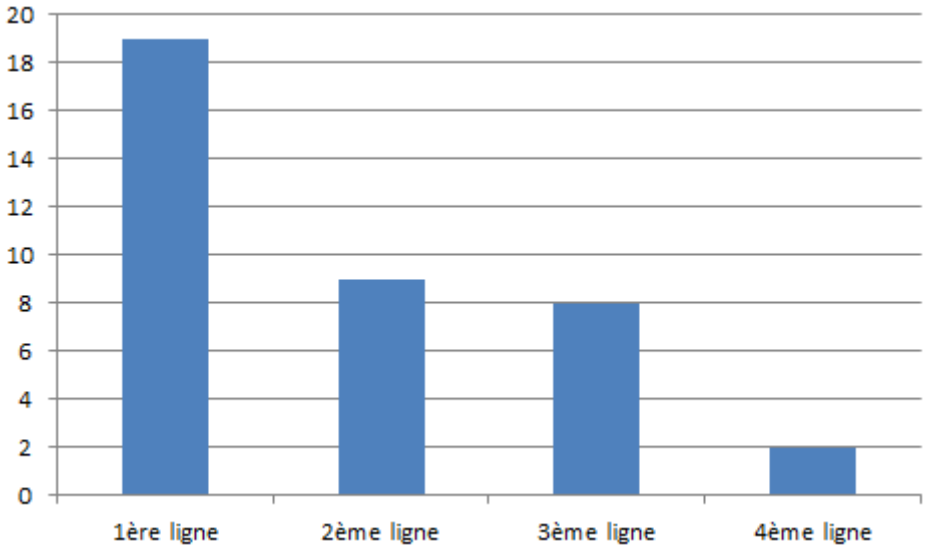


Figure 29 : Ligne de traitement des molécules concernées par une PPCO

Bien qu'une majorité de nos consultations concernent une 1ere ligne de traitement, nous avons de plus en plus de consultations qui s'inscrivent dans le cadre d'un changement de ligne ce qui va de paire avec la chronicisation de certaines pathologies.

3.2. Résultats concernant les analyses pharmaceutiques

L'analyse des interactions médicamenteuses a été réalisée à l'aide de deux logiciels différents (Thériaque et Drugs.com) étant donné les disparités de gradation des interactions médicamenteuses (IM) entre les bases européennes et américaines. En moyenne, deux interactions médicamenteuses par prescription ont été retrouvés dont un quart impliquées la chimiothérapie par voie orale.

Parmi les 10 interactions médicamenteuses retrouvées avec les chimiothérapies, nous retrouvons :

- 9 interactions qualifiées d'IM majeure selon Drugs.com et « précaution d'emploi » selon Thériaque (Lénalidomide/Statine ; ITK/IPP ; Ruxolitinib/Deferasirox ; Ibrutinib/Apixaban)
- 1 interaction entre asciminib et atorvastatine qualifiée d'IM modérée par Drugs.com et non prise en compte par Thériaque

Enfin, 44 % de patients (n=18) avaient recourt aux compléments alimentaires, thé, épices ou automédication avec comme principale consommation : Pamplemousse (n=4), thé vert (n=3) et huiles essentielles (n=3).

Au cours de la consultation pharmaceutique, les patients sont informés des IM identifiées. Pour certains des changements de molécules ou des arrêts peuvent être proposés afin de limiter l'impact de ces IM, en revanche, d'autres IM doivent être prise en charge, et ceci passe par une information aux patients des risques possible et des surveillances à mettre en place.

De plus, nous faisons un point sur leur traitement avec les patients et émettons des recommandations qui concernent le bon usage des médicaments (Figure 30).

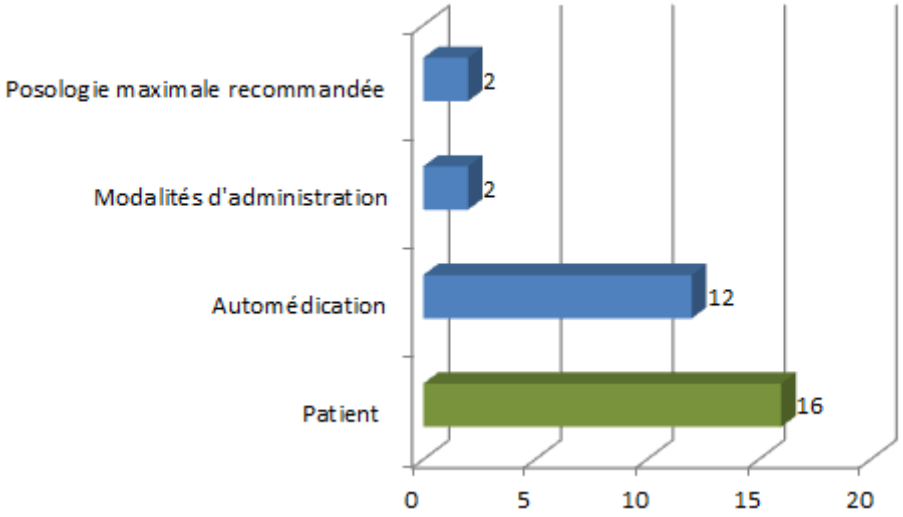


Figure 30 : Nombre et nature des recommandations pharmaceutiques émises à l'attention des patients

Ainsi, 16 recommandations ont été faites à 14 patients suite à l'initiation de leurs chimiothérapies par voie orale dont 12 concernés des arrêts ou des diminutions de consommation de plantes, épices et thé vert, 2 concernés les modalités de prise du Smecta® à distance de leur chimiothérapie et 2 concernés un rappel de la posologie maximale recommandée de paracétamol par jour.

Le CR établit un lien avec les professionnels de ville impliqués dans le parcours de soin du patient. Les informations qu'il apporte, doivent permettre de minimiser les risques d'IM et de survenue d'effets secondaires et ainsi d'optimiser la prise en charge du patient (Figure 31).

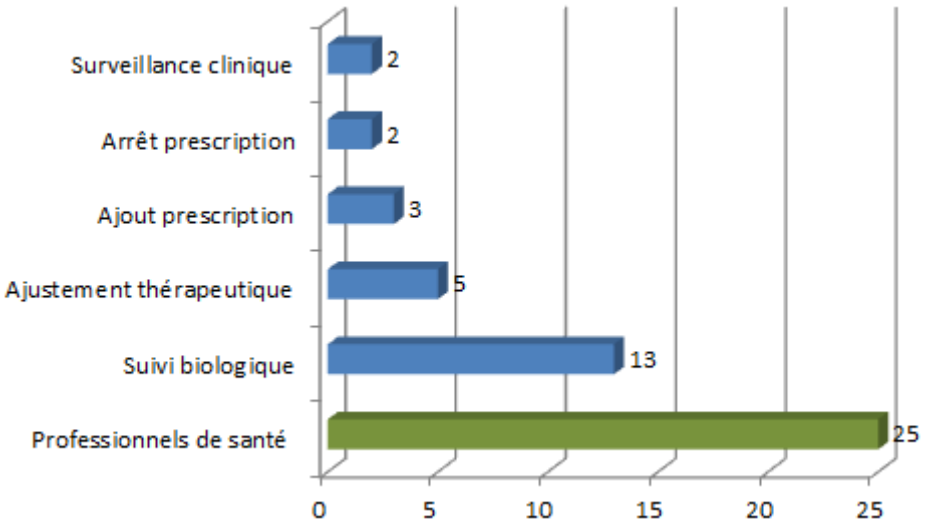


Figure 31 : Nombre et nature des recommandations pharmaceutiques émises à l'attention des prescripteurs

Ainsi, 25 recommandations pharmaceutiques ont été faites aux prescripteurs dont :

- Le suivi d'un ou plusieurs paramètres biologiques était recommandé dans 13 cas (CPK (n=7) ; glycémie (n=3) ; DFG (n=1) ; Pq (n=1) ; Kaliémie (n=1))
- L'ajout d'une prescription était recommandé dans 3 cas (IPP (n=1) ; Laxatif (n=2))
- Un switch thérapeutique était recommandé dans 4 cas (Statines (n=3) et Apixaban (n=1))
- Un arrêt de prescription était recommandé dans 2 cas (Allopurinol (n=1) et Ibuprofène (n=1)
- Les autres recommandations concernées un ajustement d'interdoses de morphine (n=1) ; une surveillance cardiaque en raison d'un risque d'allongement de l'intervalle QT (n=1) et une surveillance du risque hémorragique chez un patient thrombopénique sous Ibrutinib (n=1).

La durée moyenne d'un entretien est de 67 min +/- 14 min et est réalisé par un interne ou un pharmacien. Les appels téléphoniques de suivi à J7 et M1 sont réalisés par un externe en pharmacie pour une durée moyenne estimée de 20 minutes par appel. Par ailleurs, le temps nécessaire au recueil des coordonnées des professionnels de santé des patients, la mise en

forme du CR (avant et après entretien), son envoi et le recueil des avis des professionnels est estimé à 30 minutes.

Parmi les 41 patients, un patient est décédé et un patient a changé de traitement avant le J7 du traitement pour lequel il avait bénéficié d'une PPCO. La suite des résultats repose donc sur 39 patients.

3.3. Concernant les réponses aux questions posées

A propos des réponses aux questions posées aux médecins traitants (MT), parmi les 20 CR lus (Figure 32):

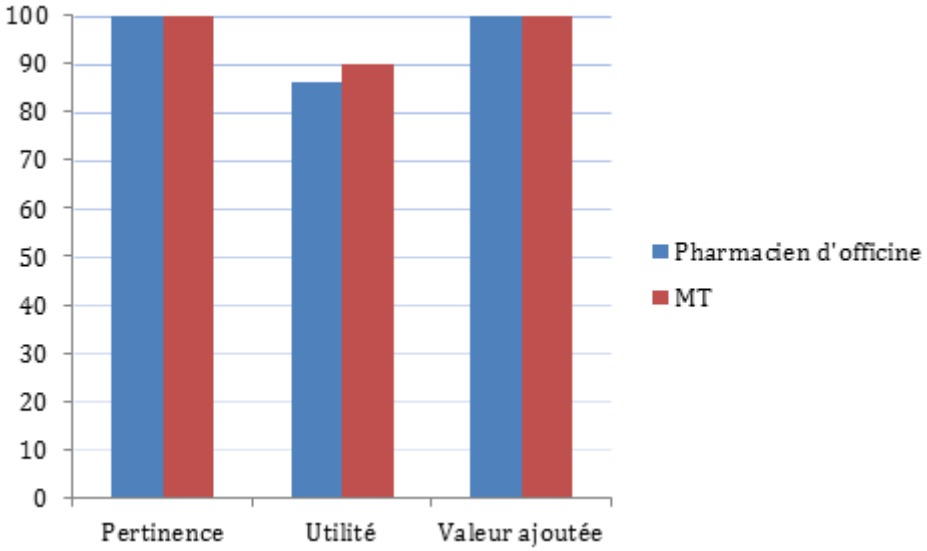


Figure 32 : Evaluation de la pertinence, de l'utilité et de la valeur ajoutée par les MT et les pharmaciens d'officine

- 100% (n=20) estiment les informations contenues dans le CR pertinentes
- 90% (n=18) utilisent les informations contenues dans le CR pour prescrire et/ou optimiser la prise en charge des patients
- 100% (n=20) considèrent le CR comme une valeur ajoutée
- Aucunes pistes d'amélioration n'ont été soumises

Six patients ont consulté leur médecin traitant depuis l'initiation de leur chimiothérapie par voie orale dont 4pour pallier à un effet secondaire possible de la chimiothérapie et 2 pour des raisons inconnues (Figure 33).

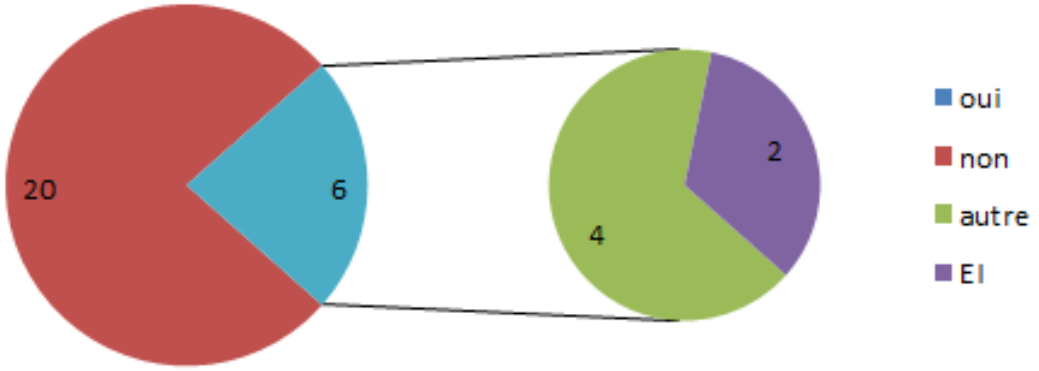


Figure 33 : Taux de consultation chez le MT post initiation et causes

A propos des réponses aux questions posées aux pharmaciens d'officine, parmi les 38 CR lus (Figure 32):

- 100% (n=38) estiment les informations contenues dans le CR pertinentes
- 86% (n=33) utilisent les informations contenues dans le CR lors de la dispensation et/ou pour optimiser la prise en charge des patients
- 100% (n=38) considèrent le CR comme une valeur ajoutée
- Une piste d'amélioration a été suggérée afin de diminuer le nombre de pages
- 53% (n=20) des patients ou un membre de leur famille s'est rendu à l'officine depuis l'initiation de la chimiothérapie par voie orale pour des raisons inconnues.

3.4. Résultats concernant les médecins traitants :

Un patient n'a pas souhaité communiquer l'information concernant l'initiation de sa chimiothérapie par voir orale à son médecin traitant ce qui porte le nombre total de patient inclus concernant la transmission des informations aux médecins traitants à 38.

Les coordonnées des médecins traitants de 18% (n=7) des patients n'ont pas pu être correctement recueillis (numéro de téléphone, de fax non attribué) (Figure 34).

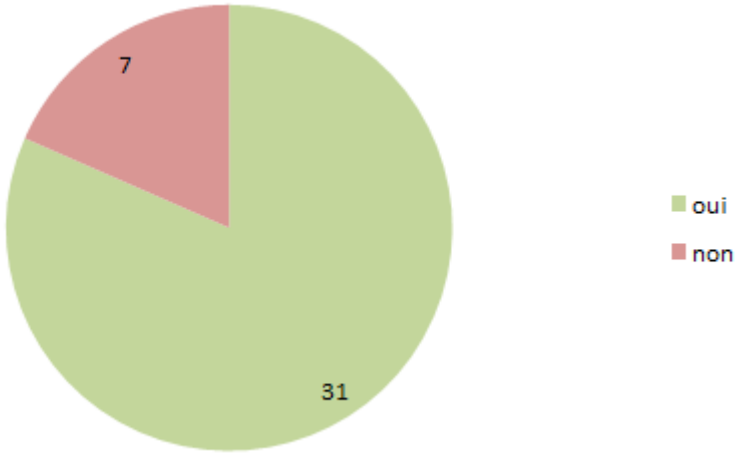


Figure 34 : Taux de recueil des coordonnées MT

Parmi les 82% (n=31) de MT dont les coordonnées ont pu être recueillies, 22% (n=7) sont restés injoignables pendant toute la durée de l'étude (Figure 35).

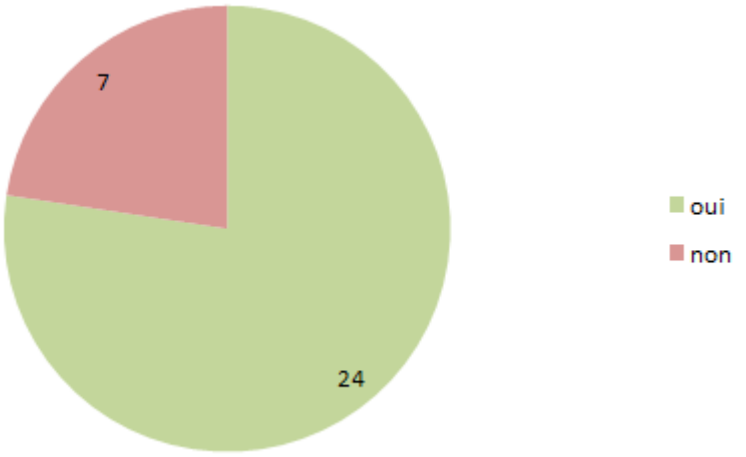


Figure 35 : Taux de MT joignables durant l'étude

Sur les 24 MT à qui le CR a pu être envoyé et ensuite qui ont été joignable par téléphone, nous avons à J7 de traitement, 50% (n=12) des MT ont bien reçu les CR.

Enfin parmi les CR renvoyés car non reçu au premier envoi, à J12, 67% (n=8) des MT l'ont bien reçu et 33% (n=4) n'ont plus été joignables.

Au total, nous avons pu transmettre et vérifier la bonne réception de 20 CR sur les 31 qui auraient dû l'être.

3.5. Résultats concernant les officines :

Les coordonnées des officines de tous les patients ont pu être recueillies et 97% (n=38) des officines ont été joignables.
Parmi ces dernières, 79% (n=30) ont bien reçu le CR lors du contact à J7 de traitement.
Enfin parmi les CR renvoyés à J12, 100% (n=8) ont bien reçu le CR lors du renvoi (Figure 36).

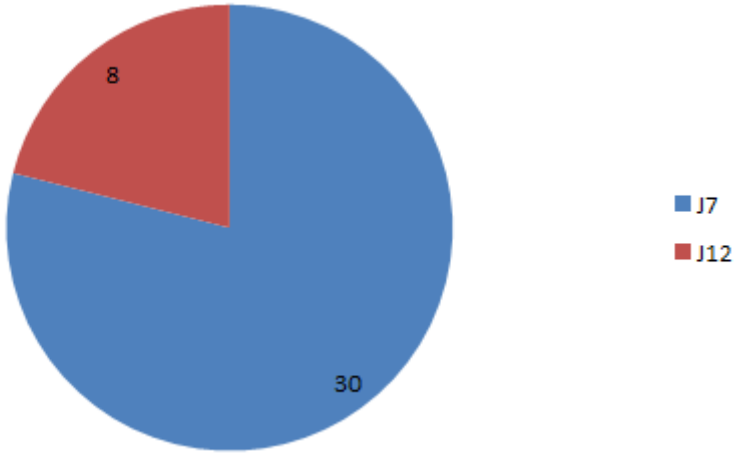


Figure 36 : Taux de lecture des CR à J7 et J12 par les pharmaciens d'officine

Au total, nous avons pu transmettre et vérifier la bonne réception de 38 CR soit 100 % de ces derniers.

Le temps d'appel est estimé à 10 minutes par professionnels contactés. Ce temps comprend le recueil des réponses aux questions et les réponses aux éventuelles questions des professionnels de santé (ex : mode opératoire du circuit Rétr'officine).

4. Discussion

La cohorte de patient étudiée est une population âgée avec un âge moyen de 72,5 ans et le nombre moyen de médicaments retrouvés pour le traitement chronique en plus de la chimiothérapie orale est de 9,5 médicaments par patient. L'OMS définit une personne âgée comme tout individu à partir de 65 ans. Or les problématiques gériatriques telles que la polypathologie, la polymédication, la perte d'autonomie et la fragilité concernent relativement peu d'individus âgés de 60 à 70 ans, considérés comme des personnes âgées « fit » c'est-à-dire autonomes et indépendantes. Elles concernent plus souvent des individus âgés de plus de 80 ans ou des personnes âgées plus jeunes mais « unfit » c'est-à-dire fragile et dépendants.
Par ailleurs, le vieillissement de la population s'accompagne souvent d'une polypathologie et d'une polymédication définie par l'OMS comme l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments (>5). Il est ainsi démontré que la polymédication est corrélée à une augmentation de la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées traités par chimiothérapie[132]. La population étudiée présente donc deux facteurs de risque d'iatrogénie médicamenteuse.

Par ailleurs, 44% des patients inclus ont recours à des médecines alternatives telles que la phytothérapie. Bien que le risque soit désormais connu, en 2019, encore 40% des professionnels de santé et 60% des patients ignoraient une interaction possible entre la consommation de plantes et les traitements anticancéreux par de multiples mécanismes d'actions[133,134]. Ainsi, les résultats de l'étude sont conformes à ces données puisque dans notre étude 46% (n=19) des patients ont reçu au moins une recommandation pharmaceutique et 39% (n=15) ont fait l'objet de propositions d'optimisation thérapeutiques en collaboration avec leurs prescripteurs.

Alors que la transmission du CR fait partie des recommandations de la SFPC et de l'InCa, comme nous l'avons vu précédemment, jusqu'alors ce CR n'était pas transmis aux professionnels de ville intervenants dans la prise en charge des patients. Notre travail auprès des patients d'hématologie ne se limite pas à leur prise en charge lors de leur hospitalisation mais s'intègre dans leur complètement parcours de soins au travers de notre suivi à J7 puis à M1. Aussi, la mise en place d'un CR, dont il n'existe pas de consensus sur la structure, nous est apparue comme essentielle.

Concernant l'objectif principal de l'étude, les professionnels relèvent très fortement l'intérêt porté au CR, les médecins sont 100% à estimer les informations contenues dans le CR comme pertinentes, 90% disent utiliser les informations contenues dans le CR pour prescrire et/ou optimiser la prise en charge des patients, et 100% le considèrent comme une valeur ajoutée. De même les pharmaciens ont estimé eux aussi que le CR apporté des informations pertinentes, ont déclaré les utiliser et l'ont vu comme une valeur ajoutée. Ces résultats sont particulièrement intéressants. Ils permettent d'assurer un parcours de soins ambulatoire du patient et une coordination forte autour de ce dernier. En revanche, alors que les médecins ont déclaré prendre en compte nos recommandations pour optimiser la prise en charge des patients, nous n'avons pas pu vérifier ce point. Par ailleurs, les raisons de venue à l'officine après l'instauration de la chimiothérapie par voie orale à l'officine n'ont pas été recueillies. Le taux de nouvelle venue à l'officine ne peut donc pas être relié à l'instauration récente de la chimiothérapie.

En revanche, les CR permettent d'apporter des informations essentielles dans le cadre du suivi et de la dispensation de médicaments au patient. En effet, dans notre population 50% des patients prennent des -Imids, qui sont dispensés en rétrocession et donc ne passe pas par leur officine pour la dispensation de ce traitement, toutefois ces derniers s'accompagnent de la prescription nécessaire d'anti thrombotique dispensé dans leur officine. Notre CR permet ainsi d'aider à la compréhension par tous les professionnels de santé de la prise en charge du patient.

Concernant l'objectif secondaire, le taux de réponses et d'accessibilité des professionnels de santé de ville a été très variable. En effet, alors que les pharmaciens officinaux ont majoritairement répondus et été accessibles, il n'en a pas été de même pour les médecins traitants. Les coordonnées de ces derniers n'étaient pas facilement obtenus et un taux échec important à la remise du mail sécurisé a été relevé (n=18). Les explications possibles émises sont d'un part la réalisation de notre étude sur une partie des vacances scolaires, d'autre part la charge de travail des médecins traitants.

En revanche, tous les professionnels de santé contactés souhaitent maintenir le lien désormais établi avec l'hôpital dans la prise en charge de leur patient et ceci nous est confirmé par les retours positifs des professionnels de santé de ville sur nos appels. Toutefois, nous constatons également une absence de retour de la part de certains professionnels de ville face à certaines situations rencontrés par leurs patients malgré la communication de nos coordonnées.

Parmi les pistes de perfectionnement, une amélioration des outils de communication et notamment de transmission des données confidentielles entre professionnels de santé serait souhaitable. En effet, malgré la mise en place de nombreux outils permettant la communication interprofessionnelle, nous constatons qu'en pratique la transmission nécessaire à la coordination ville-hôpital est très chronophage avec un temps estimé à 2h par patient. Ce temps estimé comprend l'entretien, les appels téléphoniques de suivi à J7 et M1, le recueil des coordonnées des professionnels de santé des patients, la mise en forme du CR (avant et après entretien), son envoi et le recueil des avis des professionnels. Par ailleurs, les écueils auxquels nous avons du faire face lors de l'appel aux médecins soulignent plusieurs points : le manque de temps médical, les files actives de patients très importantes, un problème dans les outils de communications. Notre étude montre en revanche comme nous l'avons souligné le caractère de proximité du pharmacien qui demeure joignable facilement.

5. Conclusion

La population étudiée représente une des populations les plus à risque d'iatrogénie médicamenteuse de part leur âge, leur maladie et leur polymédication. Ainsi, la mise en place d'un CR permettant d'établir une communication entre les différents professionnels de santé amenés à les prendre en charge à l'hôpital et en ville apparait essentielle. La communication ville-hôpital n'est plus alors au service d'un patient et de ses professionnels de santé mais fait désormais partie entière du parcours de soin d'un patient en cancérologie. Malgré les difficultés de communications rencontrées, tous les professionnels contactés répondent favorablement à cette communication établie et sont demandeurs d'en consolider le lien. Ainsi, des recommandations pharmaceutiques pouvant être apparentés à des expertises pharmaceutiques peuvent être dispensées. Aussi, le développement d'outils numériques pourrait contribuer à la transmission d'information entre les différents acteurs de santé, à la formation des professionnels de ville et à la gestion des effets secondaires par les patients.

Conclusion

Ces dernières années, les nombreux progrès réalisés dans la prise en charge des hémopathies malignes ont mené à une chronicisation avec de plus en plus de traitements par voie orale et des durées de traitement parfois plus longues. Si la voie orale est préférée par les patients pour des raisons notamment de qualité de vie, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses ne sont pas négligeables. En effet, cette voie d'administration implique des risques de non adhérence thérapeutique des patients à leur traitement, de complications en cas de suivi non optimal ce qui peut être délétère pour le patient et avoir un coût conséquent pour notre système de santé. Dès lors, de nombreuses initiatives et outils ont vu le jour pour optimiser le suivi et l'adhérence des patients sous chimiothérapies par voie orale et implique ainsi une restructuration de l'organisation des soins. Ainsi, de nouvelles professions sont apparues comme par exemple les infirmières de pratique avancée ou encore l'apparition de consultations pluridisciplinaires impliquant le pharmacien hospitalier, l'infirmière et l'hématologue. Le suivi des patients sous thérapie orale implique également les acteurs de ville : le médecin généraliste et le pharmacien de ville, et sollicite d'autres acteurs tels que les réseaux de soins. Toutefois, malgré les bénéfices démontrés de ces initiatives, leur accès reste inégal sur le territoire en raison d'une absence de financement pérenne. C'est pourquoi la LFSS de 2018 a instauré en son article 51, un mode de financement afin de répondre aux politiques publiques de santé et au dernier Plan Cancer. Ainsi, une évolution de leur modèle économique devrait permettre une plus grande harmonisation des pratiques notamment fondée sur l'interdisciplinarité et la complémentarité ville-hôpital en raison des risques associés aux chimiothérapies par voie orale. Cette organisation repose sur une consultation dès l'initiation du traitement impliquant le pharmacien hospitalier, l'infirmière et l'hématologue et un suivi modulé en fonction du profil du patient par les professionnels de ville. Elle suppose également une éducation du patient et la délivrance d'informations complètes aux professionnels de santé de ville pour une mobilisation optimale de ces derniers. Le suivi des patients peut s'articuler autour d'appels téléphoniques et de séances réalisées à l'hôpital assurées par l'infirmière de suivi et le pharmacien hospitalier. Afin de fiabiliser et de sécuriser le transfert d'information entre professionnels et vers les patients, il est nécessaire de tendre vers l'utilisation des outils nationaux en appui aux pratiques des professionnels de santé. C'est pourquoi, notre travail a été d'évaluer l'intérêt et l'impact de la mise en place d'un CR à destination des professionnels de santé de ville dans la prise en charge des patients sous

chimiothérapies par voie orale. Il en résulte une pleine satisfaction des patients et des professionnels inclus dans l'étude bien que des difficultés de communication persistent. De plus, la meilleure gestion des effets indésirables, la détection précoce des risques d'interactions et l'amélioration de l'adhérence thérapeutique diminuent le risque de ré hospitalisations et d'échappement thérapeutique de la maladie et même pouvant parfois permettre d'envisager l'arrêt définitif du traitement. La diminution des complications dans certains cas et la possibilité d'arrêter le traitement lorsque celui-ci est supposé être maintenu à vie sont deux facteurs d'économie certaine pour notre système de santé. Dès lors l'investissement dans un dispositif de suivi des patients sous thérapies orales s'avère bénéfique à tout point de vue : clinique et économique. Des pratiques harmonisées et financées à leur juste valeur sont sans doute la promesse d'une prise en charge égale et optimale des patients sous thérapies orales.

Bibliographie

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, Amadeo B, Arveux P, Baldi I, Bara S, Bouvier A-M, Bouvier V, Clavel J, Colonna M, Coureau G, Cowppli-Bony A, Dalmeida T, Daubisse-Marliac L, Defossez G, Delafosse P, Deloumeaux J, Grosclaude P, Guizard A-V, Joachim C, Lacour B, Lapôtre-Ledoux B, Marrer E, Maynadié M, Molinié F, Monnereau A, Nousbaum J-B, Plenet J, Plouvier S, Pouchieu C, Robaszkiewicz M, Schvartz C, Trétarre B, Troussard X, Velten M, Woronoff A-S. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bulletin du Cancer. juill 2019;106(7‑8):617‑34.

2. Observatoire régional de Santé IPR. Hémopathies malignes : Evolutions et comparaisons en France et en Ile-De-France [Internet]. 2020 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://www.orsidf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2020/hemopathies/Hemopathies_malignes_rapport_complet.pdf.

3. Processus de formation de cellules souches et des cellules hématopoïétiques [Internet]. Systèmes. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: http://adsmexico.com/medic/Processusdeformationdecellulesso.html.

4. LES HEMOPATHIES MALIGNES - [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://slideplayer.fr/slide/1316735/.

5. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Myélome multiple, InCa, HAS 2010. [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_lap_ksein_vd.pdf.

6. Mateos MV. Management of asymptomatic myeloma patients. Expert Review of Hematology. 2 janv 2015;8(1):19‑27.

7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. mars 2021;32(3):309‑22.

8. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. nov 2019;94(11):1266‑87.

9. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Fürstenau M, Al-Sawaf O, von Tresckow J, Fink A-M, Kreuzer K-A, Vehling-Kaiser U, Tausch E, Müller L, Eckart MJ, Schlag R, Freier W, Gaska T, Balser C, Reiser M, Stauch M, Wendtner C-M, Fischer K, Stilgenbauer S, Eichhorst B, Hallek M The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood. 13 janv 2022;139(2):177‑87.

10. Perini GF, Feres CCP, Teixeira LLC, Hamerschlak N. BCL-2 Inhibition as Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. Curr Treat Options in Oncol. août 2021;22(8):66.

11. Bouclet F, Calleja A, Dilhuydy M-S, Véronèse L, Pereira B, Amorim S, Cymbalista F, Herbaux C, de Guibert S, Roos-Weil D, Hivert B, Aurran T, Dupuis J, Blouet A, Tchernonog E, Laribi K, Dmytruck N, Morel P, Michallet A-S, Dartigeas C, Tournilhac O, Nguyen-Khac F, Delmer A, Feugier P, Ysebaert L, Guièze R. Real-world outcomes following venetoclax therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome: a FILO study of the French compassionate use cohort. Ann Hematol. avr 2021;100(4):987‑93.

12. Laurence Simon, Véronique Leblond. Maladie de Waldenström : Identifier les facteurs de risque. La Revue du Praticien. 20 sept 2018;68(7);797-802.

13. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood. 5 déc 2019;134(23):2022‑35.

14. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee H-P, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Sanz RG, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyz J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous JV, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trneny M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Ro S, Cohen A, Huang J, Dimopoulos M. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 29 oct 2020;136(18):2038‑50.

15. Lim KJC, Tam CS. An evaluation of Ibrutinib for the treatment of Waldenstrom macroglobulinaemia. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 1 sept 2020;21(13):1555‑64.

16. Kaiser LM, Hunter ZR, Treon SP, Buske C. CXCR4 in Waldenström's Macroglobulinema: chances and challenges. Leukemia. févr 2021;35(2):333‑45.

17. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, Mahe B, Herbaux C, Tam C, Orsucci L, Palomba ML, Matous JV, Shustik C, Kastritis E, Treon SP, Li J, Salman Z, Graef T, Buske C. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 21 juin 2018;378(25):2399‑410.

18. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. American J Hematol. févr 2021;96(2):258‑69.

19. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. Hematology/Oncology Clinics of North America. août 2020;34(4):631‑46.

20. Classification des lymphomes hodgkiniens - Lymphome hodgkinien [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Lymphome-hodgkinien/Classification-des-lymphomes-hodgkiniens.

21. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. N Engl J Med. 13 mars 2014;370(11):1008‑18.

22. Northend M, Townsend W. Novel Therapy Approaches to Follicular Lymphoma. Drugs. mars 2021;81(4):453‑69.

23. Le lymphome diffus à grandes cellules, SFH [Internet]. [cité le 16 août 2022]. Disponible sur https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/lymphomediffus_agdescellules.pdf.

24. Harris LJ, Patel K, Martin M. Novel Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. IJMS. 13 nov 2020;21(22):8553.

25. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarz RT Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 3 janv 2019;380(1):45‑56.

26. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012 [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-351/prise-en-charge-du-lymphome-b-diffus-a-grandes-cellules-en-2012.

27. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, Maria Vladareanu A, Silvia Pop C, Laura Sorina Diaconu, MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. JMedLife. sept 2018;11(3):187‑93.

28. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Lymphome de la zone marginale, InCa [Internet]. 2021 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-lymphome-de-la-zone-marginale#:~:text=En%20France%20pour%20l'ann%C3%A9e,1%20333%20chez%20la%20femme.

29. Prise en charge actuelle du lymphome de la zone marginale [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-483/prise-en-charge-actuelle-du-lymphome-de-la-zone-marginale.

30. Nishikori M. Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2019 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.447.

31. Maladie d'Hodgkin [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: https://www.caducee.net/DossierSpecialises/cancerologie/hodgkin.asp.

32. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. JCO. 20 sept 2014;32(27):3059‑67.

33. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. Int J Lab Hematol. févr 2020;42(1):3‑15.

34. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien H-F, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 26 janv 2017;129(4):424‑47.

35. Medinger M, Heim D, Halter JP, Lengerke C, Passweg JR. Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie. Therapeutische Umschau. déc 2019;76(9):481‑6.

36. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner HMidostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. N Engl J Med. 3 août 2017;377(5):454‑64.

37. Schuh AC, Döhner H, Pleyer L, Seymour JF, Fenaux P, Dombret H. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology. août 2017;116:159‑77.

38. Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, Sato A, Schowinsky J, Inguva A, Minhajuddin M, Pei S, Stevens B, Winters A, Jordan CT, Smith C, Gutman JA, Pollyea DA. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. Blood Advances. 28 déc 2021;5(24):5565‑73.

39. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon S-S, Jang J-H, Yeh S-P, Turgut M, Hong W-J, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 13 août 2020;383(7):617‑29.

40. Leucémies aiguës myéloblastiques et syndromes myélodysplasiques [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/correspondances-onco-hematologie/leucemies-aigues-myeloblastiques-syndromes-myelodysplasiques.

41. ONUREG 200 mg cp pellic - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/onureg_200_mg_cp_pellic-227191.html#indications.

42. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, Schuh AC, Porkka K, La Torre I, Skikne B, Zhong J, Beach CL, Risueño A, Menezes DL, Ossenkoppele G, Döhner H. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. Blood. 7 avr 2022;139(14):2145‑55.

43. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang J-H, Porkka K, Selleslag D, Sandhu I, Turgut M, Giai V, Ofran Y, Kizil Çakar M, Botelho de Sousa A, Rybka J, Frairia C, Borin L, Beltrami G, Čermák J, Ossenkoppele GJ, La Torre I, Skikne B, Kumar K, Dong Q, Beach CL, Roboz GJ, Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 24 déc 2020;383(26):2526‑37.

44. Masson E. Épidémiologie des leucémies aiguës [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/968285/epidemiologie-des-leucemies-aigues.

45. Leucémie Myéloïde Chronique [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.hybrigenics.com/contents/inecalcitol/leucemie-myeloide-chronique.

46. La leucémie myéloïde chronique, SFH, [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/leucemie_myeloide_chronique2.pdf

47. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K, Paliompeis C, Latham V, Foroni L, Molimard M, Reid A, Rezvani K, de Lavallade H, Guallar C, Goldman J, Khorashad JS. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. JCO. 10 mai 2010;28(14):2381‑8.

48. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, Proetel U, Pletsch N, Pfirrmann M, Haferlach C, Schnittger S, Einsele H, Dengler J, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Spiekermann K, Baerlocher GM, Ehninger G, Heim D, Heimpel H, Nerl C, Krause SW, Hossfeld DK, Kolb H-J, Hasford J, Saußele S, Hochhaus A Deep Molecular Response Is Reached by the Majority of Patients Treated With Imatinib, Predicts Survival, and Is Achieved More Quickly by Optimized High-Dose Imatinib: Results From the Randomized CML-Study IV. JCO. 10 févr 2014;32(5):415‑23.

49. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, Coiteux V, Gardembas M, Berthou C, Vekhoff A, Rea D, Jourdan E, Allard C, Delmer A, Rousselot P, Legros L, Berger M, Corm S, Etienne G, Roche-Lestienne C, Eclache V, Mahon F-X, Guilhot F. Imatinib plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 23 déc 2010;363(26):2511‑21.

50. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, Hanfstein B, Proetel U, Fabarius A, Krause SW, Rinaldetti S, Dengler J, Falge C, Oppliger-Leibundgut E, Burchert A, Neubauer A, Kanz L, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Spiekermann K, Scheid C, Pfirrmann M, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R, for the SAKK and the German CML Study-Group. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. Leukemia. mai 2015;29(5):1123‑32.

51. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, Abruzzese E, Martino B, Levato L, Intermesoli T, Pregno P, Rossi G, Gherlinzoni F, Leoni P, Cavazzini F, Venturi C, Soverini S, Testoni N, Alimena G, Cavo M, Martinelli G, Pane F, Saglio G, Rosti G, Baccarani M, on behalf of the GIMEMA CML Working Party. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. Leukemia. sept 2015;29(9):1823‑31.

52. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. JCO. 10 juill 2016;34(20):2333‑40.

53. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. mai 2016;30(5):1044‑54.

54. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W, Dyagil I, Glushko N, Milojkovic D, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Reilly L, Jeynes-Ellis A, Leip E, Bardy-Bouxin N, Hochhaus A, Brümmendorf TH. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. JCO. 20 janv 2018;36(3):231‑7.

55. Recommandations pour le traitement des personnes vivant avec la LMC. CML Advocates Network. [Internet]/[cité le 22 août 2022] Disponible sur: https://www.cmladvocates.net/wp-content/uploads/2022/06/French-Validated-2020-ELN-recommendations-for-treating-CML-summary.pdf.

56. Luciano L, Annunziata M, Attolico I, Di Raimondo F, Maggi A, Malato A, Martino B, Palmieri F, Pane F, Sgherza N, Specchia G. The multi-tyrosine kinase inhibitor ponatinib for chronic myeloid leukemia: Real-world data. Eur J Haematol. juill 2020;105(1):3‑15.

57. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Kantarjian HM. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 26 juill 2018;132(4):393‑404.

58. Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. Leukemia & Lymphoma. 10 nov 2019;60(13):3099‑101.

59. Breccia M, Colafigli G, Scalzulli E, Martelli M. Asciminib: an investigational agent for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Opinion on Investigational Drugs. 3 août 2021;30(8):803‑11.

60. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, Breccia M, Goh Y-T, Talpaz M, Hochhaus A, le Coutre P, Ottmann O, Heinrich MC, Steegmann JL, Deininger MWN, Janssen JJWM, Mahon F-X, Minami Y, Yeung D, Ross DM, Tallman MS, Park JH, Druker BJ, Hynds D, Duan Y, Meille C, Hourcade-Potelleret F, Vanasse KG, Lang F, Kim D-W. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med. 12 déc 2019;381(24):2315‑26.

61. García-Gutiérrez V, Hernandez-Boluda JC. An evaluation of asciminib for patients with chronic myeloid leukemia previously treated with ≥2 tyrosine kinase inhibitors. Expert Review of Hematology. 3 juin 2022;15(6):477‑84.

62. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann REuropean LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. avr 2020;34(4):966‑84.

63. Treatment-Free Remission for Chronic Myeloid Leukemia Patients. Leukemia & Lymphoma Society; 2018.

64. RESERVES IUTD. Orphanet: Myélofibrose primaire [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=824.

65. JAKAVI 15 mg cp - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/jakavi_15_mg_cp121239.html#posologie_et_mode_d_administration.

66. La polyglobulie primitive : maladie de Vaquez., SFH, [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Info_patient/hemopathies/SFH/Polyglobulieprimitive.pdf.

67. La thrombocytémie essentielle, SFH [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/thrombocytemie_essentielle.pdf.

68. Watson SP, Dalby A. Anagrelide is an anti-megakaryocytic and not an anti-platelet agent. Platelets. 2 janv 2019;30(1):136‑7.

69. Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000251171.

70. Simchowitz B, Shiman L, Spencer J, Brouillard D, Gross A, Connor M, Weingart SN Perceptions and Experiences of Patients Receiving Oral Chemotherapy. Clinical Journal of Oncology Nursing. 1 août 2010;14(4):447‑53.

71. Padiyar S, Arya S, Surin A, Viswanath V, Danda D. Comparison of safety, efficacy and cost between oral pulse cyclophosphamide versus intravenous cyclophosphamide pulse therapy in severe systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. juin 2020;23(6):800‑4.

72. Bonan Brigitte. Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux : Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux. John Libbey Eurotext. Paris; 2008. (Dialogue Ville-Hôpital.).

73. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. JCO. 15 avr 2001;19(8):2282‑92.

74. Cassidy J, Douillard J-Y, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, Johnston PG, Lesniewski-Kmak K, Jelic S, Fountzilas G, Coxon F, Díaz-Rubio E, Maughan TS, Malzyner A, Bertetto O, Beham A, Figer A, Dufour P, Patel KK, Cowell W, Garrison LP. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. Br J Cancer. avr 2006;94(8):1122‑9.

75. Lin YS, Thummel KE, Thompson BD, Totah RA, Cho CW. Sources of Interindividual Variability. In: Nagar S, Argikar UA, Tweedie D, éditeurs. Enzyme Kinetics in Drug Metabolism [Internet]. New York, NY: Springer US; 2021 [cité 17 août 2022]. p. 481‑550. (Methods in Molecular Biology; vol. 2342). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-1554-6_17

76. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile –Recommandations Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Rapport ANAES [Internet]. 2003 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf.

77. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. Am J Clin Dermatol. nov 2018;19(S1):31‑9.

78. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. European Journal of Oncology Nursing. sept 2012;16(4):432‑8.

79. Grudé F, Marhuenda F, Déniel-Lagadec D, Bessard R, Pracht M, Bourgeois H, Carlhant Kowalski D, Metges J-P, Vidal AM, Ganem G Prise en charge des patients sous voies orales anticancéreuses au domicile en Bretagne et Pays de la Loire : enquête fin 2016 et cartographie. Bulletin du Cancer. oct 2019;106(10):847‑59.

80. Abbott R, Edwards S, Whelan M, Edwards J, Dranitsaris G. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. J Oncol Pharm Pract. févr 2014;20(1):29‑39.

81. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie.

82. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje N, Tiab M, Macro M, Frenzel L, Leleu X, Ahmadi T, Wang J, Van Rampelbergh R, Uhlar CM, Tromp B, Delioukina M, Vermeulen J, Usmani SZ. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. nov 2021;22(11):1582‑96.

83. Yamamoto C, Minakata D, Koyama S, Sekiguchi K, Fukui Y, Murahashi R, Nakashima H, Matsuoka S, Ikeda T, Kawaguchi S, Toda Y, Ito S, Nagayama T, Umino K, Nakano H, Morita K, Yamasaki R, Ashizawa M, Ueda M, Hatano K, Sato K, Ohmine K, Fujiwara S, Kanda YDaratumumab in first-line therapy is cost-effective in transplant-eligible patients with newly diagnosed myeloma. Blood. 11 août 2022;140(6):594‑607.

84. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Sureda Balari A, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampuria DA, Masterson T, Kosh M, Yang S, Delioukina M, Qi M, Carson R, Touzeau C Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. Br J Haematol. mars 2021;192(5):869‑78.

85. Parcours de soins en cancérologie | Centre Paul Strauss [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.centre-paul-strauss.fr/les-soins/parcours-de-soins.

86. Recommandations de bonnes pratiques – bonnes pratiques de pharmacie clinique. Le Pharmacien Clinicien. juin 2022;57(2):108‑24.

87. Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils#toc-le-programme-personnalis-de-soins.

88. Décret n° 2022-693 du 26 avril 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de soins de traitement du cancer. 2022-693 avr 26, 2022.

89. Anticancéreux oraux : l'accompagnement pharmaceutique – ONCORIF [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/.

90. Le pharmacien, premier interlocuteur santé du public, d'après une étude [Internet]. Le Portail National du Bien-Vieillir. 2018 [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://www.silvereco.fr/le-pharmacien-premier-interlocuteur-sante-du-public-dapres-une-etude/3197276.

91. Décret n° 2021-1531 du 26 novembre 2021 relatif au transfert à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de la gestion de la liste mentionnée au 1° de l'article L. 5126-6 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044378143.

92. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA. 11 juill 2017;318(2):197.

93. Nicolas BUISSON, Sophie GENSOLLEN, Raphaëlle FANCIULLINO. Importance du pharmacien dans le suivi téléphonique des patients en ambulatoire traités par chimiothérapie orale. 2019.

94. Atovaquone Oral: Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.webmd.com/drugs/2/drug-6077/atovaquone-oral/details.

95. Bactrim (Sulfaméthoxazole, Triméthoprime) : comparer les prix [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://service-pharmaceutique.com/bactrim.

96. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 1 oct 2014 [cité 9 août 2022]; Disponible sur: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005590.pub3.

97. Valaciclovir 500 mg: posologie, contre-indications, prix | ZAVA [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.zavamed.com/fr/valaciclovir.html.

98. Keating MR. Antiviral Agents for Non-Human Immunodeficiency Virus Infections. Mayo Clinic Proceedings. déc 1999;74(12):1266‑83. .

99. Eliquis Filmtabletten 5mg 56 Stück in der Adler Apotheke [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://fr.adlershop.ch/p/72733/eliquis-filmtabletten-5mg-56-stueck.

100. kardegic 75 – Recherche Google [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=kardegic+75&rlz=1C1GCEU_frFR1004FR1004&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjV68eB1tz5AhVCgRoKHZdzCFQQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1366&bih=625&dpr=1#imgrc=Bz1m9xDyR7Y3jM.

101. Lovenox 4 000 UI anti-Xa/0,4 mL : risque de tension d'approvisionnement - 06/10/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/171006-lovenox-4-000-ui-anti-xa04-ml-risque-de-tension-d-approvisionnement.html.

102. Dexamethasone : 4 images éditoriales et photos de stock | Shutterstock | Shutterstock Editorial [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.shutterstock.com/fr/editorial/search/dexamethasone.

103. PREDNISOLONE VIATRIS 20 mg : prix, notice, effets secondaires, posologie - comprimé orodispersible [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.pharmanity.com/medicaments/prednisolone-viatris-20-mg-comprime-orodispersible-n87d16h.

104. CHIMIOTHÉRAPIES ORALES CONVENTIONNELLES : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables, InCa. 2020. [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/CHIMIOTHERAPIES-ORALES-CONVENTIONNELLES-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables.

105. FFCD. Critère de toxicité NCI-CTC v.4. [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf.

106. Les symptômes et le diagnostic de l'anémie [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anemie/symptomes-diagnostic.

107. Aranesp 40 mcg (Darbepoetin Alfa) 4 Pre-Filled Syringes [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: http://egyptiandrugstore.com/index.php?route=product/product&product_id=2867.

108. Roche | NeoRecormon (epoetin beta) [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-64dbedbe-5dca-4dfd-94a1-3869e741c28b.

109. Soria JC, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. In: XXVIe cours de l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy. 2011. (Montrouge, John Libbey Eurotext,).

110. Pelgraz 6 mg injectable sc boîte de 1 seringue préremplie avec [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3015764-pelgraz-6mg-sol-inj-ser-p-remp-1.

111. Accofil filgrastim injection side effects uses dose site storage and instructions - zeepedia.com [Internet]. 2020 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://zeepedia.com/medicines/accofil/.

112. N PLATE 250µG/FL. DE PDRE. PDRE. P. SOL. INJ. SC B/01 FL. DE PDRE. | PharmNet - Encyclopédie des médicaments en Algérie | Propriété Sarl ESAHTI [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: http://www.pharmnet-dz.com/m-4337-n-plate-250%C2%B5g-fl-de-pdre-pdre-p-sol-inj-sc-b-01-fl-de-pdre-.

113. Dr Caren Brumpt, Dr Emily Ronez. GESTION PRATIQUE ET BIOLOGIQUE D'UNE THROMBOPÉNIE MAJEURE. Service d'Hématologie biologique du Pr Drouet Hôpital Lariboisière, Paris.

114. Remodelage osseux : nouvelles approches thérapeutiques [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-207/remodelage-osseux-nouvelles-approches-therapeutiques.

115. Droits du patient au Centre hospitalier de Villefranche de Rouergue [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.ch-villefranche-rouergue.fr/patient_usagers_hopital_villefranche/droits-contrat-contre-douleur-hopital-villefranche.html.

116. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus, HAS, FFN 2021. [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202111/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf.

117. Plançon M, Debrabant R, Boulot P, Labrosse-Canat H, Farsi F. Preventing and treating mucositis and candida induced by chemotherapy and/or radiotherapy. Hématologie. mai 2016;22(3):197‑205.

118. Ito Y, Tanigawa M, Iwamoto K, Nigi A, Itani H, Kondo S, Tokui T, Usui E, Tamaki S. Interstitial pneumonitis associated with dasatinib: two case reports and literature review. Respiratory Investigation. sept 2019;57(5):506‑9.

119. Wang X, Zhang Z, Wu SC. Health Benefits of *Silybum marianum* : Phytochemistry, Pharmacology, and Applications. J Agric Food Chem. 21 oct 2020;68(42):11644‑64.

120. Fanoudi S, Alavi MS, Karimi G, Hosseinzadeh H. Milk thistle (*Silybum Marianum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: a review. Drug and Chemical Toxicology. 3 mai 2020;43(3):240‑54.

121. Al-Jenoobi FI, Al-Thukair AA, Alam MA, Abbas FA, Al-Mohizea AM, Alkharfy KM, et al. Effect of Curcuma longa on CYP2D6- and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. mars 2015;40(1):61‑6.

122. Malkani N, Naeem A, Ijaz F, Mumtaz S, Ashraf S, Sohail MI. Silybum marianum (milk thistle) improves vancomycin induced nephrotoxicity by downregulating apoptosis. Mol Biol Rep. juill 2020;47(7):5451‑9.

123. Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. Oncology (Williston Park). 15 oct 2018;32(10):516‑20.

124. Article 51 - LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000036339172.

125. LIVRE BLANC - L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie. SFH, FI LMC, FILO, FIM, IFM, LYSA 2016. [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/livre-blanc-lorganisation-de-la-prise-en-charge-des-patients-sous-therapies-orales-en-hematologie/#:~:text=Un%20Livre%20Blanc%2C%20r%C3%A9dig%C3%A9%20par,et%20la%20s%C3%A9curit%C3%A9%20des%20traitements.

126. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1). 2002-303 mars 4, 2002.

127. Viant MJ. Lien ville-hôpital entre pharmaciens: l'intérêt de la messagerie sécurisée MSSanté pour améliorer la prise en charge du patient cancéreux sous thérapies ciblées orales. :159.

128. Article - Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entres les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie - Légifrance [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000045538253.

129. HAS. La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie : « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé », Sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient lors de son parcours de soins [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_cancerologie.pdf.

130. Perrin S, Pivot X, Fagnoni-Legat C, Nerich V, Deconinck E, Westeel V, Nallet G, Merrouche Y, Limat S. E-santé et organisation des soins : structuration de la thérapeutique anti-cancéreuse en Franche-Comté. European Research in Telemedicine / La Recherche Européenne en Télémédecine. nov 2013;2(3‑4):101‑7.

131. Ma santé 2022 : un engagement collectif - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/masante2022/.

132. Goh I, Lai O, Chew L. Prevalence and Risk of Polypharmacy Among Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapy in Ambulatory Oncology Setting. Curr Oncol Rep. mai 2018;20(5):38.

133. Laurent V, Saillard J, Thierry M, Lepelletier A, Fronteau C, Huon JF. Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. J Oncol Pharm Pract. mars 2021;27(2):322‑8.

134. Hu Z, Yang X, Ho PCL, Chan SY, Heng PWS, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S. Herb-Drug Interactions: A Literature Review. Drugs. 2005;65(9):1239‑82.

Programme personnalisé de soins
Service d'oncohématologie et de thérapie cellulaire du Pr Costello

Protocole Dara Rev Dex

2 cycles identiques: VERIFIER LES DATES AVEC LE SERVICE /!\

dates cycle 1		13/5	14/5	15/5	16/5	17/5	18/5	19/5	20/5	21/5	22/5	23/5	24/5	25/5	26/5	27/5	28/5	29/5	30/5	31/5	1/6	2/6	3/6	4/6	5/6	6/6	7/6	8/6	9/6
dates cycle 2		10/6	11/6	12/6	13/6	14/6	15/6	16/6	17/6	18/6	19/6	20/6	21/6	22/6	23/6	24/6	25/6	26/6	27/6	28/6	29/6	30/6	1/7	2/7	3/7	4/7	5/7	6/7	7/7
J		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**
Hôpital de jour		me	je	ve	sa	di	lu	ma	me	je	ve	sa	di	lu	ma	me	je	ve	sa	di	lu	ma	me	je	ve	sa	di	lu	ma
Traite-ment	**Daratuzumab** sous-cutané																												
	Dexamethasone amp buv (= Neofordex comprimé)																												
	Revlimid ... mg (=Lenalidomide) 1 gélule par jour																						interruption						
Bilans sanguins																												gros	

puis poursuite Revlimid et Neodex à l'identique pour: 4 cycles avec Daratumumab toutes les 2 semaines, puis tous les mois jusqu'à nouvel ordre

Si Température >38°5 une fois ou >38°C deux fois cor } faire un bilan sanguin en urgence et
Si saignements } appeler dans le service

Toujours se référer aux consignes médicales pour les dates de bilans sanguins, prises médicamenteuses etc...

01/07/2019

Annexe 1 :

Annexe 2 :

ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION DESTINE AUX FEMMES EN AGE DE PROCREER TRAITEES PAR REVLIMID®

Cet accord de soins et de contraception doit être complété en présence du médecin pour chaque patiente en âge de procréer avant le début de l'instauration de son traitement par Revlimid®. **Ce document doit être conservé dans le dossier médical de la patiente et une copie doit être remise à la patiente.**

Il est obligatoire que les femmes en âge de procréer reçoivent des conseils et des informations afin d'être sensibilisées aux risques de Revlimid®. L'objectif de l'accord de soins et de contraception est de protéger les patientes et tout éventuel fœtus en veillant à ce que ces patientes soient pleinement informées et comprennent les risques de malformation du fœtus (de tératogénicité) et les autres effets indésirables associés à l'utilisation de Revlimid®.

Cet accord n'est pas un contrat et n'exonère personne de ses responsabilités quant au bon usage du médicament et la prévention d'une exposition fœtale au cours de la grossesse.

Mise en garde : Revlimid® est structurellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement mortelles. Revlimid® a provoqué chez le singe des malformations similaires à celles décrites avec thalidomide. Si Revlimid® est pris pendant la grossesse, un effet tératogène est attendu chez l'être humain. Revlimid® peut provoquer des anomalies congénitales graves, potentiellement mortelles chez l'enfant à naître, s'il est pris pendant la grossesse.

Informations sur la patiente

Nom ..... Prénom .....

Date de naissance, âge ou groupe d'âge : ..... Date de communication des informations et conseils : .....

Confirmation du médecin prescripteur

J'ai expliqué intégralement à la patiente désignée ci-dessus la nature, l'objectif et les risques du traitement par Revlimid®, en particulier les risques en cas de grossesse. Je respecterai toutes mes obligations et responsabilités en tant que médecin prescripteur de Revlimid®.

Prescripteur : Nom ..... Prénom .....

Signature du prescripteur : Date .....

Pour la patiente : veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher chaque déclaration pour confirmer votre accord.

Je comprends que des anomalies congénitales graves peuvent survenir en cas d'utilisation de Revlimid®. J'ai été avertie par mon médecin prescripteur du risque élevé de malformations congénitales et même de décès d'un enfant à naître si je suis enceinte ou le deviens pendant le traitement par Revlimid®.	
Je comprends que je ne dois pas prendre Revlimid® si je suis enceinte ou si je souhaite le devenir.	
Je comprends que je dois utiliser sans interruption une méthode efficace de contraception instaurée par un professionnel de santé spécialisé, pendant : • au moins 4 semaines avant le début du traitement, • toute la durée du traitement, même en cas d'interruption du traitement, • au moins 4 semaines après la fin du traitement. Et ceci, même si je n'ai pas mes règles pendant mon traitement. Dans le cas contraire, je m'engage à pratiquer une abstinence totale et continue confirmée chaque mois.	
Je comprends que si je dois modifier ou arrêter ma méthode de contraception, j'en parlerai d'abord au professionnel de santé spécialisé qui a prescrit ma contraception et au médecin qui prescrit Revlimid®.	
Je comprends qu'avant de commencer le traitement par Revlimid®, je dois réaliser un test de grossesse sous contrôle médical. Un test de grossesse sera effectué ensuite au moins toutes les 4 semaines pendant le traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.	
Je comprends que je dois immédiatement arrêter de prendre Revlimid® et informer mon médecin traitant **si je pense être enceinte** pendant le traitement par Revlimid® (y compris pendant les interruptions du traitement), ou si je n'ai pas mes règles ou si je présente des saignements menstruels inhabituels, ou si je pense POUR TOUTE AUTRE RAISON **que je puisse être enceinte.**	
Je comprends que Revlimid® me sera PERSONNELLEMENT prescrit. Je ne dois en aucun cas le donner à UNE AUTRE PERSONNE. Je dois tenir Revlimid® hors de la portée des enfants.	
J'ai lu le carnet patient Revlimid® et j'en comprends le contenu, y compris les informations à propos des autres problèmes de santé éventuels et les effets indésirables liés à Revlimid®.	
Je comprends que je ne dois pas faire de don de sang pendant toute la durée du traitement par Revlimid® (y compris pendant les interruptions de traitement) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement.	
Je comprends et je m'engage à rapporter toutes les gélules de Revlimid® non utilisées à mon pharmacien à la fin de mon traitement.	
Mon médecin m'a expliqué et je comprends les risques et bénéfices possibles associés à Revlimid®. J'ai eu l'opportunité de lui poser des questions et je comprends les réponses à ces questions.	

Accord de la patiente

Je confirme que je comprends et que je respecterai toutes les obligations du Programme de Prévention de la Grossesse de Revlimid® reprises ci-dessus. J'accepte de commencer mon traitement par Revlimid® prescrit par mon médecin.

Signature de la patiente :
(ou de son représentant légal le cas échéant) Date : .....

Imatinib GLIVEC® et génériques

Fiche Patient
V2, avril 2021

QU'EST-CE QUE GLIVEC® IMATINIB ?

- Anticancéreux utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'autres cancers du sang ; dans le traitement de certains types de cancers du tube digestif et de la peau.
- Prescription restreinte à votre médecin spécialiste en cancérologie, oncologie, hématologie, hépato/gastro-entérologie ou médecine interne. Prescription émanant d'un spécialiste hospitalier au minimum tous les 6 mois.
- Disponible en pharmacies de ville sur présentation de votre ordonnance.

- Comprimés pelliculés, de couleur jaune très foncé à brun orangé, dosés à 100 mg ou 400 mg :
  - 100 mg : inscription « NVR » sur une face et « SA » sur l'autre
  - 400 mg : inscription « glivec » gravée sur une face

- Conservez à température ne dépassant pas 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants

- Ne sortez pas les comprimés de la boite pour les mettre dans un pilulier
- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés

- 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
...../...../.....

Dose par jour	..... **mg** =	..... **comprimé(s) de 100 mg** ..... **comprimé(s) de 400 mg**
Quand ?	❑ **Si posologie ≤ 600 mg/j →** **1 prise/jour**, à .....h..... ❑ **Si posologie = 800 mg/j →** **2 prises/jour**, à .....h..... et .....h.....	
	Au cours d'un repas (réduit le risque d'irritations gastro-intestinales)	
Comment ?	Avalez le(s) comprimé(s) entier(s), avec de l'eau, l'un à la suite de l'autre, chaque jour au(x) même(s) moment(s) de la journée. Si vous ne pouvez pas avaler le(s) comprimé(s), dispersez-le(s) dans un grand verre d'eau plate ou de jus de pomme (50 mL de liquide pour 100 mg d'imatinib) ; remuez avec une cuillère et buvez sans attendre.	

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.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

- **En cas d'oubli**, ne prenez pas la dose manquée, ni de dose double. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.
- **En cas de vomissement**, ne prenez pas de nouvelle dose et ne doublez pas la prise suivante. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. 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 **pamplemousse** et **millepertuis**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Des interactions peuvent influer sur l'efficacité de votre traitement ou la survenue d'effets indésirables.

Les femmes traitées doivent utiliser une méthode de contraception efficace (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 15 jours après son arrêt.

**Carnet de suivi disponible sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr*

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC GLIVEC® IMATINIB ?

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

	Effets indésirables	*Prévention*
	Nausées, vomissements	Mangez lentement et fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.
	Diarrhée, douleurs abdominales	Pensez à bien vous hydrater : au moins 2L d'eau par jour. Privilégiez une alimentation pauvre en fibres *(féculents, carotte, banane...)*. Evitez certains aliments *(café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices...)*. Buvez plutôt entre les repas. Surveillez régulièrement votre poids.
	Eruption cutanée	Utilisez un savon doux sans parfum et un agent hydratant *(crème ou lait)*. Evitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Evitez les expositions au soleil *(vêtements protecteurs, chapeau, écran solaire indice ≥ 50)*. Alertez votre médecin en cas de troubles cutanés.
	Gonflement du visage et des membres (œdèmes)	Evitez les vêtements serrés. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. En cas de gonflement des jambes, élevez les pieds en position assise et portez des bas de contention. Surveillez régulièrement votre poids.
	Œdème au niveau de l'œil	Contactez votre médecin en cas de rougeur, gonflement, démangeaisons de l'œil.
	Signes d'infections : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Si vous présentez une fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.
	Maux de tête, confusions, vertiges	Privilégiez une alimentation saine et pensez à bien vous hydrater. Respectez des temps de repos dans la journée en conservant une activité modérée. Soyez prudent pour la conduite en automobile.
	Crampes ou douleurs musculaires	Maintenez une hydratation régulière. Privilégiez les exercices légers. Contactez votre médecin en cas de persistance.

Seuls 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.
Vous pouvez également poser une question auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalement-sante-gouv-fr

Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

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 1ers signes persistants
- Respectez les mesures de prévention

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Signes infectieux (fièvre, toux, frissons...)
- Saignements de nez ou anormaux (selles noires, sang dans les crachats)
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant

Contacts utiles :

_____

_____

_____

Remarques :

_____

_____

_____

Imatinib GLIVEC® et génériques

Fiche Professionnels de santé
V2, avril 2021

MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM [1]

ITK

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase** (ITK) de la protéine recombinante **BCR-ABL** et **inhibiteur** de plusieurs **récepteurs TK** (dont le récepteur Kit du SCF *stem cell factor* et les récepteurs α et β du PDGF *platelet-derived growth factor*)

- Indications :

- **leucémie myéloïde chronique** (**LMC**) chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positive (**Ph+**) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme traitement de première intention *(patients adultes et enfants)* ; en phase chronique après échec du traitement par l'interféron α, ou en phase accélérée ou en crise blastique *(patients adultes et enfants)*
- **leucémie aiguë lymphoïde Ph+** (**LAL Ph+**) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie *(patients adultes et enfants)* ; réfractaire ou en rechute en monothérapie (*patients adultes*)
- **syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs** (**SMD/SMP**) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (*patients adultes*)
- **syndrome hyperéosinophilique** (**SHE**) à un stade avancé et/ou d'une **leucémie chronique à éosinophiles** (**LCE**) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRα (*patients adultes*)
- **tumeurs stromales gastrointestinales** (**GIST**) malignes Kit (CD 117) positives (+) non résécables et/ou métastatiques (*patients adultes*)
- en traitement adjuvant des patients adultes présentant un **risque significatif de rechute** après résection d'une **GIST** Kit (CD117) (+)
- **dermatofibrosarcome protuberans** (**DFSP** ou **maladie de Darier-Ferrand**) non résécable ou en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical *(patients adultes)*

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES [1]

- Comprimé pelliculé jaune très foncé à brun orangé
  - Dosage à **100 mg**, inscription « NVR » sur une face et « SA » sur l'autre ; boîte de 60 cp
  - Dosage à **400 mg**, inscription « glivec » gravée sur une face ; boîte de 30 cp
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

PRESCRIPTION ET DISPENSATION [2]

- Prescription **initiale hospitalière semestrielle** (liste I) ; prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en cancérologie, hématologie, hépato/gastro-entérologie, médecine interne et oncologie médicale
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE [1]

La posologie varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la pathologie. Elle est généralement comprise entre **400 et 800 mg/j**. Une posologie moindre est possible selon l'indication et la tolérance au traitement (ex : 100 mg/j).

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP)

- **IR légère ou modérée ; dialyse** : la dose initiale recommandée est de 400 mg/jour. La dose peut-être réduite si elle est mal tolérée.
- **IH légère, modérée ou importante** : la dose minimale recommandée est de 400 mg/jour et peut être réduite si elle est mal tolérée.

- **Modalités de prise** : les posologies journalières de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la posologie journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir, **au cours d'un repas** (pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales).
- **En cas d'oubli ou de vomissement** : ne pas prendre la dose oubliée ou de dose supplémentaire, poursuivre le traitement à l'heure habituelle suivante. Le noter dans le carnet de suivi[4].

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES [1]

NFS Fonction hépatique *(transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines)*	Surveillance régulière
Fonctions cardiaque et rénale	Surveillance étroite, en particulier pour les patients présentant des facteurs de risque (pathologies cardiaques, facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance rénale)
Fonction thyroïdienne	Pour les patients ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine : surveillance étroite de la TSH
Rétention hydrique	Contrôle régulier du poids du patient
Femme en âge de procréer	Contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 15 jours après son arrêt
Grossesse/Allaitement	Ne pas utiliser pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement et jusqu'à 15 jours après son arrêt

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voie métabolique principale : CYP3A4

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	*Millepertuis*	↓ Concentration plasmatique (C°) de l'imatinib (**risque d'échec thérapeutique**)
Association déconseillée	**Inducteurs du CYP3A4** *Carbamazépine, dexaméthasone, phénytoïne, rifampicine…*	↓ C° imatinib (**risque d'échec thérapeutique**) → Co-administration à éviter
	Anticoagulants oraux	↑ **Risque de saignements** → Utilisation de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire au lieu de dérivés de la coumarine tels que la warfarine. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (pour les AVK, contrôle plus fréquent de l'INR)
Précaution d'emploi	**Inhibiteurs CYP3A4** *Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, macrolides, pamplemousse…*	↑ C° imatinib (**toxicité**) → Prudence si association inévitable ; surveillance clinique
	Antiacides gastriques, topiques gastro-intestinaux	↓ Absorption intestinale de l'imatinib (**inefficacité**) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	**Antisécrétoires antihistaminiques H2**	↓ biodisponibilité de l'imatinib (absorption pH-dépendante ; **inefficacité**)
	Laxatifs	↓ efficacité de l'imatinib : éviter la prise d'autres médicaments pendant et jusqu'à 2 h après la prise du laxatif
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) [1,4]

Toxicité	Conduite à tenir
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (se référer à la fiche gestion des EI[4]). Si grade 3 (*≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation*), avis spécialiste pour interruption du traitement jusqu'à résolution de l'événement (voir § 4.2 du RCP).
Diarrhée, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie[4]. Si grade 3 (*augmentation de 7 selles/j par rapport à l'état habituel*), avis spécialiste pour interruption du traitement jusqu'à résolution de l'événement (voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Dermatologique	
Rash cutané, photosensibilisation	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Antalgiques ± antihistaminiques ± émollients ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité[4]. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension selon sévérité (voir § 4.2 du RCP).
Hématologique	
Neutropénie, thrombopénie, anémie	En cas de neutropénie ou de thrombopénie sévères (*PNN < 1 G/L, Plaquettes < 50 G/L*), il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement (avis spécialiste ; voir § 4.2 du RCP).
Système nerveux central	
Céphalées, confusions, vertiges	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Si grade 3 (*symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne*), avis spécialiste pour interruption du traitement jusqu'à résolution de l'événement (voir § 4.2 du RCP).
Musculo-squelettique	
Myalgies	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6. Si grade 3 (*douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne*), avis spécialiste pour interruption du traitement jusqu'à résolution de l'événement (voir § 4.2 du RCP).
Troubles généraux	
Œdème périphérique, prise de poids	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, examen clinique cardio-pulmonaire et mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques). Si grade 3 (*écart > 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne*), avis spécialiste pour interruption du traitement jusqu'à résolution de l'événement (voir § 4.2 du RCP).
Œdème périorbitaire	Si grade 3 (*œdème avec troubles de la vue ; augmentation de la pression intraoculaire, glaucome ou hémorragie rétinienne ; névrite optique ; nécessitant un traitement diurétique ; nécessitant une chirurgie*), avis spécialiste pour interruption du traitement jusqu'à résolution de l'événement (voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : insomnie, anorexie, paresthésies, hémorragie, épistaxis, troubles du goût, dyspnée, toux, hépatite, ictère, perte de poids… (liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 14/04/2021) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr

Annexe 5 :

l'Assurance Maladie
Agir ensemble, protéger chacun

PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE
ENTRETIEN INITIAL

Objectifs de l'entretien :

- Recueillir les informations générales sur le patient.
- Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- Lui présenter le schéma et les règles de prise.

DATE DE L'ENTRETIEN

NOM/PRÉNOM DU PHARMACIEN

Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.

Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

NOM

PRÉNOM

ÂGE **POIDS/TAILLE (IMC)**

N° DE SÉCURITÉ SOCIALE

RÉGIME D'AFFILIATION

ADRESSE

NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS

AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT

HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES

IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)

COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE

INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS, DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...

APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ? (CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...) ?

.....

.....

.....

QUEL EST VOTRE RESSENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE) ?

.....

.....

.....

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS ANTICANCÉREUX ORAL ? OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU PATIENT À BIEN LE SUIVRE) ? OUI ☐ NON ☐

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES TRAITEMENTS ? OUI ☐ NON ☐

Le pharmacien doit rappeler au patient que **l'automédication n'est pas recommandée** du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que **l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire** avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.
Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.

BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant à l'anticancéreux oral, quand elle existe

Cliquez ici pour en savoir plus

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

› Le schéma thérapeutique

Il est dépendant de chaque traitement et de chaque patient. **Le pharmacien remettra au patient un plan de posologie** avec si nécessaire l'indication des différents cycles, les moments de prise, les arrêts de traitements.
Il contactera le service d'oncologie (prescripteur) pour obtenir des précisions sur le/les traitements et les schémas thérapeutiques.

En cas de LMC (leucémie myéloïde chronique): la dose usuelle pour débuter est soit
400 mg soit 600 mg :
- pour 400 mg prendre 8 gélules une fois par jour.
- pour 600 mg,prendre 12 gélules une fois par jour.

En cas de GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) : la dose initiale est de 400 mg soit prendre 8 gélules une fois par jour.
Pour les Leucémie myéloïde chronique et les Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST), le médecin peut prescrire une dose plus élevée ou plus faible en fonction de la réponse au traitement. Si la dose est de 800 mg par jour (16 gélules), prendre 8 gélules le matin et 8 gélules le soir.
- en cas de Leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph-positive) : La dose est de 600 mg, soit prendre 12 gélules une fois par jour.
- en cas de Syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques (SMP/SMD): La dose initiale est de 400 mg, soit prendre 8 gélules une fois par jour.
- en cas de Syndrome hyperéosinophilique (SHE) et/ou de la leucémie chronique à éosinophiles (LCE) :La dose initiale est de 100 mg, soit prendre 2 gélules une fois par jour. Le médecin peut décider d'augmenter la dose à 400 mg, soit prendre 8 gélules une fois par jour, en fonction de la réponse au traitement.
- en cas de Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP): La dose est de 800 mg par jour (16 gélules), soit prendre 8 gélules le matin et 8 gélules le soir.

› Les règles de prise et de conservation

Rappeler qu'il est important de **ne pas ouvrir les gélules**, de **ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains** après avoir touché ces médicaments.
Il faut **conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants**.
De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale, avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastrointestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en deux prises de 400 mg par jour, matin et soir. Pour les patients (enfants) incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dilué dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme. Dans la mesure où les études menées chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction et que le risque potentiel chez le fœtus humain est inconnu, il est recommandé aux femmes en âge de procréer qui ouvrent les gélules d'en manipuler le contenu avec précaution et d'éviter tout contact avec la peau ou les yeux, ainsi que toute inhalation. Il convient de se laver les mains immédiatement après avoir manipulé les gélules ouvertes.

› La conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments

La conduite à tenir en cas d'oubli est **dépendante de chaque molécule**.

En cas d'oubli,d'une dose prendre la dose dès que possible. Toutefois s'il est presque temps de prendre la dose suivante ne pas prendre la dose oubliée. (Continuer le traitement à la posologie habituelle et ne pas prendre de double dose).

Avant de conclure cet entretien, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

CONNAISSEZ-VOUS LE SCHÉMA DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT ?	OUI ☐	NON ☐
CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES DE PRISE DE VOTRE MÉDICAMENT ?	OUI ☐	NON ☐
CONNAISSEZ-VOUS LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'OUBLI ?	OUI ☐	NON ☐

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?	OUI ☐	NON ☐
SI OUI, LESQUELLES ?	.....	

ENREGISTRER
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

Annexe 6 :

l'Assurance Maladie
Agir ensemble, protéger chacun

PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE
ENTRETIEN « VIE QUOTIDIENNE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES »

Objectifs de l'entretien :

- Évoquer avec le patient l'impact de ses traitements sur sa vie quotidienne (changement d'habitudes, impact sur son quotidien, problèmes rencontrés...).
- Aider le patient dans la gestion des éventuels effets indésirables rencontrés par voie orale.

VIE QUOTIDIENNE

Il est important de rappeler au patient que **toute variation importante de poids doit être signalée** car elle peut nécessiter d'adapter la dose de chimiothérapie.

Il convient d'évoquer avec le patient les problèmes qu'il peut rencontrer au quotidien :

- **Isolement vis-à-vis du monde médical** lié à la prise de traitement ambulatoire par rapport à un traitement anticancéreux administré à l'hôpital,
- **Soutien psychologique,**
- **Conseils en cas de voyage** (contre-indication de certains vaccins...).

Le patient peut être également mis en relation avec les services d'un réseau de santé proche de son domicile pour assurer la continuité des soins entre l'hôpital et la ville, si nécessaire.

Les règles générales liées aux traitements anticancéreux oraux doivent également être rappelées :

- Boire 2 litres d'eau par jour au moins,
- Ne pas s'exposer au soleil,
- Limiter sa consommation d'alcool,
- Ne jamais prendre de médicaments / produits d'automédication sans consulter son médecin ou demander l'avis de son pharmacien,
- Faire attention aux interactions avec l'alimentation.

Ces règles doivent cependant être adaptées à chaque patient en lien avec ses **comorbidités** (concernant le volume hydrique quotidien notamment en cas de cancer du sein) et en lien avec son **traitement anticancéreux** et les **EI associés**.

Les traitements anticancéreux oraux sont des **traitements lourds** et il est important de rappeler aux patients certaines règles importantes notamment :

› Les effets sur la conduite

Les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels ou somnolence au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

› Les effets tératogènes

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte sont limitées. Depuis la mise sur le marché, des cas d'avortement spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés chez des femmes ayant été traitées par GLIVEC®. Les études effectuées chez l'animal ont toutefois mis en évidence une toxicité sur la reproduction et le risque potentiel sur le fœtus en clinique n'est pas connu. GLIVEC® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les informations concernant la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Les études chez deux patientes qui allaitaient ont montré que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être distribués dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma des concentrations d'imatinib mesuré chez une patiente était de 0,5 et celui du métabolite était de 0,9, suggérant une distribution plus élevée du métabolite dans le lait. En considérant la concentration de l'imatinib associée à celle de son métabolite et la quantité de lait journalière ingérée par les nourrissons, l'exposition totale attendue devrait être faible (environ 10% de la dose thérapeutique). Cependant, les effets d'une exposition de faible dose chez le nourrisson n'étant pas connus, les femmes traitées par l'imatinib ne doivent pas allaiter.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée dans les études précliniques. Aucune étude n'a été effectuée sur des patients recevant GLIVEC® et sur son effet sur la fécondité et la gamétogenèse. Les patients préoccupés par leur fécondité sous traitement par GLIVEC® doivent consulter leur médecin.

› La douleur

La douleur est très souvent présente durant la maladie. Des outils d'évaluation de la douleur ont été élaborés pour permettre au patient **d'expliquer et de quantifier sa douleur**. Il est prouvé scientifiquement que l'on peut, la plupart du temps, l'évaluer de façon assez précise avec des outils spécifiques. Il existe plusieurs types d'outils d'évaluation de la douleur : questionnaires, schémas à compléter, règles, etc. Chaque outil a un objectif précis : évaluer l'intensité de la douleur, aider à trouver des mots pour la décrire, localiser la douleur, évaluer ses conséquences sur le quotidien.

Pour approfondir le sujet :

http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Douleur-et-cancer

La prescription initiale de dérivés morphiniques génère fréquemment de l'anxiété et des questions souvent basées sur des fausses informations. Aussi, il est important de dédramatiser leur présence et expliquer au patient leur intérêt.

Il est tout aussi nécessaire **d'insister sur le plan de prise** de ces médicaments. En effet il prévoit généralement une alternance de produits à LP (dose de fond) et d'autres à LI (interdoses qui viennent renforcer l'effet anti douleur durant les pics de douleur).

Enfin, **la prise en charge de la constipation**, effet secondaire très fréquent, est primordiale.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'INCa a publié une collection de recommandations et de fiches médicaments sur la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables de certains médicaments anticancéreux. Elles sont destinées aux professionnels de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens d'officine...) et sont disponibles en suivant le lien suivant :

https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables

En l'absence de fiches médicaments INCa, il est nécessaire de se référer au RCP d'AMM des médicaments afin d'identifier les EI mais également les éventuelles préconisations en cas d'apparition d'un EI.

En cas de survenue d'effets indésirables, il est nécessaire de **réaliser une déclaration auprès du Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV)** de compétence géographique. Il est important de rappeler au patient qu'il doit signaler au pharmacien ainsi qu'à son médecin la survenue d'effets indésirables. Le risque de survenue d'effets indésirables augmente le risque de non adhésion au traitement. Il est donc **nécessaire de sensibiliser le patient à ces effets** et le cas échéant de l'orienter vers son médecin.

COUP DE POUCE

Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable via la plateforme ci-dessous :
https://signalement.social-sante.gouv.fr

La survenue d'effets indésirables doit donner lieu à un échange avec le prescripteur hospitalier ou le médecin traitant, afin de les informer et d'orienter le patient pour prise en soins, notamment lorsqu'elle nécessite la prise associée de médicaments (ex. antiacides, laxatifs, antiémétiques, anti-douleur...).

BON À SAVOIR

Pour connaître en détail la liste des effets indésirables par molécule, ci-dessous, les liens pour accéder aux RCP et aux notices détaillant les effets indésirables.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h_direct_anx.htm#198_fr

EFFETS INDÉSIRABLES

CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES GÉNÉRALES À METTRE EN PLACE EN CAS DE PRISE D'ANTICANCÉREUX ORAL (À ADAPTER EN FONCTION DES COMORBIDITÉS) ? A ☐ PA ☐ NA ☐

RESSENTEZ-VOUS DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À VOTRE TRAITEMENT ? OUI ☐ NON ☐

SI OUI, LESQUELLES ? .....

CONNAISSEZ-VOUS LES MODALITÉS SPÉCIFIQUES LIÉES À VOTRE TRAITEMENT À METTRE EN PLACE ? A ☐ PA ☐ NA ☐

COMMENT VIVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ? .....

AVEZ-VOUS DES RENDEZ-VOUS TRÈS RÉGULIERS AVEC LES SERVICES HOSPITALIERS ? *(LE PATIENT A-T-IL LE SENTIMENT D'ÊTRE ÉLOIGNÉ DU MONDE MÉDICAL DU FAIT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION DE SON TRAITEMENT ?)* OUI ☐ NON ☐

RESSENTEZ-VOUS LE BESOIN D'AVOIR UNE AIDE EXTÉRIEURE ? *(PSYCHOLOGIQUE, AIDE AU QUOTIDIEN...)* ? OUI ☐ NON ☐

A ☐ Acquis PA ☐ Partiellement acquis NA ☐ Non acquis

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ? OUI ☐ NON ☐

SI OUI, LESQUELLES ? .....

ENREGISTRER
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

CONSEILS AUX PATIENTS SOUS CHIMIOTHERAPIES PAR VOIE ORALE

Fractures osseuses

o Respecter un intervalle de 2 heures entre la prise de vitamine D et de calcium et les autres médicaments

o Prendre les biphosphonates par voie orale, à jeun (au moins deux heures avant ou après un repas), avec un grand verre d'eau a fin de prévenir les œsophagites.

o Ne pas associer au lait ou d'autres aliments riches en calcium et en fer, aux topiques gastro-intestinaux et aux médicaments antiacides qui modifient leur absorption

Nausées et vomissements

o Boire préférentiellement de petites gorgées et lentement en dehors des repas.

o Manger des aliments froids ou tièdes dont l'odeur est moins forte

o Manger à plusieurs reprises dans la journée de petites quantités plutôt qu'un seul repas (six à huit repas et collations par jour)

o Eviter les aliments trop gras, frits ou épicés

o Maintenir une position assise pendant au moins 30 minutes après la fin du repas.

o Si des vomissements surviennent, il est important de se rincer la bouche immédiatement, et d'attendre au moins une à deux heures avant de manger

Mucites

o Maintenir le brossage de dents avec une brosse à dents souple avec un dentifrice sans menthol

o Si brossage impossible, possibilité d'utiliser des bâtonnets glycérinés.

o Stimuler la salivation à l'aide de gomme à mâcher, de glaçons, de brumisateur, de salive artificielle, boissons pétillantes non sucrées

o Bain de bouche antiseptique ou antifongique contre-indiqués

Fatigue

o Planifier ses activités hebdomadaires

o Savoir demander de l'aide à son entourage et ne pas forcer les jours où on se sent bien

o Avoir une activité physique adaptée et écouter son corps

Diarrhées

o Etre vigilant au risque de déshydratation et de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance rénale

o S'assurer que la diarrhée n'est pas liée à une autre cause (infectieuse, médicamenteuse…)

o Eviter certains aliments comme les épices ou les repas riche en graisses et caféine.

o Réduire la consommation de fibres (fruits et légumes)

o Préférer une hydratation à base de solutions faiblement sucrées et salées en alternance pour rétablir l'équilibre de l'organisme

Constipation

o suivre un régime alimentaire équilibré

o Si la constipation est liée à une prise médicamenteuse : veiller à une alimentation riche en fibres à bases de légumes verts, de fruits crus ou cuits, de fruits secs, de pains aux céréales et de céréales complètes.

o Les boissons sont très importantes, la prise d'un jus de fruits à jeun le matin peut aider, ainsi que la prise d'eau régulière dans la journée.

o Favoriser les aliments qui aident à la progression des selles comme les aliments mouillés (courgettes, épinards, salades cuites, compotes...).

Troubles musculo-squelettiques et crampes

o Apport hydrique important

o Supplémentation orale en calcium et en magnésium

o Prise en charge possible par des antalgiques de palier I

l'Assurance Maladie
Agir ensemble, protéger chacun

PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE
OBSERVANCE

OBSERVANCE DU PATIENT

Objectifs de l'entretien :

- Évaluer l'adhésion et l'observance du traitement.
- Sensibiliser le patient à l'importance d'avoir une bonne observance au traitement anticancéreux par voie orale.

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante.

Pour apprécier cette observance, le questionnaire de GIRERD constitue un support adapté. Il est reproduit dans la fiche de suivi mise à votre disposition.

Le questionnaire de GIRERD est habituellement utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il est composé de questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Il existe sous forme de 4 à 8 questions.

Le questionnaire proposé ici comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée comme suit :

- Bonne observance : score = 6
- Faible observance : score = 4 ou 5
- Non observance : score ≤ 3

Par ailleurs, les éléments mis en évidence lors des entretiens précédents notamment la survenue d'effets indésirables, l'isolement et le ressenti du patient peuvent permettre au pharmacien d'apprécier au mieux l'observance et d'apporter au patient les conseils adaptés.

OBSERVANCE DU PATIENT

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ? A ☐ PA ☐ NA ☐

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)* :

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ? OUI ☐ NON ☐
- DEPUIS LA DERNIÈRE CONSULTATION AVEZ-VOUS ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENT ? OUI ☐ NON ☐
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT AVEC RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ? OUI ☐ NON ☐
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ? OUI ☐ NON ☐
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QUE VOTRE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ? OUI ☐ NON ☐
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE COMPRIMÉS À PRENDRE ? OUI ☐ NON ☐

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S) ☐ =6 ☐ 4 ou 5 ☐ ≤ 3

LE PATIENT CONNAIT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI ? A ☐ PA ☐ NA ☐

LE PATIENT SAIT-IL QUOI FAIRE EN CAS D'OUBLI ? OUI ☐ NON ☐

SI OUI, LESQUELLES ? .....

.....

.....

A ☐ Acquis PA ☐ Partiellement acquis NA ☐ Non acquis

** Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient : bonne observance = 6 – Faible observance = 4 à 5 – Non observance ≤ 3.*

ENREGISTRER
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

Annexe 9 :

l'Assurance Maladie
Agir ensemble, protéger chacun

ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE
CONCLUSIONS

SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DU PATIENT

L'accompagnement mis en œuvre doit être **adapté à chaque patient** en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

Le pharmacien doit, lors des entretiens suivants, procéder au **recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien** (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé, survenue d'effets indésirables...)

	ENTRETIEN INITIAL	ENTRETIEN « VIE QUOTIDIENNE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES »	ENTRETIEN « OBSERVANCE »
PETITE SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE APPROXIMATIVE			
APPRÉCIATION DU PHARMACIEN SUR LE NIVEAU D'INFORMATION DU PATIENT			
PRÉVOIR LA PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT ?	OUI ☐ NON ☐	OUI ☐ NON ☐	OUI ☐ NON ☐
PRÉVOIR L'ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR ?	OUI ☐ NON ☐	OUI ☐ NON ☐	OUI ☐ NON ☐
PRÉVOIR UNE PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR ?	OUI ☐ NON ☐	OUI ☐ NON ☐	OUI ☐ NON ☐

ENREGISTRER
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

Annexe 10 :

COMPTE-RENDU DE LA 1ÈRE CP

INFORMATIONS PATIENT

PROFESSIONNELS DE SANTE	PATIENT
Médecin généraliste : Oncologue : Pharmacie d'officine référente : Infirmier :	**Nom :** **Prénom :** **Sexe :** choisir **Date de naissance :** **Adresse :** **Téléphone :**

DIAGNOSTIC PRINCIPAL :

THERAPIE ORALE :

COMORBIDITES :

ATCD MEDICAUX/CHIRURGICAUX :

ALLERGIES : choisir Préciser :

BILAN MEDICAMENTEUX

ANALYSE PHARMACEUTIQUE

CONCLUSION

CS n° ; choisir

Interactions :

Divers :

Moral :

Synthèse et Suivi : Explication des modalités de prises, effets secondaires/signes d'alertes, principales interactions médicamenteuses et alimentaires du traitement par

Remise d'une fiche médicament reprenant l'ensemble des informations abordées pendant la consultation.

Explication de la conduite à tenir en cas d'oubli, vomissements

Les informations suivantes ont été expliquées au patient concernant :

Où aller chercher le traitement : choisir

Modalités de prise : choisir

Effets indésirables : choisir

Interactions médicamenteuses : choisir

Conseils hygiéno-diététiques pour gérer les effets indésirables : choisir

Remise de la fiche d'information : choisir

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

LIEN VILLE-HÔPITAL DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS TRAITÉS PAR CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE ORALE EN ONCO-HÉMATOLOGIE

L'essor des chimiothérapies par voie orale a permis d'étoffer l'arsenal thérapeutique et la chronicité de certaines hémopathies malignes (HM). Dès lors, la sécurisation des patients pris en charge fait partie des priorités du Plan Cancer 3. Cette thèse a pour objectif d'évaluer l'intérêt et la pertinence de la mise en place d'un compte rendu (CR) à l'issu des consultations pharmaceutiques hospitalières après primo-prescription de chimiothérapies par voie orale destiné au médecin traitant (MT) et au pharmacien d'officine afin d'améliorer la communication/coordination interprofessionnelle. Notre étude porte sur 41 patients inclus entre janvier et septembre 2022. Dix interactions médicamenteuses impliquant la chimiothérapie par voie orale initiée ont été retrouvées à partir desquelles 25 recommandations pharmaceutiques ont été proposées afin d'optimiser la prise en charge du patient. 44% (n=18) des patients avaient recours aux compléments alimentaires, à l'automédication et/ou consommés du thé/des épices. De ce fait, 16 conseils pharmaceutiques ont été faits aux patients afin de favoriser une meilleure tolérance. Les professionnels de santé de ville ont tous jugé le CR comme une valeur ajoutée et les informations fournies pertinentes. Une grand majorité des professionnels a eu recours à ce CR afin d'optimiser la prescription ou la dispensation des traitements au patient. Aussi, le développement d'outils numériques pourrait contribuer à la transmission d'information entre les différents acteurs de santé, à la formation des professionnels de ville, à l'optimisation du temps de ces derniers et à la gestion des effets secondaires par les patients.

Mots clés : Lien ville-hôpital - Parcours de soin - Chimiothérapies - Voie orale - Oncohématologie