



**HAL**  
open science

# Élaboration d'une cartographie des risques afin de sécuriser le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux

Robin Louche

► **To cite this version:**

Robin Louche. Élaboration d'une cartographie des risques afin de sécuriser le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04212431

**HAL Id: dumas-04212431**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04212431>**

Submitted on 20 Sep 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.



# THESE

(Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

## ELABORATION D'UNE CARTOGRAPHIE DES RISQUES AFIN DE SECURISER LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICANCEREUX ORAUX

Présentée par  
**Robin LOUCHE**

Soutenue publiquement le 21 juin 2023  
devant le jury composé de

Pr. Pascale SCHUMANN BARD	Professeure des universités, Université de Caen Normandie	Présidente du jury
Mme Fabienne DIVANON	Pharmacienne hospitalière, Centre François Baclesse	Directrice de thèse
Mme Céline Bouglé	Pharmacienne hospitalière, OMÉDIT Normandie	Examinatrice
Mr Cyril MAGNAN	Pharmacien, OMÉDIT Normandie	Examineur
Mme Adeline MOREL	Médecin praticien hospitalier, Centre François Baclesse	Examinatrice
Mr Gilles VALLOGNES	Pharmacien d'officine, Pharmacie de la Basilique	Examineur

Thèse dirigée par Fabienne DIVANON

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

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

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

### **Assesseurs**

Professeur MALZERT-FREON Aurélie  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BRIERE Joséphine</b> .....	Biostatistique
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>DUBOST Emmanuelle</b> .....	Chimie organique

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

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>SEGONZAC Virginie</b> .....	Pharmacie officinale

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

# Remerciements

## **A ma Présidente de jury, Professeure Pascale Schumann-Bard,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse,

Pour l'enseignement reçu durant mes années à la faculté de sciences pharmaceutiques,

Pour m'avoir donné l'opportunité d'enseigner à mon tour,

Veillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A ma directrice de thèse, Docteur Fabienne Divanon,**

Pour l'opportunité de réaliser un semestre de pharmacie clinique au centre François Baclesse,

Pour l'encadrement tout au long de cette thèse. Vos conseils et vos relectures ont été précieux,

Soyez assurée de mon profond respect et de mon admiration pour la professionnelle que vous êtes.

## **Aux Docteurs Cyril Magnan et Céline Bouglé,**

Pour être à l'origine du projet qui m'a permis de réaliser cette thèse,

Pour la constitution du groupe de travail,

Pour votre encadrement durant cette thèse,

C'est un plaisir de poursuivre ce projet avec vous.

**Au Docteur Adeline Morel,**

Pour l'intérêt porté à ce travail, et pour avoir accepté de le juger,

Pour votre bienveillance et votre sympathie au cours des consultations de primo prescriptions,

Veillez trouver ici tout mon respect et ma gratitude.

**Au Docteur Gilles Vallognes,**

Merci Gilles pour ta bienveillance et ta sympathie au cours de mon expérience professionnelle en officine,

Merci pour la confiance que tu m'as donnée,

Merci pour tes conseils et le partage de ton expérience,

Merci pour le football,

Merci pour avoir accepté de juger mon travail,

Je t'exprime tout mon respect et ma gratitude.

A mes parents, Joëlle et Franck, vous êtes un soutien immuable, qui affronte toutes les difficultés. Vous m'avez permis de conserver et d'aiguiser un esprit critique qui ne se laisse jamais influencer. Merci pour ce cadeau. Vous m'avez transmis la force dans l'adversité et la spiritualité nécessaire pour accéder au bonheur. Merci pour ces cadeaux. Vous êtes les deux meilleurs exemples de ma vie.

A ma sœur, Marine, tu as tracé un premier chemin et j'ai suivi. Merci pour l'exemple que tu représentes dans mon esprit. La grande sœur qui casse la baraque quoi qu'elle entreprenne et qui déjà à 25 jours de vie faisait la différence entre un hélicoptère et un avion, savait nouer ses lacets, connaissait tous les divisibles par 3. Merci pour le soutien tout au long de mes études, pour l'écoute, les conseils. Merci pour tous les moments de vies passés, je m'en régale à chaque fois. J'ai déjà hâte au semi-marathon.

A mon frère, Olivier, qui m'inspire tous les jours dans la confiance avec laquelle il guide sa vie. On a grandi ensemble, et nous continuerons. Tu te débrouilles magnifiquement bien. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. Je ne connais pas quelqu'un qui t'arrive à la cheville dans ces deux domaines.

A ma grand-mère, que j'aime tendrement. Merci pour les nombreux moments où tu penses à nous. Merci pour ta bonne humeur et ton affection.

A mes grands-pères, à ma grand-mère, vous faites partie du monde et je vous ressens à mes côtés. Merci pour la protection.

A Marco Papadopoulos, je ne serais pas le même homme si tu n'avais pas formé ce groupe de joueurs entre 6 et 13 ans. Tu m'as appris sur le terrain ce qu'est le dépassement de soi, le travail en équipe, l'abnégation et l'adversité. Sans toi cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci pour tout ce que tu as forgé chez moi.

A Gibus et Léa, vous m'avez écouté pendant des heures lorsque j'étais perdu. Il n'y aurait pas eu de thèse sans vous deux car je n'aurais pas retrouvé l'énergie pour réussir le concours de l'internat. Vous m'avez offert des bols d'airs à répétition. Mille mercis pour le soutien que vous m'avez apporté au cours d'une période décisive.

A Clément, Romain et Sarah, Elise, Cora, Raphael et Fanny, Ghita, mes amis de la faculté. Sans ces rencontres, les années d'études auraient été tristes et longues. Merci pour tous les bons moments que nous avons passés et que nous passerons.

A Paul et Tim, l'équipe des 8 pintes en 3 heures qui sort boire des shooters. Merci pour tous les bons moments que l'on passe.

A mes amis internes, Antoine et Jeanne-Marie, Clémence et Baptiste, Paul. Je ne partage que des bons moments avec vous et j'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres.

A Camille, la ressemblance est frappante. Merci pour les avancées auxquelles j'ai accédé en te rencontrant. J'espère te suivre le plus longtemps possible.

A Clara, le lien d'amitié qui nous unit défie l'espace-temps et les capacités affectives des humains. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

A mon équipe de Briochins : Judikaël, Marina, Arnaud, Louise et Jean, Elodie, Louis, Bérénice, Adrien. On se connaît depuis 15 ans. Merci pour l'esprit de clan et l'amitié que l'on se porte, pour tous les bons moments, pour le soutien et l'empathie. Je sais qu'on peut tous compter les uns sur les autres. Merci pour cette force.

A Marie ma femme depuis 12 ans. Merci pour ta bonne humeur quotidienne. Tu égayes mes journées et embellis ma vie. Merci pour ton soutien en tout circonstance. Merci pour ta patience durant ces longues études. J'ai hâte de vivre les années qui nous attendent.

Merci également à toutes les personnes qui m'ont permis d'enrichir ma formation depuis que je suis interne. L'équipe de l'EPSM, de Lisieux, du centre François Baclesse et du CHU de Caen.

Merci à Gilles Girault et Nicolas Faure pour l'aide sur la bibliographie.



# Sommaire

Remerciements .....	4
Sommaire .....	8
Liste des abréviations .....	11
Liste des figures .....	15
Liste des tableaux.....	16
Introduction.....	17
1 Epidémiologie des cancers en France.....	19
1.1 Indicateurs nationaux .....	19
1.2 Données globales en France métropolitaine .....	20
1.3 Evolution des indicateurs nationaux entre 2010 et 2018 .....	20
1.4 Synthèse .....	22
2 Classification des anticancéreux oraux .....	24
2.1 Hormonothérapie.....	24
2.2 Les chimiothérapies orales.....	24
2.3 Les thérapies ciblées : un progrès thérapeutique en oncologie.....	25
3 L'essor des anticancéreux oraux.....	29
3.1 Etat des lieux en France.....	29
3.2 Les dépenses de santé liées aux anticancéreux oraux .....	30
3.3 Avantages de la voie orale .....	31
3.4 Inconvénients de la voie orale .....	32
4 Enjeux de la voie orale .....	36
4.1 L'observance thérapeutique .....	36
4.2 Lien ville-hôpital.....	37
5 La gestion des évènements indésirables.....	39
5.1 Les évènements indésirables associés aux soins .....	39

5.2	La gestion des risques.....	40
5.3	Aspects réglementaires .....	41
5.4	Synthèse .....	42
	Matériel et méthodes .....	43
1	Périmètre d'analyse.....	43
2	Recherche bibliographique.....	47
3	Les événements indésirables survenus en Normandie .....	48
4	Etude des risques.....	49
4.1	Echelle de fréquence.....	49
4.2	Echelle de gravité .....	50
4.3	Calcul de la criticité.....	52
	Résultats.....	53
1	Réponses aux questionnaires des professionnels de santé en ville.....	53
1.1	Les évènements indésirables constatés.....	53
1.2	Les difficultés rencontrées par les professionnels de santé en ville .....	54
1.3	Les sources d'erreurs .....	56
2	Réponses aux questionnaires des professionnels de santé en établissement de santé.....	58
2.1	Les évènements constatés/déclarés .....	58
2.2	Les difficultés rencontrées par les professionnels exerçant en établissement de santé .....	61
2.3	Les sources d'erreurs .....	63
3	Synthèse des réponses aux questionnaires .....	65
4	Les évènements indésirables déclarés.....	66
5	Risques identifiés au cours de la recherche bibliographique.....	71
6	Cartographie des risques .....	75
6.1	Etablissement de santé .....	75

6.2	Ville.....	76
	Discussion .....	77
1	La cartographie des risques .....	77
2	Méthodologie.....	79
3	Propositions d’actions d’améliorations .....	80
3.1	Consultation de primo prescription .....	80
3.2	Consultation pharmaceutique au cours de la primo prescription .....	80
3.3	Consultation infirmière au cours de la primo prescription et du suivi .....	81
3.4	Suivi.....	82
3.5	Lien hôpital-ville.....	83
3.6	Fluidifier et sécuriser la transmission des données de santé .....	85
4	Intérêts et limites des solutions existantes .....	86
	Conclusion.....	88
	Bibliographie.....	89
	Annexe .....	93

# Liste des abréviations

<b>AAC</b>	Autorisation d'accès compassionnel
<b>AAP</b>	Autorisation d'accès précoce
<b>ABL</b>	<i>Abelson murine Leukemia</i>
<b>AMDEC</b>	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leurs Criticités
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AKT</b>	<i>Protein kinase B</i>
<b>ALK</b>	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>ATP</b>	Adénosine-Triphosphate
<b>BCR</b>	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
<b>BRCA</b>	<i>Breast Cancer</i>
<b>BTK</b>	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
<b>CDK</b>	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
<b>CH</b>	Centre hospitalier
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CLCC</b>	Centre de lutte contre le cancer
<b>CRPV</b>	Centres régionaux de pharmacovigilance

<b>DCC</b>	Dossier Communicant de Cancérologie
<b>DCI</b>	Dénomination internationale commune
<b>DP</b>	Dossier pharmaceutique
<b>DMP</b>	Dossier médical partagé
<b>EGF</b>	<i>Epidermal growth factor</i>
<b>EGFR</b>	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
<b>EHPAD</b>	Établissement d'Hébergement pour les Personnes Âgées Dépendantes
<b>ETAS</b>	Événements indésirables associés aux soins
<b>EIG</b>	Événements indésirables graves
<b>EIGS</b>	Événements indésirables graves liés aux soins
<b>EIM</b>	Effets indésirables médicamenteux
<b>ENEIS</b>	Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins
<b>FLT</b>	<i>Fms-like Tyrosine Kinase</i>
<b>GnRH</b>	<i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i>
<b>HAD</b>	Hospitalisation à domicile
<b>HDJ</b>	Hospitalisation de jour
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IDE</b>	Infirmier diplômé d'état
<b>INCa</b>	Institut national du cancer
<b>IQSS</b>	Indicateurs de Qualité et Sécurité des Soins
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë

<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>LMC</b>	Leucémie myéloïde chronique
<b>MAP</b>	<i>Mitogen activated proteins</i>
<b>MCO</b>	Médecine, chirurgie, obstétrique
<b>MESH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>mTOR</b>	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
<b>OMEDIT</b>	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
<b>PAAM</b>	Patient en Auto-Administration de ses Médicaments
<b>PARP</b>	Poly ADP-ribose polymérase
<b>PI3K</b>	Phosphatidylinositol-3-kinase
<b>PPS</b>	Programme Personnalisé de Soins
<b>PSA</b>	<i>Prostate Specific Antigen</i>
<b>PUI</b>	Pharmacie à usage intérieur
<b>Raf</b>	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>SNS</b>	Survie nette standardisée sur l'âge
<b>SSR</b>	Soins de suite et réadaptation
<b>STAT3</b>	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
<b>TSMi</b>	Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale
<b>TSMm</b>	Taux de mortalité standardisé sur la population mondiale

<b>TTF1</b>	<i>Thyroid Transcription Factor 1</i>
<b>UPRAS</b>	Unité de Prévention des Risques Associés aux Soins
<b>URPS</b>	Union régionale des professionnels de santé
<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

# Liste des figures

Figure 1 : Taux d'incidence du cancer du sein selon l'âge.....	22
Figure 2 : Nombre de cas attribuables aux principales causes de cancer évitable...	23
Figure 3 : Exemple de voie de signalisation de la cellule cancéreuse .....	26
Figure 4 : Nombre d'anticancéreux per os possédant une AMM entre 1995 et 2015	29
Figure 5 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux oraux et injectables de 2010 à 2015.....	30
Figure 6 : Parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux .....	45
Figure 7 : Survenue d'évènements indésirables au sein du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux.....	54
Figure 8 : Etapes du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux où les professionnels de santé en ville rencontrent des difficultés .....	55
Figure 9 : Type d'établissement où exercent les professionnels de santé ayant répondu au questionnaire .....	58
Figure 10 : Survenue d'évènements indésirables au sein du parcours de soins des patients traité par anticancéreux oraux.....	59
Figure 11 : Etapes du parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux où les professionnels de santé d'établissement de santé rencontrent des difficultés ?.....	62
Figure 12 : Processus de prise en charge centré autour du DCC .....	63



# Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets secondaires des thérapies ciblées.....	33
Tableau 2 : Echelle de fréquence .....	50
Tableau 3 : Echelle de gravité .....	51
Tableau 4 : Echelle de criticité.....	52
Tableau 5 : Synthèse des réponses aux questionnaires en ville et en établissement de santé.....	65
Tableau 6 : Synthèse des évènements indésirables déclarés à l'ARS, au CRPV et à l'UPRAS.....	69

# Introduction

D'un point de vue épidémiologique, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Les progrès thérapeutiques et les diagnostics précoces ont permis une diminution de la mortalité pour les deux sexes. D'un point de vue économique, un quart des dépenses hospitalières sont liées à une activité de diagnostic, de traitement ou de suivi des personnes atteintes de cancer. Ces progrès thérapeutiques sont illustrés par l'utilisation d'anticancéreux oraux. On regroupe sous ce terme 3 familles de médicaments : l'hormonothérapie, les chimiothérapies orales et les thérapies ciblées.

On compte aujourd'hui 102 molécules administrables par voie orale pour traiter les cancers, composées à 60% de thérapies ciblées. Ces médicaments sont à dispensation officinale ou hospitalière. En rétrocession, les dépenses de santé en lien avec les thérapies orales comptent pour plus d'un quart des remboursements réalisés par l'assurance maladie. En officine, la part des dépenses pour ces médicaments atteint 16 % de l'ensemble des dépenses remboursées par l'assurance maladie. Les deux tiers de ces dépenses sont imputables aux thérapies ciblées.

L'administration orale des anticancéreux présente des avantages tels que l'amélioration de la qualité de vie et du confort du patient. Cependant, des inconvénients liés à l'utilisation de la voie orale existent. Les dernières études sur la iatrogénie médicamenteuse indiquent que 8,5 % des hospitalisations sont liées à un effet indésirable médicamenteux. Les médicaments les plus impliqués dans la survenue d'un EIM sont les antinéoplasiques (15,1 %), avec, en première place les thérapies ciblées (22,8 % des antinéoplasiques). Ainsi, les modifications opérées dans le parcours de soins du patient sous anticancéreux oraux par rapport à la voie parentérale s'accompagnent d'un risque de survenue d'évènements indésirables graves associés aux soins.

A l'échelle des établissements de santé, la maîtrise des risques auxquels sont exposés les patients s'inscrit dans une démarche déclarative des EIM et d'analyse approfondie

des causes. Elle peut être effectuée *a priori* des risques via l'identification des modes de défaillance d'un processus en amont de leur survenue.

L'objectif de ce travail est d'élaborer une cartographie des risques afin de sécuriser le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Nous souhaitons élaborer un outil pour les établissements de santé et les officines permettant d'améliorer la qualité et la sécurité du parcours de prise en charge de ces patients.

La première partie de ce travail consiste à élaborer le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Dans un deuxième temps, nous tâcherons de lister l'ensemble des risques que ces patients peuvent rencontrer. Pour ce faire, nous interrogerons les centres régionaux de pharmacovigilances, l'UPRAS de Rouen et l'ARS de Normandie afin de récupérer les déclarations d'évènements indésirables ascendantes. Afin de recenser les évènements indésirables non déclarés, nous allons créer des questionnaires à destination des pharmacies de ville et des établissements de santé. Enfin, une recherche bibliographique nous permettra de lister les risques déjà identifiés dans la littérature.

# 1 Epidémiologie des cancers en France

## 1.1 Indicateurs nationaux

Afin d'évaluer l'impact du cancer sur la population française et la qualité de notre système de soin, plusieurs indicateurs sont suivis.

- L'incidence des patients atteints de cancer est le nombre de nouveaux cas de cette maladie dans une population survenant sur une année.
- La mortalité est l'occurrence des décès sur une année chez les patients atteints d'un cancer.
- La prévalence correspond au nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné. Elle se base sur les cas nouveaux et anciens.

La prévalence permet d'obtenir des informations sur le nombre de personnes ayant eu un cancer et pouvant présenter des séquelles.

Les estimations d'incidence et de mortalité contribuent à évaluer les actions menées en matière de préventions primaire et secondaire.

- Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale (TSMi) mesure le nombre de nouveaux cas dans la population française si elle présentait une structure d'âge similaire à la population mondiale.
- Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale (TSMm) mesure le nombre de décès dans la population française si elle présentait une structure d'âge similaire à la population mondiale.

Le risque de survenue d'un cancer augmente avec l'âge. Les cancers chez les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent plus des deux tiers du nombre de cas de cancer enregistrés chaque année. L'incidence et la mortalité des populations atteintes de cancer sont donc liées à l'accroissement et au vieillissement de la population. Les taux standardisés sur la population mondiale permettent de s'affranchir de ces évolutions démographiques.

- La survie est la proportion de personnes vivantes après le diagnostic d'une maladie. Elle s'exprime en taux à 1, 3 et 5 ans après le diagnostic.

Cet indicateur permet d'évaluer l'amélioration globale du pronostic des personnes atteintes.

- La survie nette standardisée sur l'âge (SNS) est un concept théorique représentant la survie que l'on observerait dans un monde hypothétique où le cancer étudié serait la seule cause de décès dans la population française si elle présentait une structure d'âge similaire à la population mondiale

C'est un indicateur clé de l'efficacité des systèmes de soins dans la lutte contre le cancer.

## **1.2 Données globales en France métropolitaine**

En 2018, l'incidence des cas de cancer toute localisation confondue est estimée à 382 000 nouveaux cas, 204 600 chez l'homme (54%) et 177 400 chez la femme (46%) (1).

Chez l'homme, le cancer le plus fréquent est le cancer de la prostate avec une prévalence de 643 156 patients représentant 25% des cancers masculins. C'est un cancer de bon pronostic avec un taux de survie nette standardisée à 5 ans de 93 % pour un âge médian de diagnostic à 68 ans. Il est suivi du cancer du poumon.

Concernant la femme, le cancer du sein est le plus fréquent avec 33% des cancers féminins. La prévalence estimée en 2017 est de 913 089 cas. C'est également un cancer de bon pronostic lorsqu'il est dépisté tôt avec un âge médian de diagnostic à 63 ans pour un taux de survie nette standardisée à 5 ans de 87 %. Il est suivi du cancer colorectal.

Le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Cette mortalité est évaluée à 157 400 décès, 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme. Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France avec 33 100 décès et la première cause de décès par cancer chez l'homme avec 22 761 décès. Chez la femme, le cancer du sein est la première cause avec 12 146 décès. L'âge médian au décès est à 73 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme.

## **1.3 Evolution des indicateurs nationaux entre 2010 et 2018**

Le TSMi est en diminution de 1,4 % chez l'homme (2). Cette tendance est liée à la diminution de l'incidence du cancer de la prostate : - 3,7% par an. Pour cette localisation, le facteur pronostique majeur est le stade au diagnostic du cancer. En

2018, 80 % des cancers de la prostate sont diagnostiqués alors qu'ils sont encore localisés à l'organe grâce au dépistage précoce du PSA par dosage sanguin suivi d'une biopsie.

Chez la femme, le TSMi est en hausse de 0,7 % en lien avec la hausse de l'incidence des cancers du poumon de 5 % par an. Cette évolution s'explique par l'augmentation importante de la consommation de tabac chez les femmes. D'autant plus que l'introduction de filtre à cigarette responsable d'une inhalation plus profonde de petites particules carcinogènes dans l'arbre respiratoire et l'augmentation de la concentration en nitrosamines dans la composition des cigarettes contribuent à la survenue de cancer pulmonaire. Enfin, l'utilisation d'une nouvelle technique diagnostique d'immunohistochimie par identification de l'antigène TTF1 a contribué à mieux différencier les tumeurs primitives du poumon des métastases pulmonaires d'autres origines.

Le TSMm est en diminution pour les deux sexes. Chez l'homme il diminue de 2% par an et chez la femme de 0,7% par an. La diminution globale de la mortalité est le résultat de diagnostics plus précoces et d'avancées thérapeutiques, notamment parmi les cancers les plus fréquents.

Les données de survie montrent une grande disparité selon la localisation du cancer. Les cancers dont le taux de survie à 5 ans reste faible sont ceux du système nerveux central, du poumon, du foie, de l'œsophage, du pancréas et les leucémies aiguës myéloïdes. Pour ces cancers de mauvais diagnostic, on observe souvent une amélioration de la SNS à 1 an mais une SNS à 5 ans faiblement améliorée. Ce phénomène reflète les effets des traitements actuels permettant de retarder le décès mais ne permettant pas une rémission. Cependant, on remarque une amélioration de la survie nette à 5 ans pour une majorité de tumeurs solides et d'hémopathies malignes. Pour le cancer du sein et du poumon, la SNS augmente respectivement de 9 et 22 points. Les évolutions favorables de la survie peuvent s'expliquer par :

- Des diagnostics plus précoces, notamment grâce aux pratiques de dépistage (Figure 1)
- Un meilleur ciblage des thérapeutiques grâce à l'amélioration des outils diagnostiques
- Une surveillance accrue des patients

- Les progrès thérapeutiques comme l'émergence des thérapies orales et de l'immunothérapie

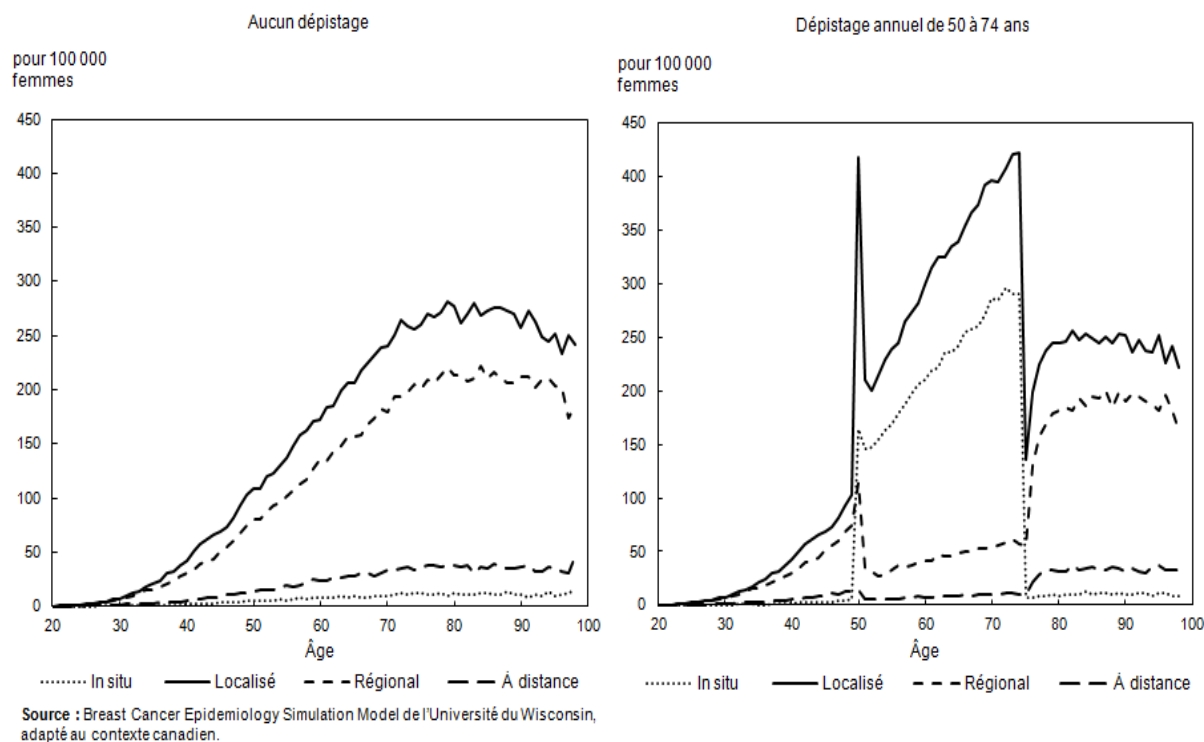
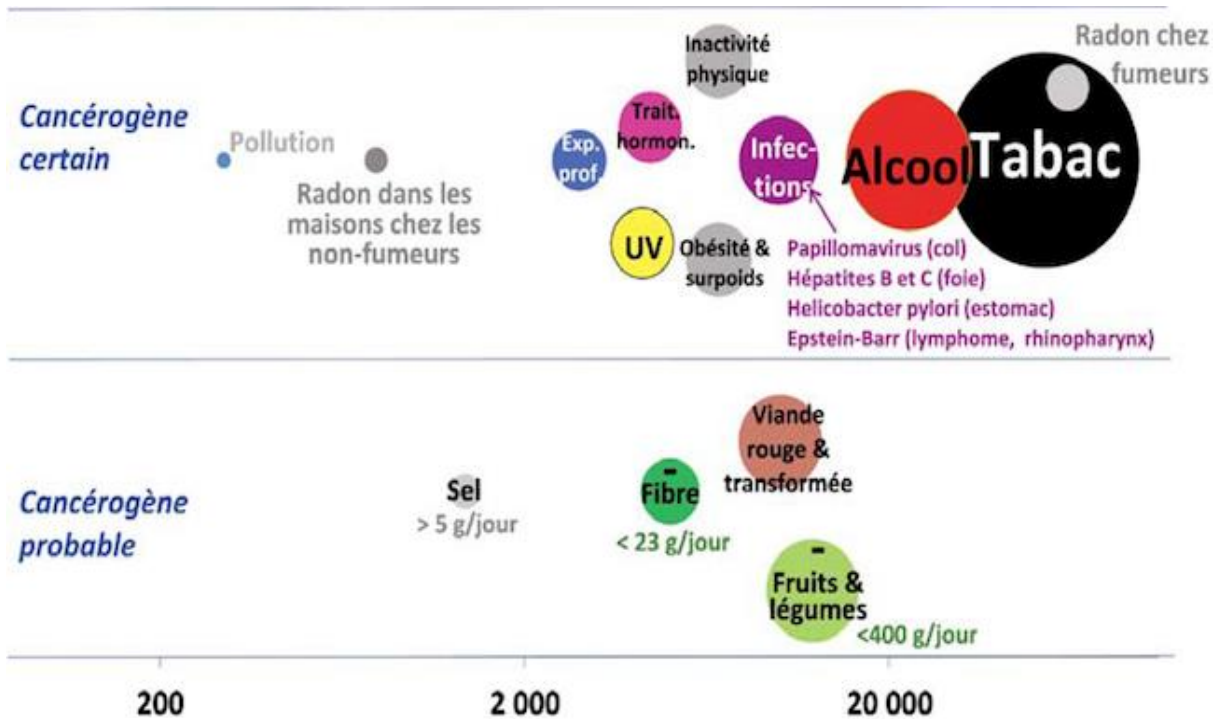


Figure 1 : Taux d'incidence du cancer du sein selon l'âge

## 1.4 Synthèse

Pour conclure sur l'épidémiologie des cancers, on remarque une augmentation de la prévalence du nombre de cancer chaque année. En 2018, cette prévalence s'estime à 3,8 millions de personnes. Cependant, le nombre de nouveaux cas de cancer en France est en diminution chez l'homme et se stabilise chez la femme. La mortalité est également en diminution pour les deux sexes grâce à des diagnostics plus précoces et des avancées thérapeutiques parmi les cancers les plus fréquents. Enfin, les tendances de survie sont favorables avec une amélioration pour la grande majorité des localisations cancéreuses. Néanmoins, il reste une marge de progression importante car 40 % des cancers pourraient être évités si nous adoptions des modes de vie plus sains. En effet, 19,8% des cancers sont liés à la consommation de tabac, 8 % à la surconsommation d'alcool, 5,4 % à une alimentation déséquilibrée et 5,4 % au surpoids (Figure 2).



Source : Santé publique France

Figure 2 : Nombre de cas attribuables aux principales causes de cancer évitable



## 2 Classification des anticancéreux oraux

Les progrès thérapeutiques en oncologie ont permis le développement de molécules administrables par voie orale. On les divise en 3 classes que l'on peut différencier par leur mécanisme d'action.

### 2.1 Hormonothérapie

Les cancers du sein et de la prostate sont dits hormono-sensibles, lorsqu'on retrouve à la surface des cellules cancéreuses des récepteurs hormonaux (3). La liaison d'hormones endogènes à ces récepteurs stimule la croissance des tumeurs. Afin d'inhiber ce mécanisme, les médicaments d'hormonothérapie ont été développés. On divise les molécules d'hormonothérapie en quatre classes :

- Les anti-androgènes et les anti-œstrogènes qui agissent comme des antagonistes compétitifs des hormones endogènes. Ils se fixent sur les récepteurs hormonaux des cellules cancéreuses mais n'entraînent pas de prolifération tumorale.
- Les analogues de la GnRH qui inhibent la sécrétion gonadotrope, supprimant ainsi les fonctions testiculaires et ovariennes.
- Les anti-aromatases qui inhibent l'aromatase, une enzyme nécessaire à la synthèse des œstrogènes.
- Les progestatifs actifs dans le cancer du sein par effet anti-oestrogénique.

### 2.2 Les chimiothérapies orales

L'objectif de la chimiothérapie anticancéreuse est d'inhiber la prolifération et la croissance des cellules cancéreuses (4). Cependant, ces molécules manquent de sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales et entraînent des effets indésirables fréquents et parfois graves. Les toxicités hématologiques, digestives, cutanéomuqueuses et des phanères sont quasiment systématiques (5).

Les principales familles de médicaments se distinguent par leur mécanisme d'action.

- Les agents alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles leur permettant de former des liaisons covalentes avec l'ADN. La résultante est l'inhibition de la réplication, de la transcription entraînant la mort cellulaire.

- Les anti-métabolites qui inhibent certaines enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques composant l'ADN et l'ARN.
- Les inhibiteurs de topoisomérases sont des enzymes qui existent sous deux isoformes, I et II. Elles ont la capacité de modifier la topologie de l'ADN en contrôlant la torsion et l'enroulement des chromosomes (Topo-I) ou des deux brins d'ADN (Topo-II), afin de faciliter les étapes de transcription, de réplication et de recombinaison.
- Enfin, la Vinorelbine est la seule chimiothérapie voie orale de la famille des poisons du fuseau. Ce dérivé d'alcaloïde de la pervenche empêche la polymérisation des microtubules au moment de la mitose, ce qui entraîne la mort cellulaire.

### **2.3 Les thérapies ciblées : un progrès thérapeutique en oncologie**

Nous avons établi qu'une des limites des chimiothérapies conventionnelles est leur manque de sélectivité. A la fin du XX<sup>e</sup> siècle, le développement de la biologie moléculaire a permis d'améliorer les connaissances de l'oncogénèse et des voies de signalisation. Douglas Hanahan et Robert Weinderg (6) définissent dix capacités fonctionnelles acquises (7) par les cellules cancéreuses sous le terme de « capacités distinctives des cancers » :

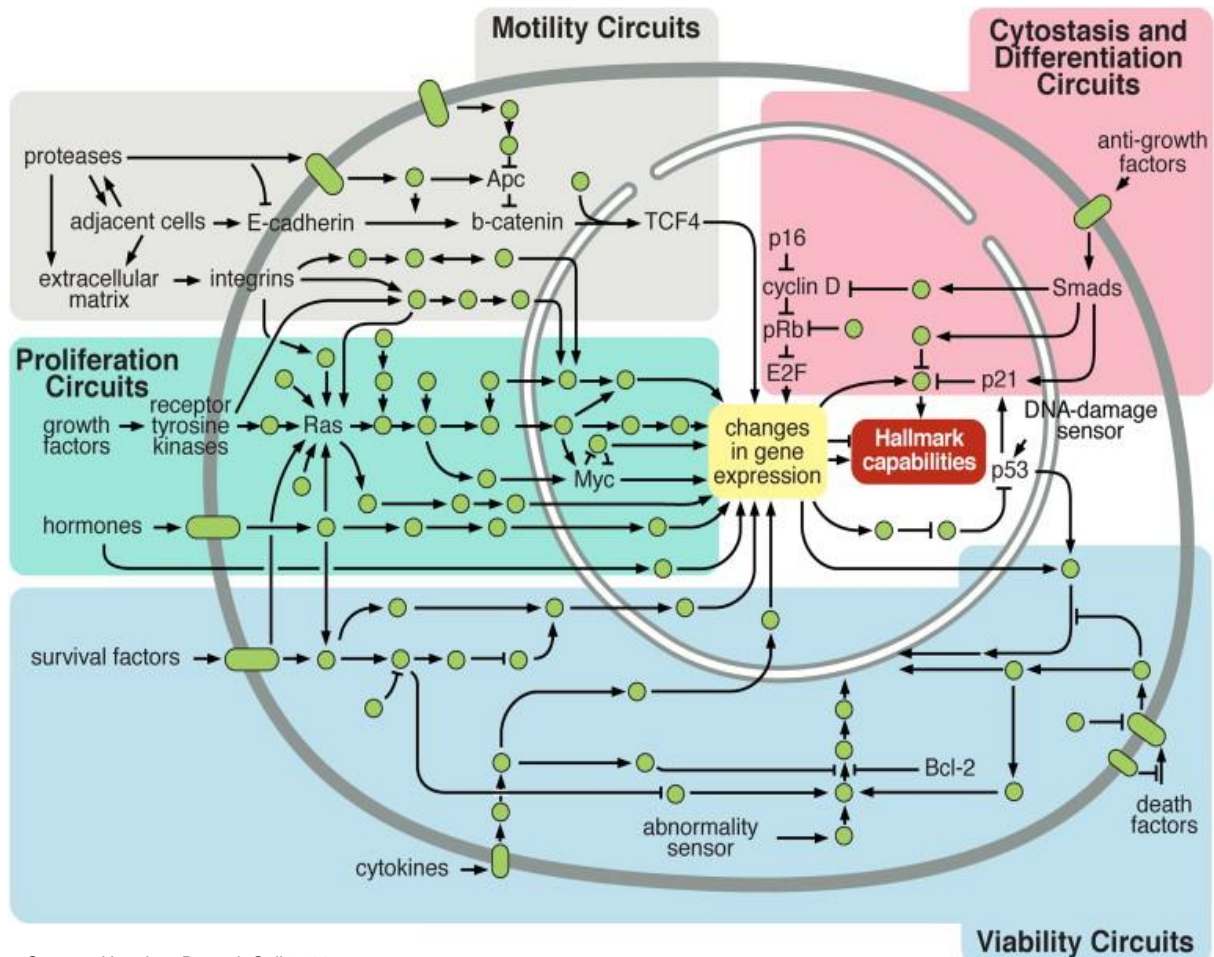
- Le maintien des signaux de prolifération
- L'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance
- La capacité à se répliquer indéfiniment
- La capacité à éviter l'apoptose
- L'induction de l'angiogénèse
- La capacité d'invasion et de dissémination métastatique
- La dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire
- La capacité à éviter une destruction par le système immunitaire

Ils mettent également en évidence deux caractéristiques favorisant les cancers :

- L'inflammation favorisant les tumeurs
- L'instabilité des mutations du génome

Grâce à ces travaux, on arrive aujourd'hui à définir la cellule cancéreuse à l'échelle moléculaire (Figure 3). Des « cibles » thérapeutiques spécifiques au bon

fonctionnement de la cellule cancéreuse, et nécessaires à l'acquisition des capacités distinctives des cancers, sont ainsi identifiées. Il s'agit d'oncogènes, d'antigènes de surfaces, de récepteurs et des facteurs de croissance, pro-angiogéniques ou de régulation de l'immunité anti-tumorale. On regroupe ces molécules sous le nom de thérapies ciblées.



Source : Hanahan D, et al. Cell 2011

Figure 3 : Exemple de voie de signalisation de la cellule cancéreuse

Les thérapies ciblées peuvent être divisées en deux groupes (8). D'un côté, les anticorps monoclonaux, de l'autre les inhibiteurs de kinases. Nous ne traiterons pas du premier groupe dans cette thèse car ce sont des molécules qui s'administrent par voie parentérale. Le second groupe est composé de petites molécules administrées par voie orale portant le suffixe « -inib » dans leur DCI. Les inhibiteurs de kinases agissent sur une cible intracellulaire par blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate (ATP)-dépendant.

Au vu de la diversité des sites d'actions des thérapies ciblées, il semble pertinent de les classer selon la voie de signalisation qu'elles perturbent. Sans être exhaustifs, nous allons évoquer les principales cibles thérapeutiques identifiées.

- Les inhibiteurs ALK :

L'inhibition de l'activité tyrosine kinase de l'ALK a conduit au blocage en aval des voies de signalisation incluant les récepteurs STAT3 et PI3K/AKT et à l'induction de la mort cellulaire tumorale (apoptose).

- Les inhibiteurs de BCR-ABL

BCR-ABL est un oncogène retrouvé dans les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës lymphoblastiques. Il code pour une protéine de fusion, BCR-ABL, possédant une activité tyrosine kinase permettant la prolifération anormale des cellules cancéreuses. L'Imatinib est la première molécule qui agit comme un inhibiteur compétitif puissant de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL.

- Les inhibiteurs CDK 4/6

Les CDK 4 et 6 régulent la transition de la phase G1 à S du cycle cellulaire. La surexpression de la cycline D est un des mécanismes de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein RH+ HER2-. Le blocage du cycle cellulaire conduit à la mort cellulaire.

- Les inhibiteurs d'EGFR

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et son récepteur à activité tyrosine kinase (EGFR) sont deux cibles majeures impliquées dans l'oncogenèse de cancers épithéliaux (sein, colon, poumon). L'Erlotinib, le Géfitinib et l'Afatinib agissent par inhibition de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR. La transduction du signal est ainsi suspendue, ce qui inhibe le message de prolifération cellulaire.

- Les anti-angiogéniques

Le développement de nouveaux vaisseaux, à partir de vaisseaux sanguins existants, est une propriété des cellules cancéreuses leur permettant de croître et de disséminer des métastases dans le corps humain. On parle de l'angiogénèse. Le facteur de croissance de l'endothélium (VEGF) en est le principal régulateur.

Il existe des inhibiteurs de tyrosine kinase des récepteurs du VEGF qui agissent par blocage compétitif du site de l'ATP : le Sunitinib, Sorafénib, Pazopanib, Axitinib.

La Thalidomide et le Lénalidomide sont des molécules possédant des propriétés anti-angiogéniques liées à l'inhibition des signaux dépendant du VEGF.

- Les inhibiteurs de Raf

B-Raf est une sérine/thréonine kinase soluble intervenant dans la voie de signalisation des MAP kinases. Pour 40 à 60% des mélanomes, on retrouve une mutation BRAF V600 conduisant à une activation constitutive de la protéine et une prolifération cellulaire incontrôlée. Le Vémurafénib et le Dabrafénib ont été développés pour inhiber ces formes mutées de B-Raf.

- Les inhibiteurs de mTOR

La protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase située en aval de nombreux signaux de croissance. Cette voie permet de déclencher l'angiogenèse et de contrôler certains paramètres du métabolisme des lipides et du glucose. L'inhibition de mTOR se traduit par deux effets. L'arrêt du cycle cellulaire, c'est l'effet antiprolifératif et l'inhibition de la synthèse du VEGF, c'est l'effet anti-angiogénique. L'Évérolimus est un inhibiteur de mTOR utilisable par voie orale. Il se lie à la protéine FKBP-12, avant que ce complexe se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité.

- Les inhibiteurs de PARP (9)

Les inhibiteurs de PARP inhibent une polymérase permettant la réparation de l'ADN. Chez les patients atteints de cancer dont les cellules tumorales portent une mutation du gène BRCA, ces molécules provoquent une importante instabilité génétique qui amène à la mort de la cellule.

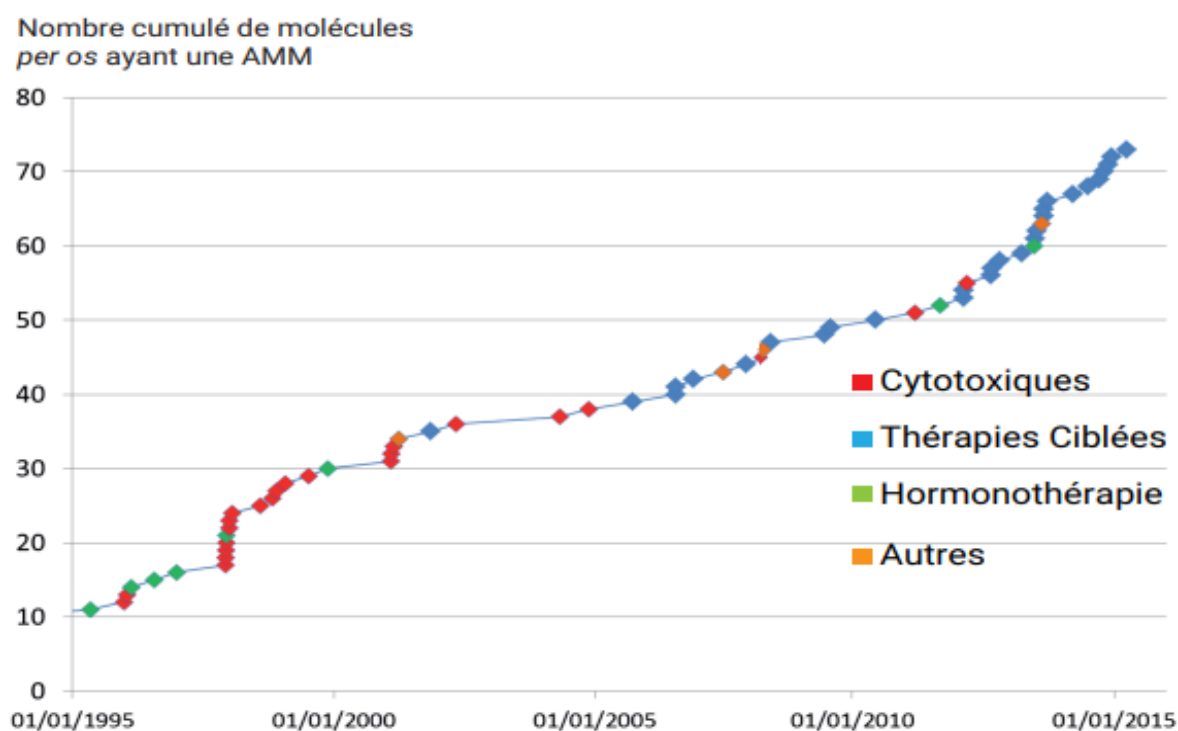
### 3 L'essor des anticancéreux oraux

Nous avons classé les molécules anticancéreuses par voie orale. Nous allons maintenant contextualiser leur place au sein du système de soins.

#### 3.1 Etat des lieux en France

Avant 2001, seuls les cytotoxiques et les molécules d'hormonothérapie composaient l'arsenal thérapeutique des médicaments anticancéreux oraux. Aujourd'hui, il existe 102 molécules anticancéreuses administrables par voie orale (Annexe 1). Les thérapies ciblées représentent environ 60% de ces thérapeutiques.

L'émergence des thérapies ciblées au sein des anticancéreux oraux est un phénomène récent (Figure 4). En effet, depuis 2010, 52 thérapies ciblées ont reçu une autorisation de mise sur le marché.

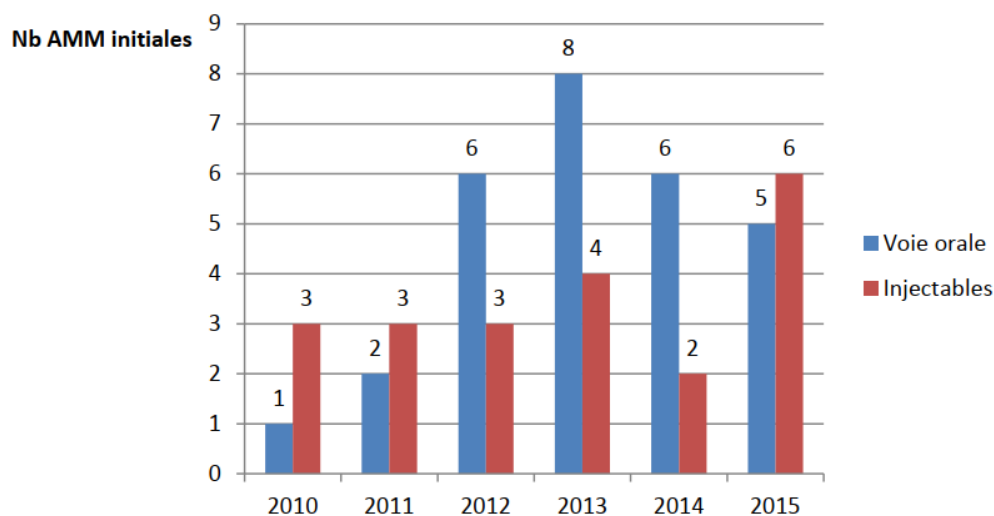


Source : INCa – La chimiothérapie orale du cancer en 2014

Figure 4 : Nombre d'anticancéreux per os possédant une AMM entre 1995 et 2015

On note également dans un état des lieux des connaissances des anticancéreux oraux publiés par l'INCa en 2016 (10), que le développement de ces molécules

administrables par voie orale ne se fait pas au détriment des molécules injectables (Figure 5).



Source : EMA – Traitement INCa 2016

**Figure 5 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux oraux et injectables de 2010 à 2015**

De plus, l'arrivée de nombreux nouveaux médicaments oraux depuis 2010 ne s'est pas accompagnée d'une baisse du nombre de séances et séjours hospitaliers pour une chimiothérapie. Les raisons expliquant ce phénomène sont :

- Un nombre trop faible de patients concernés par les thérapies ciblées.
- Une utilisation des anticancéreux par voie orale en combinaison avec les injectables (association concomitante).
- Une utilisation des anticancéreux par voie orale de façon séquentielle aux traitements injectables.

### **3.2 Les dépenses de santé liées aux anticancéreux oraux**

En 2020, 5,9 milliards d'euros ont été dépensés pour des activités hospitalières liées au diagnostic, au traitement ou au suivi des personnes atteintes de cancer. Cela correspond à 7,25 millions d'hospitalisations, soit  $\frac{1}{4}$  de l'activité hospitalière globale dédiée uniquement à l'oncologie. (11)

Les dépenses liées aux médicaments anticancéreux oraux sont en grande partie liées aux dépenses de rétrocession et d'officine. En rétrocession, les dépenses liées à ces médicaments représentent plus d'un quart des remboursements réalisés par l'assurance maladie pour des médicaments de la liste de rétrocession en 2020, soit

625 millions d'euros. Ce chiffre est en diminution de 3,1 % entre 2019 et 2020, en lien avec les molécules anticancéreuses qui sortent de la liste des médicaments rétrocédables pour être dispensées en ville.

En officine, les dépenses consacrées à des médicaments anticancéreux oraux ont augmenté de 12,1 % en 2020, les portant à 3,12 milliards d'euros. La part des dépenses en officine pour ces médicaments progresse pour atteindre 16 % de l'ensemble des dépenses remboursées par l'assurance maladie. En 2020, les thérapies ciblées représentent 66 % des dépenses d'anticancéreux en pharmacie de ville. Les molécules d'hormonothérapies délivrées en officine regroupent quant à elles 31 % des dépenses liées aux anticancéreux en 2020. 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). L'Abiraterone constitue la principale hormonothérapie anticancéreuse génératrice de dépenses liées aux délivrances en officine, avec près de 266 millions d'euros, suivie par l'Enzalutamide (257 millions d'euros).

### **3.3 Avantages de la voie orale**

Les anticancéreux administrables par voie orale présentent des avantages comparés à la voie intraveineuse.

L'administration par voie orale améliore la qualité de vie et le confort du patient car le nombre de consultations à l'hôpital, au cabinet médical et la fréquence des déplacements sont diminués. La disparition du stress provoqué par les injections intraveineuses, ainsi que la facilité à maintenir des liens sociaux et professionnels sont des éléments qui améliorent la qualité de vie du patient. La sécurité du patient est également renforcée par la diminution voire l'arrêt du nombre d'injections IV. Cela abaisse le risque de complications comme la douleur, les infections, les risques de saignement, d'extravasation et/ou de thrombose (12).

L'amélioration de la qualité de vie, du confort et du risque de complication sont des avantages pour le patient. D'autant plus que la majorité des patients atteints de cancer préfèrent la voie orale (13).

D'un point de vue organisationnel, le développement des anticancéreux oraux a également des avantages. La gestion des patients ambulatoires est plus simple que ceux traités par voie injectable car ils nécessitent moins de soins, de personnel et de



structures adaptées. Les coûts médicaux et non médicaux sont abaissés et l'organisation des établissements de santé est facilitée. Ainsi, pour une capacité d'accueil constante, un nombre plus important de patients peuvent être pris en charge. D'un point de vue pharmacologique, l'utilisation des chimiothérapies orales permet de réduire certains effets indésirables en comparaison aux chimiothérapies parentérales. En effet, l'administration prolongée et/ou répétée en voie orale comparée à un bolus intraveineux favorise une diminution de la toxicité pour un même profil d'efficacité (14). De plus, plusieurs études (15–17) montrent que l'association 5-Fluorouracile et Acide Folinique engendre plus d'effets indésirables de types neutropénie, diarrhées, stomatite et nausées/vomissements, que sa prodrogue administrée par voie orale : la Capécitabine. Néanmoins, les chimiothérapies orales et les thérapies ciblées ne sont pas dénuées d'effets indésirables.

### **3.4 Inconvénients de la voie orale**

Concernant l'organisation des établissements de santé, la gestion des patients traités par anticancéreux oraux ne présentent pas que des avantages. Le nombre d'hospitalisations est diminué par l'administration orale des anticancéreux. Cependant, la file active de patients traités par anticancéreux oraux est croissante. Les professionnels de santé hospitaliers peuvent se retrouver en difficulté pour gérer le volume de consultations et organiser les consultations de suivi.

L'organisation du suivi en ville par les professionnels de santé hospitaliers est un inconvénient. Les études (18) montrent que les professionnels de santé en ville peuvent se retrouver en difficulté pour transmettre des conseils adaptés à l'administration du traitement, gérer la survenue d'effets indésirables ou organiser le suivi de ces patients. Ainsi, la communication entre les professionnels de santé de ville et d'établissements de santé est un enjeu pour le suivi adapté des patients traités par anticancéreux oraux.

L'amélioration théorique du profil de toxicité des chimiothérapies orales par rapport aux chimiothérapies parentérales ne doit pas induire une minimisation du risque de survenue d'effets indésirables. En raison de leur manque de sélectivité, les chimiothérapies orales sont à l'origine de quatre grands types de toxicités retrouvées de manière quasiment systématique (5). Ces toxicités sont dépendantes des doses, des patients et du type de thérapie. On retrouve notamment des effets secondaires :

- Hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie
- Digestifs : nausées et vomissements
- Cutanéomuqueux : alopecie, érythrodysesthésie palmo-plantaire
- Généraux : asthénie
- Neurosensorielle : neuropathie périphérique
- Hépatiques : élévation des transaminases avec risque de fibrose hépatique
- Rénaux : cystites hémorragiques

Concernant les thérapies ciblées anticancéreuses, leur profil de toxicité est différent de celui des chimiothérapies (19). Des effets secondaires peuvent retentir de façon importante et impacter la qualité de vie des patients. Les effets indésirables très fréquents communs à toutes les thérapies ciblées sont :

- L'asthénie survenant 2 à 3 semaines après l'initiation du traitement
- Les troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements
- Les réactions cutanées : syndrome main-pied, folliculite
- Les toxicités hématologiques : pancytopenie
- Troubles métaboliques : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
- Dysthyroïdie : hypothyroïdie

D'autres effets indésirables majeurs sont spécifiques à certaines molécules (Tableau 1).

**Tableau 1 : Effets secondaires des thérapies ciblées**

<b>Toxicité</b>	<b>Effets secondaires</b>	<b>Molécules (voie de signalisation)</b>
Digestive	Dysgueusie	Axitinib (inhibiteur BCR-ABL), Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Vandetanib (inhibiteur ALK)
	Mucites, xérostomie, aphtes, ulcération buccale, stomatites	Everolimus, Pazopanib (inhibiteur de mTOR), Sorafénib (inhibiteur VEGFR)
Cutanée	Trichomégalie	Larotrectinib, Lénalidomide, Lenvatinib (inhibiteur d'EGFR)
	Exanthème au niveau du tronc	Axitinib, Dasatinib, Imatinib, Ponatinib (inhibiteur de BCR-ABL)
	Alopécie	Larotrectinib, Lénalidomide, Lenvatinib (inhibiteur d'EGFR), Sorafénib, Sunitinib (inhibiteur VEGFR)

	Pigmentation ou dépigmentation de la peau	Sunitinib (inhibiteur VEGFR)
	Syndrome main-pied	Axitinib (inhibiteur BCR-ABL), Everolimus, Pazopanib (inhibiteur de mTOR), Régorafénib (inhibiteur PI3K $\delta$ ), Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Vandetanib (inhibiteur ALK),
	Retard de cicatrisation	Axitinib, Pazopanib, Sorafénib, Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Everolimus, Pazopanib (inhibiteur de mTOR), Larotrectinib, Lenvatinib, Lénalidomide (inhibiteur EGFR)
	Prurit et rash	Everolimus, Pazopanib (inhibiteur de mTOR), Lénalidomide (inhibiteur d'EGFR)
Hématologique	Risque thromboembolique	Thalidomide (Anti angiogénique), Lénalidomide (Inhibiteur EGFR)
	Risque hémorragique	Axitinib, Pazopanib, Sorafénib, Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Dasatinib (inhibiteur de BTK), Larotrectinib, Lénalidomide, Lenvatinib, (inhibiteur EGFR), Nilotinib (inhibiteur FLT3 et KIT), Vandetanib (inhibiteur ALK)
Cardio vasculaire	Hypertension artérielle	Axitinib, Pazopanib, Sorafénib, Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Larotrectinib, Lenvatinib, Lénalidomide (inhibiteur EGFR)
	Insuffisance cardiaque	Dasatinib (inhibiteur de BKT), Imatinib (inhibiteur BCR-ABL), Lapatinib (inhibiteur du protéasome), Nilotinib (inhibiteur FLT3 et KIT), Sunitinib (inhibiteur VEGFR)
	Allongement du QT	Dasatinib (inhibiteur de BKT), Nilotinib (inhibiteur FLT3 et KIT), Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Vandetanib (inhibiteur ALK)
Pulmonaire	Pneumopathie interstitielle	Everolimus, Pazopanib (inhibiteur de mTOR), Larotrectinib, Lénalidomide, Lenvatinib (inhibiteur d'EGFR)
Musculo-squelettiques	Douleurs	Dasatinib (inhibiteur de BKT), Imatinib (inhibiteur BCR-ABL), Nilotinib (inhibiteur FLT3 et KIT), Sunitinib (inhibiteur VEGFR), Pazopanib (inhibiteur de mTOR)

Malgré l'amélioration théorique du profil de toxicité des anticancéreux oraux en comparaison à la voie parentérale, les effets indésirables imputables à ces thérapeutiques ne sont pas négligeables. Les premiers professionnels de santé impliqués dans la gestion de ces effets indésirables sont en ville : médecin généraliste,

infirmier, pharmacien d'officine. En cas d'ingérence, le patient pourrait décider lui-même de ne plus prendre le traitement ou être hospitalisé en cas de majoration des effets indésirables. En ce sens, le lien ville hôpital présente un enjeu majeur d'efficacité, de tolérance, d'observance et d'adhésion thérapeutique.

## 4 Enjeux de la voie orale

L'essor des anticancéreux oraux a permis de mettre en évidence des avantages et des inconvénients par rapport aux anticancéreux administrés par voie parentérale. Il convient maintenant de mettre en évidence les enjeux qu'impliquent ces thérapeutiques innovantes.

### 4.1 L'observance thérapeutique

L'enjeu principal des anticancéreux oraux est l'administration autonome par le patient à son domicile. La bonne observance du traitement est indispensable pour éviter un échec de la thérapeutique. En effet, les patients atteints de LMC traités par imatinib avec une observance supérieure à 90 % montre une probabilité accrue d'une réduction de 3 log de la maladie sur 6 ans par rapport à des patients avec des niveaux d'observance inférieure à 90 % (20). Concernant les anticancéreux oraux, le patient prend seul la responsabilité de l'administration de sa thérapeutique à domicile durant plusieurs mois. Or, on sait que pour de nombreux traitements médicamenteux oraux de longue durée, les taux d'observance ne dépassent pas 40 à 50 % (21). Concernant l'observance thérapeutique des patients traités par anticancéreux oraux, une étude mesurant les concentrations sanguines de Cyclophosphamide a montré que 47 % des patients étaient adhérents à leur traitement (22).

Les causes d'une mauvaise observance sont connues. Certaines sont liées au patient lui-même. D'abord, sa littératie en santé, c'est-à-dire sa motivation et ses compétences à accéder, comprendre, évaluer et utiliser les informations transmises par les professionnels de santé en vue de prendre des décisions concernant sa santé. C'est un paramètre hétérogène dans la population. On estime que les professionnels de santé ont une chance sur deux d'être compris par le patient (23). Ensuite, la perception de sa maladie, son traitement, son avenir peuvent causer une prise inadaptée du traitement. Par exemple, certains patients banalisent les anticancéreux oraux car ils pensent que l'efficacité et les toxicités sont moindre par rapport à la voie parentérale. Ils augmentent alors les doses afin d'obtenir une meilleure réponse, on parle de sur-adhérence. Enfin, l'état émotionnel peut entraîner une inobservance en cas de dépression, d'anxiété et/ou d'un sentiment de solitude face à la prise en charge du cancer.

D'autres causes de mauvaise observance thérapeutique sont liées au traitement lui-même. Les plans de prise et schémas posologiques sont parfois complexes. On retrouve par exemple des prises discontinues trois semaines sur quatre qui peuvent être source de confusion pour le patient. Enfin, le profil de toxicité des chimiothérapies orales et des thérapies ciblées peuvent entraîner la survenue d'effets indésirables justifiant des prises intermittentes ou l'arrêt du traitement.

En conclusion, les patients traités par anticancéreux oraux ont besoin d'être accompagnés tout au long de leur parcours de soins afin que l'observance et l'adhésion thérapeutique soient optimales. D'une part c'est un enjeu d'efficacité, d'autre part c'est un enjeu économique afin de garantir l'efficacité financière.

## **4.2 Lien ville-hôpital**

Sur les 102 anticancéreux oraux, le cadre réglementaire oblige une prescription initiale hospitalière pour 14 molécules. Une prescription par un médecin hospitalier, le plus souvent un hématologue ou un oncologue, doit être systématique pour 79 molécules. Seulement 11 molécules appartiennent à la liste 1. Concernant la délivrance de ces thérapeutiques, aucune d'entre elles n'appartient à la réserve hospitalière. En revanche, 94 molécules sont disponibles en officine. On en conclut que la dispensation des médicaments anticancéreux par voie orale se fait majoritairement en ville, alors que le cadre réglementaire impose une prescription hospitalière. Ces conditions réglementaires impliquent la nécessité d'un lien ville-hôpital afin d'assurer la sécurité du patient et la continuité du traitement en dehors de l'hôpital.

Afin d'assurer la sécurité du patient, la communication entre la ville et l'hôpital qu'impose le cadre réglementaire de prescription, est d'autant plus nécessaire à la lumière d'une étude montrant que le nombre de vérifications au cours du parcours de soins d'un patient sous anticancéreux oraux par les professionnels de santé sont au nombre de 6 contre 50 vérifications pour un patient sous chimiothérapie intraveineuse (24). Avec ce faible nombre de vérifications, le constat d'un manque de formation des professionnels de santé en ville aux anticancéreux oraux alimente le besoin d'un lien ville-hôpital fort. Ce défaut de formation pourrait être compensé par davantage de transmission d'information par les professionnels de santé hospitaliers vers la ville.

Dans ce contexte, le ministre des solidarités et de la santé a lancé le 30 novembre 2020 un projet d'expérimentation de suivi à domicile des patients traités par

anticancéreux oraux (25). On parle du projet d'expérimentation article 51 thérapies orales ou Onco'link-thérapies orales. Afin d'améliorer la qualité du suivi des patients sous thérapies orales à domicile, le ministère souhaite la mise en place pour les patients traités par anticancéreux oraux d'un circuit pluriprofessionnel ville-hôpital, appuyé par des échanges hebdomadaires avec le patient et un mode de financement innovant. Les impacts attendus sont l'amélioration de l'organisation, des pratiques pour les professionnels, du service rendu aux patients. L'efficacité du système de santé serait améliorée par la diminution des transports, des délivrances, du gaspillage des médicaments, et des coûts hospitaliers liés à la prise en charge des effets indésirables graves.

## 5 La gestion des événements indésirables

Les modifications opérées dans le parcours de soins du patient sous anticancéreux oraux par rapport à la voie parentérale s'accompagnent d'une diminution de la sécurité pour le patient. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables graves associés aux soins.

### 5.1 Les événements indésirables associés aux soins

Le décret n°2016-1606 du 25 novembre 2016 (26) relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins les définit comme un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie du patient, survenu lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale.

Les résultats de la troisième enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) permettent de prendre la mesure de la fréquence de survenue des EIGS. Cette étude évalue l'importance des EIG rencontrés dans les établissements de santé et en ville (27). En 2019, la conclusion détaille qu'environ 4 événements indésirables par service de 30 lits surviennent chaque mois. Plus de la moitié de ces événements aurait pu être évitée. La seconde problématique que soulève l'étude ENEIS est une sous-déclaration des EIGS.

Le caractère évitable de certains EIM est également mis en lumière par l'étude IATROSTRAT (28). Au sein des 248 patients hospitalisés pour un EIM et pour lesquels les modalités d'utilisation des médicaments étaient évaluables, l'EIM a été jugé évitable dans 16,1 % des cas car les médicaments n'avaient pas été utilisés conformément au RCP ou aux recommandations thérapeutiques de sociétés savantes. Cette étude, menée par les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), avait pour but d'estimer l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable médicamenteux en France. Les résultats montrent que 8,5 % des hospitalisations sont liées à un EIM. Les effets hémorragiques étaient les EIM les plus fréquents, suivis des atteintes hématologiques et des insuffisances rénales aiguës. Les médicaments les plus impliqués étaient les antinéoplasiques (15,1



%) avec, en première place les thérapies ciblées (22,8 % des antinéoplasiques), suivis des anti thrombotiques (11,6 %). Les opioïdes représentaient 76,7 % des antalgiques en cause dans un EIM.

## 5.2 La gestion des risques

La gestion des risques a pour but de diminuer le risque de survenue d'EIAS et la gravité de leurs conséquences.

En 1990, James Reason (29) travaille sur la gestion des risques. Il distingue deux approches face au problème de la faillibilité humaine. La première approche se concentre sur l'individu et le blâme pour les erreurs commises. La seconde approche est systémique. On se concentre alors sur les conditions dans lesquelles les individus ont réalisé des erreurs. La culture de la gestion des risques évolue avec ces travaux. Il s'agit d'instaurer une culture de gestion des risques déclarative, non punitive et non culpabilisante afin de pouvoir apprendre de ses erreurs et agir pour améliorer la sécurité des patients.

Charles Vincent (30) complète cette approche en y ajoutant les défaillances du fonctionnement en équipe des professionnels de santé. En effet, la qualité du travail en équipe impacte directement la sécurité du patient et l'amélioration du travail en équipe permet de faire progresser la qualité et la sécurité des soins.

Lors de la survenue d'un EIAS, on identifie ainsi des causes systémiques, plutôt que des erreurs humaines facilement identifiables. Ces causes systémiques facilitent la survenue des erreurs humaines, en décuplent les conséquences et sont la raison principale des défaillances futures (31,32).

La première ENEIS illustre les travaux de ces auteurs. Elle a montré que pour 41 EIG pour lesquels une analyse approfondie des causes a été réalisée, 35 ont pour origine une cause systémique (33).

Afin d'améliorer la sécurité des patients, la démarche de gestion des risques se déroule en quatre étapes :

- Organisation de la démarche
- Identification, analyse et hiérarchisation des risques
- Elaboration d'un plan d'action à mettre en œuvre, à suivre et à évaluer
- Capitalisation et partage d'expériences entre professionnels

L'analyse approfondie est l'objet de la démarche de gestion des risques. Elle peut s'effectuer par une analyse *a priori* des risques *via* l'identification des modes de défaillance d'un processus en amont de leur survenue. On peut également effectuer une analyse *a posteriori* des risques lorsqu'un évènement indésirable a eu lieu et que l'on souhaite en déterminer les causes profondes (34).

### 5.3 Aspects réglementaires

Afin d'accompagner les établissements de santé dans leur gestion de risques, la circulaire DHOS/E2/E4 n°2004-176 du 29 mars 2004 (35) insiste sur la nécessité de mettre en œuvre un système de management de la gestion des risques. Pour ce faire, les établissements doivent développer un système de signalement accessible à tous professionnels, une méthode d'analyse définie, un suivi des plans d'actions à décliner et la désignation d'une équipe de gestion de risques dédiée.

L'objectif de l'arrêté du 6 avril 2011, dit arrêté RETEX (34), est d'atteindre une utilisation appropriée et efficiente du médicament lorsqu'un patient est pris en charge en établissement de santé. Il définit le système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse qui doit être mis en place au sein des établissements de santé, ainsi que les règles à respecter pour les principales étapes du circuit du médicament. Dans un deuxième temps, ce texte détaille la nécessité de désigner un responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse nommé par la Direction après concertation de la Commission Médicale de l'Établissement. Enfin, ce texte aborde la nécessité pour les établissements de santé d'avoir un système documentaire fiable et complet, un plan de formation adapté pour les professionnels ainsi qu'un système de déclaration interne avec la définition des modalités de traitement et la formalisation des études de risques établies.

Conformément à l'article L. 6113-3 du code de la santé publique (36), tous les établissements de santé font l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée certification. Cette procédure est conduite tous les 4 à 6 ans par la Haute Autorité de Santé. Son objectif est de porter une appréciation indépendante du niveau de qualité et de la sécurité des soins délivrés aux patients au sein des hôpitaux et cliniques en France. Un référentiel définit les critères nécessaires à l'obtention de la certification de

la qualité des soins. Certains de ces critères sont relatifs à la prise en charge médicamenteuse :

- Le critère 1.1-09 « Le patient, en prévision de sa sortie, est informé des consignes de suivi pour les médicaments qui lui sont prescrits »
- Le critère 2.2-07 « La sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient bénéficie d'une conciliation des traitements médicamenteux »
- Le critère 2.3-03 « Les équipes respectent les bonnes pratiques de prescription et de dispensation des médicaments des médicaments »
- Le critère 2.3-06 « Les équipes maîtrisent l'utilisation des médicaments à risque »
- Le critère 2.3-08 : « Les équipes maîtrisent le risque de discontinuité de la prise en charge médicamenteuse du patient vulnérable à sa sortie »

Ces critères concernent les anticancéreux oraux. En effet, ces molécules sont des médicaments à risques. Il est donc nécessaire que les équipes de soins maîtrisent leur utilisation, leur prescription, leur dispensation et leur administration. Il est également indispensable pour les patients traités par anticancéreux oral de bénéficier de conciliation des traitements médicamenteux, de s'assurer que les consignes de suivi ont bien été comprises ainsi que de s'assurer de la continuité de traitement à la sortie du patient.

## 5.4 Synthèse

Afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins, la HAS définit des critères que les établissements de soins doivent respecter afin d'obtenir un niveau de certification de la qualité des soins satisfaisant. Certains critères évaluent la qualité de la prise en charge des médicaments à risque comme les anticancéreux oraux. Ces molécules sont les médicaments les plus impliqués dans la survenue d'EIM d'après l'étude IATROSTRAT. A l'échelle des établissements de santé, la maîtrise des risques auxquels sont exposés les patients s'inscrit dans une démarche déclarative des EIM et d'analyse approfondie des causes. Elle peut être effectuée *a priori* des risques via l'identification des modes de défaillance d'un processus en amont de leur survenue.

# Matériel et méthodes

Un groupe de travail a été constitué avec l'OMEDIT Normandie. Il est composé de professionnels de santé exerçant en centre hospitalier, universitaire ou non, en centre de lutte contre le cancer ou en hôpital privé sur l'ensemble de la région. Des représentants de pharmaciens d'officine et d'infirmiers libéraux, des CRPV animent également ce groupe de travail. Dans un premier temps, le groupe de travail a identifié un parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. En parallèle, une recherche bibliographique a été réalisée pour recenser les risques induits par les anticancéreux oraux dans le parcours de soins des patients. En complément, des questionnaires ont été élaborés. Ils nous ont permis de recueillir les événements indésirables constatés et de mettre en avant les difficultés rencontrées par les professionnels de santé exerçant en Normandie. A partir de ces éléments, le groupe de travail a réalisé une cartographie des risques.

## 1 Périmètre d'analyse

La définition d'un périmètre d'analyse est la première étape nécessaire pour mettre en œuvre notre méthode.

Notre analyse des risques *a priori* cible le parcours de soins du patient traité par anticancéreux oraux. Nous pouvons définir ce parcours comme le processus sujet de notre étude.

Afin d'élaborer notre cartographie des risques, il est nécessaire de définir le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux comme une succession d'étapes (Figure 6). Ce processus débute par l'inclusion du patient dans un protocole et se termine par le renouvellement de la prescription. Pour chaque étape, le rôle des professionnels de ville et/ou d'établissements de santé a été défini au regard des exigences réglementaires et des missions de santé propres à chaque profession.

Les patients traités par anticancéreux oraux suivent donc un parcours de soins partagé entre la ville et l'hôpital. Les étapes identifiées sont les suivantes :

- L'inclusion dans un protocole conditionné par le dépistage, le diagnostic et la réunion de concertation pluridisciplinaire. C'est l'étape où le choix du traitement est effectué.
- La prescription initiale où le patient bénéficie d'une consultation tripartite avec l'oncologue, le pharmacien et l'infirmier. C'est un moment clé où le patient reçoit des informations nécessaires à l'efficacité thérapeutique, la gestion des effets indésirables et où les ordonnances hospitalières sont transmises en ville.
- La dispensation est une étape pharmaceutique composée de l'analyse d'ordonnance et de la délivrance associée à des conseils pharmaceutiques. On parle de rétrocession lorsqu'elle est réalisée en établissement de santé.
- L'administration est l'étape clé de l'efficacité thérapeutique et repose sur le patient. Nous avons souligné dans l'introduction l'importance d'une bonne observance thérapeutique et la nécessité d'un accompagnement.
- Le suivi clinique et biologique qui peut être réalisé en ville par un médecin traitant ou à l'hôpital. C'est une étape clé pour identifier la survenue d'effets indésirables. En cas de mauvaise gestion des effets indésirables, le patient peut être hospitalisé.
- La réévaluation de la thérapeutique est réalisée par l'oncologue. Cependant, le renouvellement peut être réalisé en ville ou à l'hôpital selon le cadre réglementaire du médicament, de son efficacité et des effets secondaires qu'il engendre.

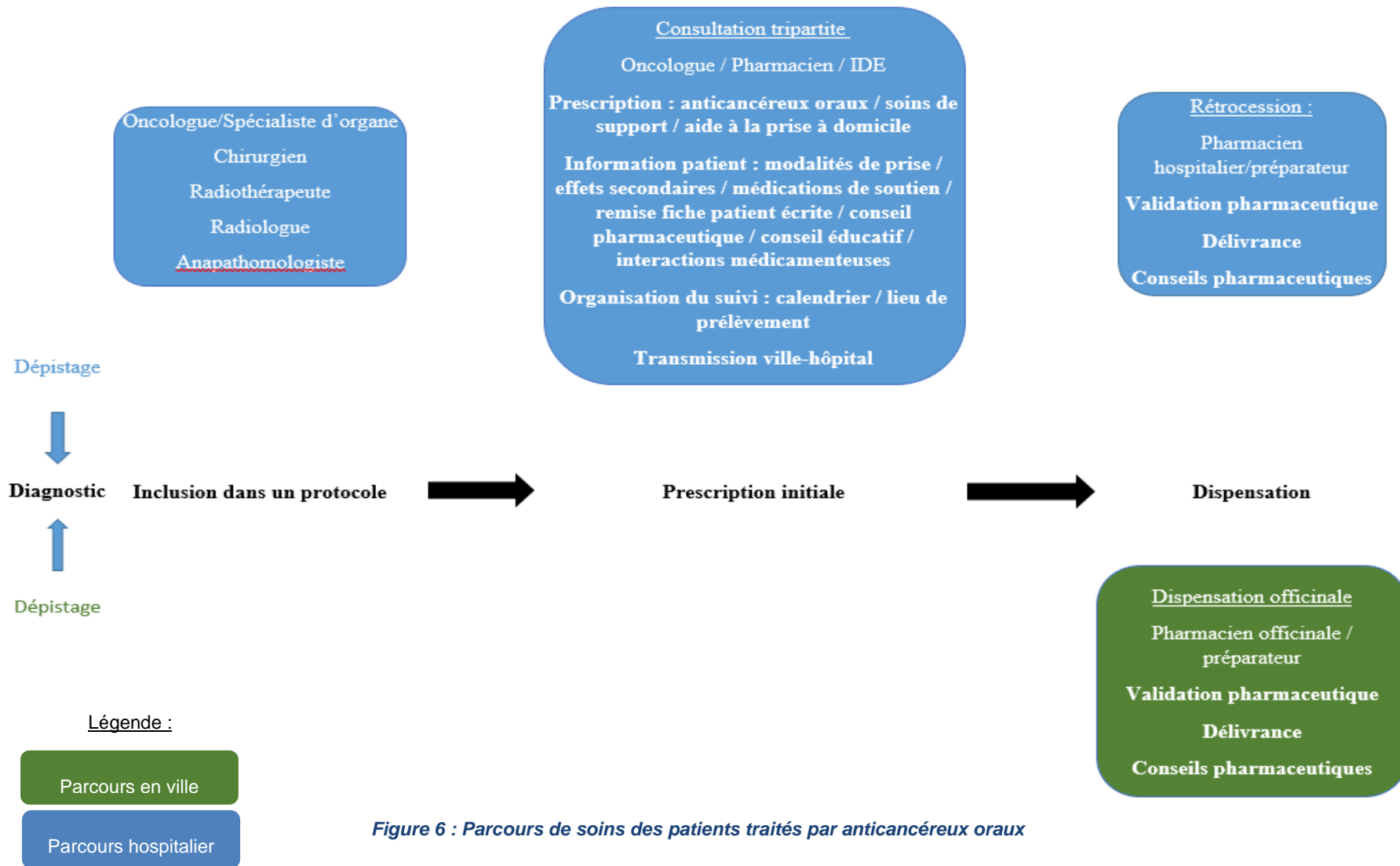


Figure 6 : Parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux

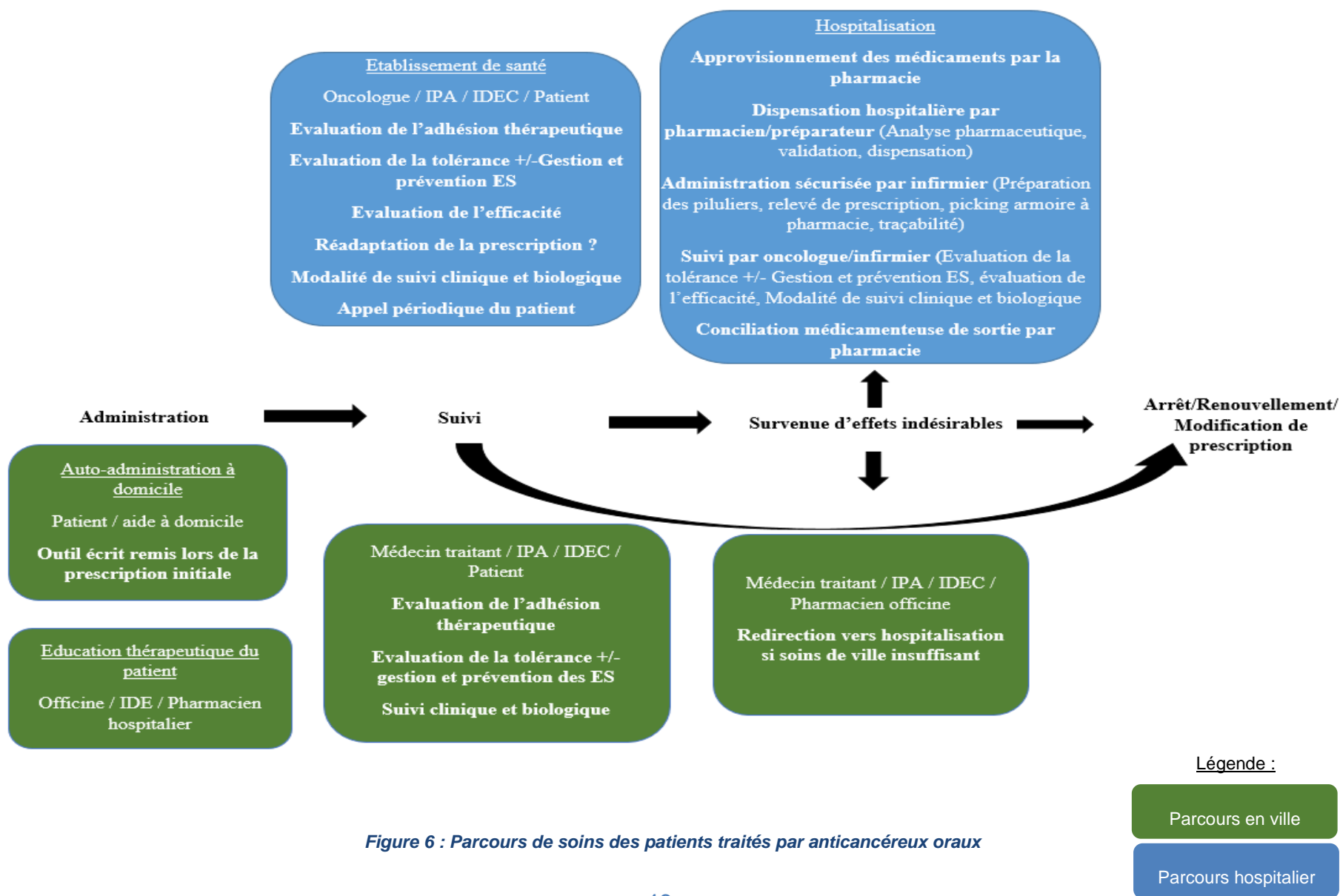


Figure 6 : Parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux

## 2 Recherche bibliographique

Une fois le parcours de soins du patient sous anticancéreux oraux défini, nous avons effectué une recherche bibliographique afin de collecter les erreurs ou évènements indésirables survenus au sein de ce parcours et qui ont déjà fait l'objet d'une étude. Nous avons réalisé cette recherche sur le moteur de recherche de données bibliographiques spécialisé en biologie, médecine et sciences de la vie PubMed®. Dans un but d'exhaustivité, les termes MESH étaient peu discriminants et ont permis d'isoler 451 références sur les vingt dernières années en lien avec la sécurité du patient sous anticancéreux oraux. Les publications étaient aussi bien indexées au champ de la pharmacie qu'à l'oncologie médicale et pouvaient porter sur les sujets voisins comme l'observance ou l'éducation thérapeutique du patient sous anticancéreux oraux. Après exclusion des publications qui ne permettaient pas d'identifier des risques ou des erreurs survenues dans le parcours de soins du patient sous anticancéreux oraux, il restait 52 références dont nous avons extrait les données. Nous avons également identifié deux travaux de thèse permettant d'étoffer notre sujet. La première portait sur une cartographie des risques a priori du circuit des chimiothérapies anticancéreuses injectables en milieu hospitalier (37), la seconde sur l'analyse des risques du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux (38). Ces deux travaux de thèses ont été réalisés avec la méthodologie AMDEC. Après avoir contacté les auteurs, nous avons pu mutualiser nos travaux dans un but d'exhaustivité et de complémentarité des méthodes.



### 3 Les événements indésirables survenus en Normandie

Afin d'élaborer notre cartographie des risques induits par les anticancéreux oraux, nous avons également recueilli les erreurs ou évènements indésirables qui sont survenus dans les établissements de santé et en ville *via* :

- Le système national de vigilance d'EIGS de l'ARS,
- Les CRPV de Rouen et Caen
- L'UPRAS basée au CHU de Rouen

Des questionnaires ont également été élaborés afin de collecter les évènements indésirables survenus dans le parcours de soins des patients sous anticancéreux oraux. De plus, nous avons pu interroger les professionnels de santé de ville et d'établissements de santé sur les risques qu'ils identifient dans le parcours de soins des patients sous anticancéreux oraux. Ainsi, le premier questionnaire (Annexe 2) est à destination des professionnels libéraux (pharmaciens, infirmiers). Nous l'avons diffusé *via* l'union régionale des professionnels de santé et les membres du groupe de travail. Il s'intitule : « Identification des risques liés au parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux en ville » et est composé de 7 questions à choix multiples et 4 champs de réponses libres. Les réponses collectées renseignent la profession du répondant, le nombre et la qualité des évènements déclarés, les difficultés rencontrées et les mesures correctives mises en place. Le second questionnaire (Annexe 3) s'intitule : « Identification des risques liés au parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux en établissement de santé ». Il a été diffusé aux établissements de santé/médico-sociaux (MCO, SSR, HAD, EHPAD, milieu pénitencier) *via* l'OMEDIT en lien avec l'ARS. Il est composé de 8 questions à choix multiples et 5 champs de réponses libres et permet de récolter les mêmes informations que le premier questionnaire.

## 4 Etude des risques

Afin de construire la cartographie des risques, nous avons utilisé la méthode AMDEC (39). C'est une méthode qualitative d'analyse d'un processus permettant l'identification des modes de défaillances potentiels, de leurs causes et de leurs effets. Elle permet de réaliser une analyse systémique et formelle du processus étudié, d'évaluer de façon exhaustive les effets des événements provoqués par chaque mode de défaillance des étapes du processus et de définir les moyens de les limiter.

La méthode AMDEC se déroule en cinq grandes étapes :

- Définition du périmètre d'analyse
- Détermination des échelles et de la matrice de criticité
- Identification des modes de défaillance
- Cotation des modes de défaillance
- Elaboration et suivi du plan d'actions

Après avoir défini le périmètre de l'analyse, le processus est défini de façon détaillée afin que chaque étape du processus soit décrite. Pour chaque étape définie, on cherche de manière exhaustive à identifier tous les événements pouvant l'altérer, on parle de modes de défaillance. Ils peuvent être issus de la réalité, de situations déjà rencontrées par le passé, d'événements indésirables signalés mais également de tout événement imaginé par un membre du groupe de travail.

Enfin, pour chaque mode de défaillance identifié, le groupe de travail attribue un score de gravité et de fréquence permettant de calculer la criticité. Afin que la criticité soit pondérée de façon identique par les deux critères, chaque échelle est constituée de quatre niveaux.

### 4.1 Echelle de fréquence

Concernant la cotation de la fréquence de survenue des modes de défaillances identifiés, les quatre niveaux de cotations se distinguent par la réalisation potentielle de la défaillance sur une période donnée. L'inconvénient de cette méthode repose sur le risque d'une mauvaise estimation de la fréquence de survenue de l'événement puisque le constat de la fréquence est hypothétique.

L'échelle de fréquence utilisée est celle de la structure régionale d'appui à la qualité en Normandie Qual'va (Tableau 2). Celle-ci est composée de quatre niveaux allant de la fréquence « exceptionnelle » de l'ordre d'une fois par an à « très fréquente » ce qui représente une survenue quotidienne.

**Tableau 2 : Echelle de fréquence**

	4	3	2	1
Probabilité d'occurrence	Très probable, surviendra sûrement à très court terme,	Fortement probable	Moyennement probable.	Faiblement probable
Fréquence	Très fréquent Survenue quotidienne	Fréquent Survenue hebdomadaire	Rare Survenue mensuelle	Exceptionnelle Survenue annuelle

## 4.2 Echelle de gravité

Concernant la cotation de la gravité des modes de défaillances identifiés, nous avons utilisé l'échelle de gravité de la structure régionale d'appui de Normandie Qual'va (Tableau 3). Cet outil a été développé afin de permettre l'élaboration de cartographie des risques avérés et potentiels au sein d'un établissement en prenant en compte tous les domaines de risques. Les quatre niveaux de cotations se distinguent selon l'impact de l'évènement sur la santé des personnes, l'organisation, le matériel, l'économie, la responsabilité juridique et la réputation médiatique. La gravité retenue pour un évènement donné sera la gravité la plus élevée évaluée dans chacune des catégories. Par exemple, un évènement ayant un impact sur la santé des personnes de gravité 3 et un impact de gravité 2 aura une gravité retenue à 3.

Tableau 3 : Echelle de gravité

		4	3	2	1
IMPACTS		TRES GRAVE	GRAVE	PEU GRAVE	MINEURE ou NULLE
Santé des personnes	Patient(s)	Décès / Décès possible / Séquelles physiques ou psychologiques lourdes Menace vitale immédiate Transfert vers soins intensifs ou réa vers un autre établissement de santé (pour la psychiatrie ou le SSR) Venue du SMUR ou SAMU	Santé atteinte sans menace vitale immédiate Surveillance accrue avec ou sans transfert du patient Premiers soins à donner / Nécessité d'un traitement correcteur	Pas d'impact grave pour la santé du patient Surveillance simple sans transfert du patient Inconfort, gêne	Pas d'impact pour le(s) patient(s) Impact négligeable pour le patient
	Personne(s) hors patient	Décès / Décès possible / Séquelles (dont incapacité à reprendre son poste) Menace vitale immédiate Venue du SMUR ou SAMU	Santé atteinte Arrêt de travail de courte durée (inf à 90 jours)	Pas d'impact pour la santé Inconfort, gêne	Pas d'impact pour la(les) personne(s) Impact négligeable pour la(les) personne(s)
Organisation	Activité Fonctionnement	Arrêt complet de l'activité, même temporaire Perturbations majeurs de l'activité	Arrêt partiel d'activité Perturbations importantes	Activité peu perturbée Gêne dans le fonctionnement	Pas d'incidence sensible sur l'activité
	Ressources Humaines	Remplacement impossible avec conséquences possibles sur l'activité Grève dure / Manifestation avec les syndicats	Remplacement très difficile Préavis de grève / Débrayage	Gêne dans le service, l'unité de soins Revendications sans préavis de grève	Inconfort Pas d'incidence sur le fonctionnement
	Savoir Faire	Perte définitive de savoir faire pour la structure	Savoir faire à reconstituer par une formation externe	Savoir faire à reconstituer par une formation interne	Perte négligeable de savoir faire
Technique/Matériel	Données Informations	Perte définitive et totale de données ou informations	Données ou informations importantes indisponibles Perte de données pouvant être reconstituées	Données ou informations mineures manquantes Perte de données pouvant être rechargé à partir d'une sauvegarde	Perte négligeable de données ou informations
	Biens Environnement	Destruction de biens ou structures / Perte de biens Arrêt prolongé d'activité	Dégradation / Remplacement difficile Arrêt d'activité peu prolongé	Altération/ Dysfonctionnement ponctuel Incident de fonctionnement	Pas d'incidence sensible
Juridique	Responsabilité	Procédure pénale (enquête de police ou gendarmerie) Fermeture définitive	Procédure civile / Condamnations financières Fermeture provisoire Sanction disciplinaire ordinale Inspection par autorités sanitaires	Plainte écrite	Réclamation orale Evaluation des pratiques en interne
Média	Réputation	Atteinte nationale	Atteinte régionale ou locale	Atteinte Interne	Peu ou pas d'atteintes en interne
Economique	Finances	Pertes financières critiques Exploitation compromise	Pertes financières importantes Exploitation perturbée	Pertes directes faibles Exploitation maintenue	Pertes très faibles ou nulles Pas d'impact sur l'exploitation

### 4.3 Calcul de la criticité

La cotation de la fréquence et de la gravité permet, pour chaque mode de défaillance, de déterminer un coefficient de criticité, issu du produit de ces deux paramètres (Tableau 4). Ce coefficient reflète le risque de réalisation de ce mode de défaillance et donc la nécessité ou non de mettre en œuvre des actions préventives et correctives en amont de sa potentielle concrétisation. Une fois le niveau de risque établi, l'établissement hiérarchise les risques du niveau le plus élevé au moins élevé, et formalise son programme d'actions prioritaires. Pour un risque critique, on considère que les actions sont à mener immédiatement. Pour un risque sérieux, les actions sont à mener à court et à moyen terme. Les risques mineurs ne sont pas prioritaires.

Tableau 4 : Echelle de criticité

**Criticité du risque :  $C = F \times G$**

FREQUENCE \ GRAVITE	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	6	8
3	3	6	9	12
4	4	8	12	16

**■ risque mineur**  
**■ risque sérieux**  
**■ risque critique**

# Résultats

## 1 Réponses aux questionnaires des professionnels de santé en ville

Nous avons collecté 80 questionnaires complétés par les professionnels de santé en ville. Parmi eux, 67 sont des infirmiers et 13 sont des pharmaciens.

### 1.1 Les évènements indésirables constatés

Concernant les erreurs ou « presque-erreurs » survenues dans le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux, 15 professionnels de santé répondent en avoir constatés sur les cinq dernières années. Lorsqu'ils constatent un évènement indésirable, celui-ci n'est pas déclaré. En effet, seulement 1 professionnel de santé sur les 15 a déclaré l'évènement indésirable.

Les évènements constatés ont été classés selon leur moment de survenue dans le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. (Figure 7)

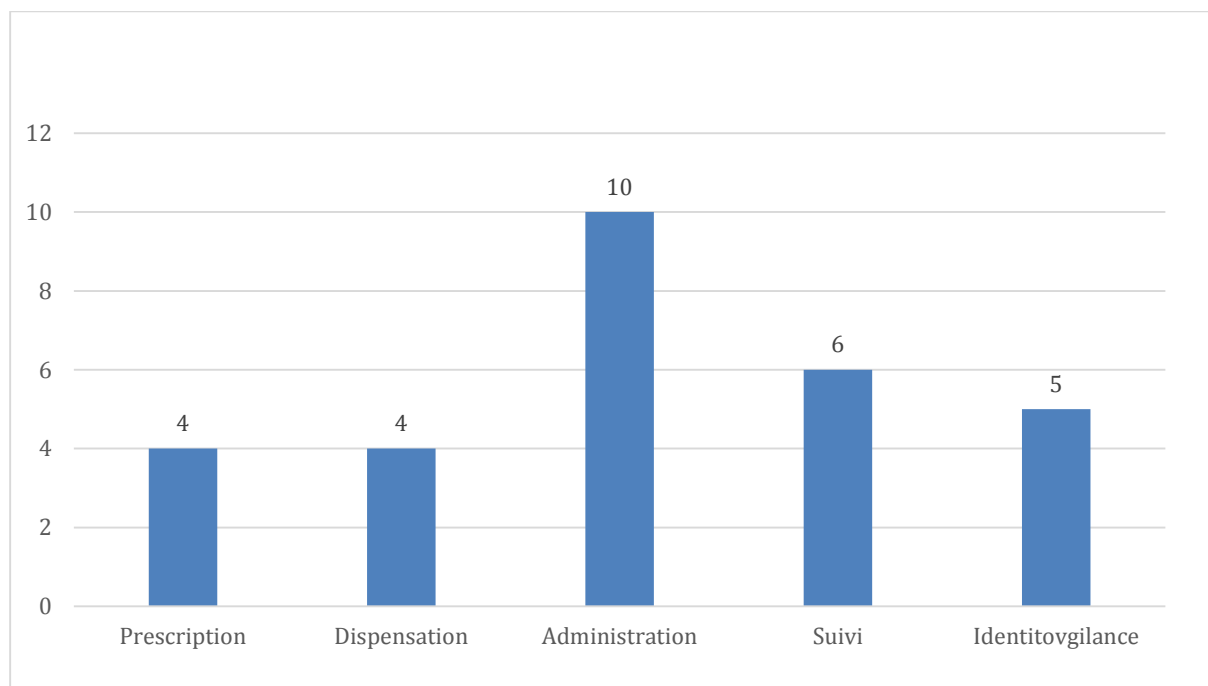
On observe que la majorité des évènements indésirables constatés surviennent à l'étape d'administration. Il est possible que ce constat soit à l'origine d'un biais lié aux nombreux infirmiers libéraux ayant répondu à ce questionnaire. Des erreurs de prise en lien avec la complexité des schémas posologiques des anticancéreux oraux ont été détaillées, ainsi que des temps d'arrêt non respectés entre les cures et des défauts d'observance.

Les erreurs de prescriptions récoltées concernent :

- Le non-respect d'un schéma posologique discontinu
- La prescription d'un nouvel anticancéreux oral sans que le patient comprenne d'arrêter l'ancien
- La prescription d'une chimiothérapie orale à une mauvaise posologie

Concernant les erreurs de dispensation, des erreurs de substitution par un générique ont été renseignées.

Des évènements indésirables survenant à l'étape de suivi ont également été recensés. La sous-estimation d'effets secondaires ou la prise en charge inadéquate impactant la qualité de vie des patients a été rapportée.



*Figure 7 : Survenue d'évènements indésirables au sein du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux*

## 1.2 Les difficultés rencontrées par les professionnels de santé en ville

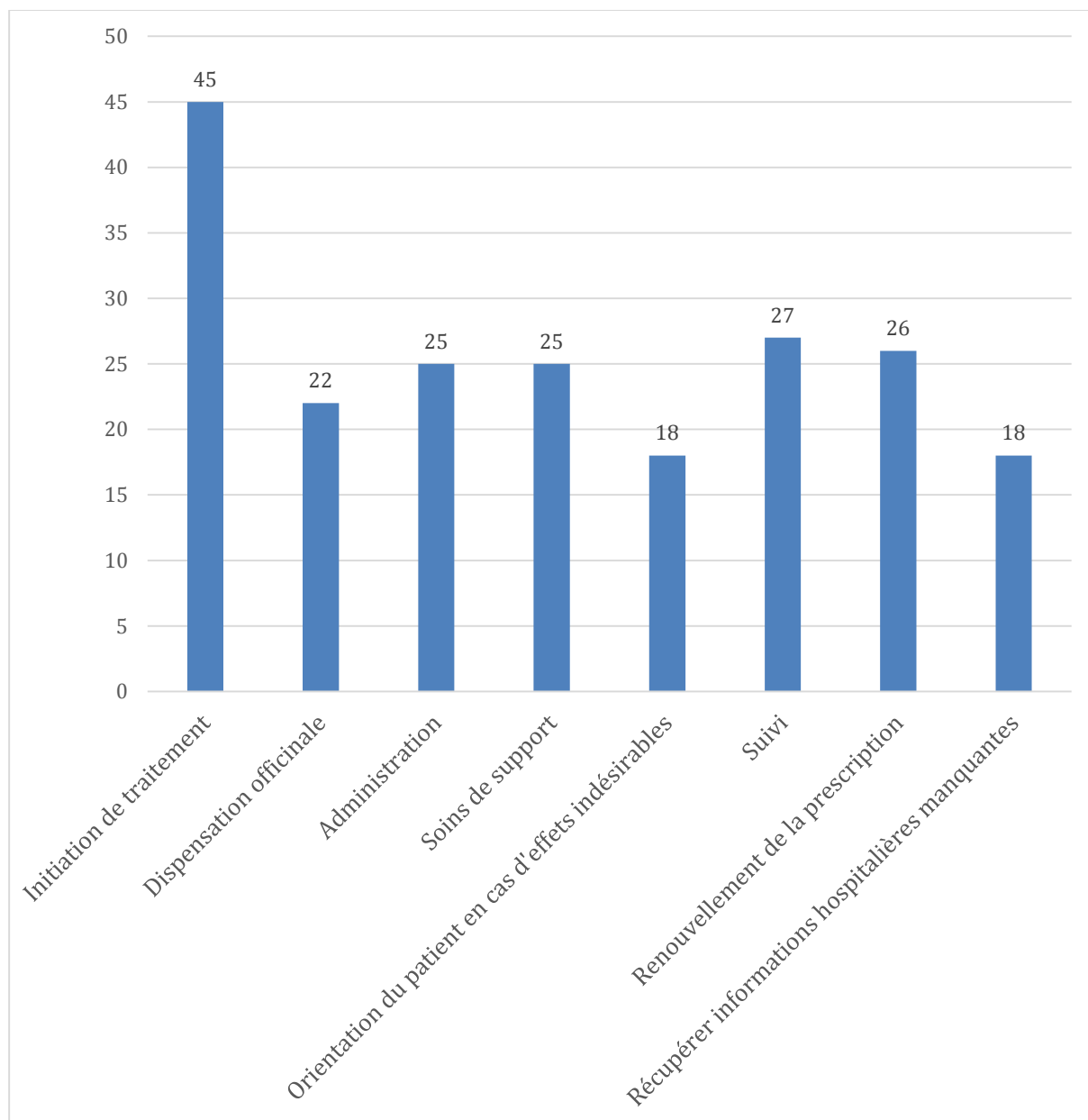
Nous avons demandé aux professionnels de ville, à quelle(s) étape(s) du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux rencontrent-ils des difficultés. La répartition des résultats est présentée sur la Figure 8.

On observe que la majorité des difficultés rencontrées par les professionnels de santé en ville se concentre à l'étape d'initiation du traitement et aux étapes d'administration, du suivi, du renouvellement de prescription et lorsqu'ils ont recours aux soins de support.

A l'étape d'initiation du traitement anticancéreux, des erreurs de prescriptions médicamenteuses ont été renseignées. On retrouve également des problèmes d'approvisionnement par manque de coordination avec une transmission d'information insuffisante entre l'hôpital et la ville. Ce problème d'approvisionnement a également

été mis en lumière au moment du renouvellement de prescription lorsque la posologie est modifiée.

Concernant le suivi des patients traités par anticancéreux oraux, les professionnels de santé de ville déclarent rencontrer des disparités organisationnelles selon les établissements prescripteurs ce qui parfois, engendre des ruptures dans le parcours de soins du patient, une diminution de sa qualité de vie et de l'efficacité du traitement.



**Figure 8 : Etapes du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux où les professionnels de santé en ville rencontrent des difficultés**

Certaines causes à l'origine des difficultés que rencontrent les professionnels de santé de ville ont été identifiées dans les réponses aux questionnaires.



La première est le manque de formation initiale et continue des professionnels de santé de ville sur les nouveautés pharmacologiques, avec l'arrivée fréquente de nouvelles molécules. Les professionnels de santé peuvent se retrouver en difficulté à chaque étape du parcours de soins du patient traité par anticancéreux oraux lorsqu'ils ne connaissent pas le traitement, les protocoles (schéma, dose, associations), les effets indésirables, le suivi biologique adapté ou les interactions médicamenteuses.

La deuxième est l'absence de transmission hôpital/ville et la difficulté à joindre les professionnels de santé à l'hôpital. L'absence de transmission des ordonnances et des informations nécessaires à une dispensation sécurisée à l'initiation du traitement entraîne un travail en aveugle sur les indications, les nombres de cures, la durée du traitement, les données biologiques et cliniques devant être suivies. Cette thématique a été largement détaillée par les professionnels de santé ayant répondu aux questions à champs libres.

### **1.3 Les sources d'erreurs**

Le troisième volet du questionnaire portait sur la/les sources des erreurs qui pourraient survenir dans le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux.

Le manque d'éducation thérapeutique du patient ou d'information relative aux traitements (entretiens pharmaceutiques) a été mis en avant par les professionnels de santé de ville (manque de compréhension de sa prise en charge). Lorsque le patient a une mauvaise connaissance de son traitement, de sa prescription médicamenteuse, de sa posologie, de la surveillance adaptée, des modalités de prises et des effets indésirables, il est exposé à un risque majeur de survenue d'évènements indésirables. Il existe également un risque de contamination de l'environnement par manque de connaissance des pratiques adaptées à l'administration des anticancéreux oraux.

L'absence de transmission d'information structurée de l'hôpital vers la ville a également été mise en évidence. Les professionnels de santé de ville ont déclaré des difficultés d'approvisionnement lorsqu'ils n'ont pas connaissance de l'initiation du traitement en amont de la délivrance. Le délai d'approvisionnement peut entraîner un retard de prise en charge et diminuer le confort de vie du patient qui a besoin de se déplacer à nouveau à l'officine. De plus, l'absence de transmission des comptes rendus d'hospitalisation aux officines et aux IDE libéraux peut être à l'origine

d'informations discordantes, incomplètes ou inexactes en cas de nombreuses prescriptions.

Le manque d'anticipation de la sortie du patient par les établissements de santé et une absence d'accès du pharmacien au Plan Personnalisé de Soins et au Plan Personnalisé Après Cancer sont des axes d'amélioration du réseau de soins incluant l'officine et l'hôpital.

D'autres sources d'erreurs ont été identifiées :

- Les prescriptions peu claires, illisibles.
- Un nombre important d'ordonnances.
- Le manque de conseil au moment de la délivrance, notamment en cas de substitution par un générique.

## 2 Réponses aux questionnaires des professionnels de santé en établissement de santé

Nous avons récolté les questionnaires complétés par les professionnels de santé exerçant en établissement de santé. Parmi eux, 23 étaient des pharmaciens, 7 des infirmiers et 4 des médecins. Ils sont répartis entre les CLCC, SSR, CH, CHU, HAD, hôpitaux privés selon la Figure 9.

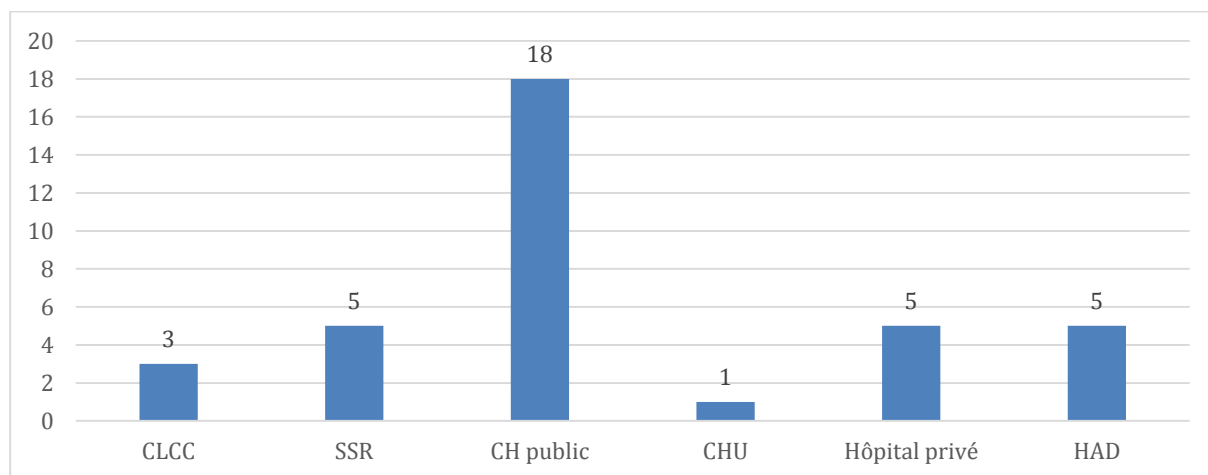
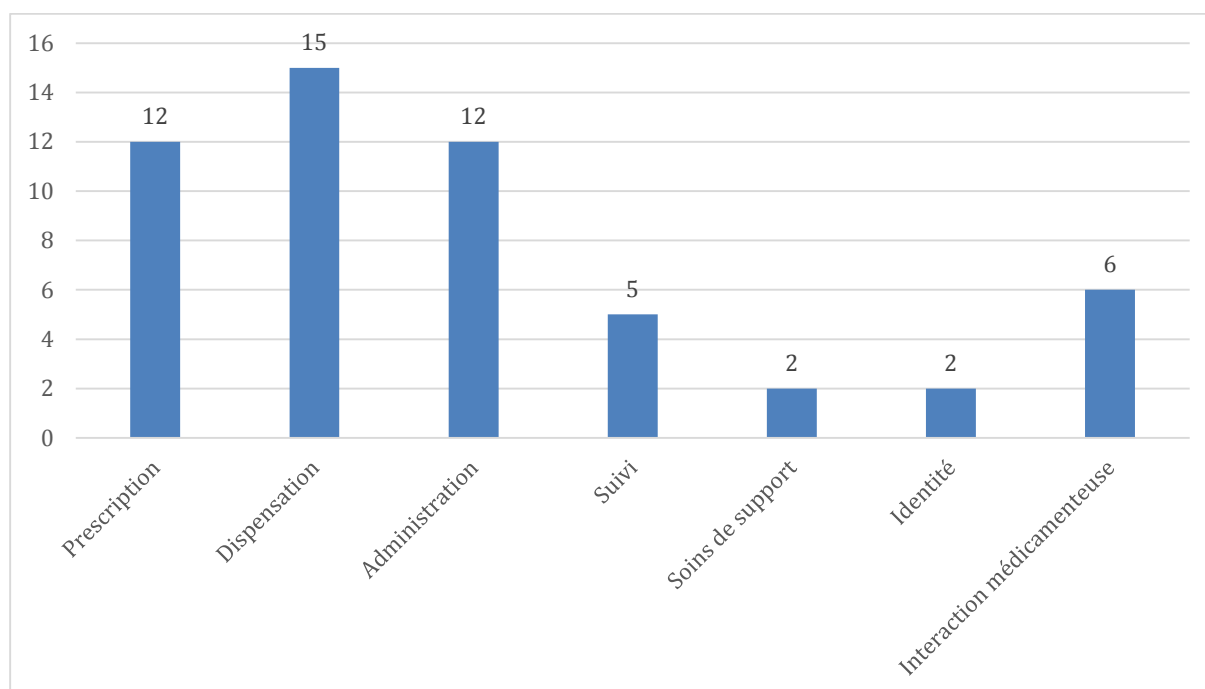


Figure 9 : Type d'établissement où exercent les professionnels de santé ayant répondu au questionnaire

### 2.1 Les évènements constatés/déclarés

Concernant les erreurs ou « presque-erreurs » survenues dans le parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux, 21 professionnels de santé répondent en avoir constatés, sur la période des cinq dernières années. En revanche, seulement 4 ont déclaré les évènements indésirables constatés. On constate une sous déclaration importante des évènements indésirables survenant dans le parcours de soins de patients traités par anticancéreux oraux.

Les évènements indésirables constatés ont été réparti selon leur moment de survenu dans le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux (Figure 10). On observe que la majorité des erreurs constatées ou déclarées surviennent au cours des étapes de prescription, dispensation et d'administration.



**Figure 10 : Survenue d'évènements indésirables au sein du parcours de soins des patients traité par anticancéreux oraux**

A l'étape de prescription, les professionnels de santé d'établissements de santé ont constaté :

- Des durées de prescriptions trop longues
- Des posologies non adaptées à la fonction rénale
- Des discordances de schéma posologique au sein d'une même prescription
- Des manques de précision sur les jours d'administration
- Des manques de précision sur le jour de début de cure
- Des médicaments à délivrance hospitalière notés à dispensation en ville et inversement

C'est à l'étape de dispensation que les professionnels de santé d'établissement de santé ont constaté le plus d'évènements indésirables. On retrouve des problèmes d'approvisionnement entraînant des dispensations par la PUI de médicaments non rétrocédables afin d'éviter une rupture de continuité de traitement. Les problèmes d'approvisionnement concernent également les établissements de santé lorsque la molécule anticancéreuse n'est pas référencée au sein de l'établissement et que le patient n'a pas apporté son traitement personnel. Dans ce cas, la continuité de traitement risque de ne pas être assurée. Des erreurs humaines survenant au cours de la dispensation ont également été notifiées dans les questionnaires, notamment

des erreurs ou des oublis de commande entraînent des ruptures de traitement. La délivrance d'un dosage différent de celui prescrit par le médecin a par exemple entraîné l'administration par la patiente d'une dose 3 fois supérieure à la dose prescrite.

A l'étape d'administration, des erreurs liées à une administration continue d'une molécule à schéma posologique discontinu ont été constatées. On retrouve également des erreurs humaines d'administration :

- Patient traité par Venetoclax 100mg par jour administré 400mg par jour
- Patient traité par Dexaméthasone 40mg  $\frac{1}{4}$  de comprimé par jour administré en entier
- Patient traité par Venetoclax 100mg par jour administré avec 10 comprimés de 10mg à la place d'un comprimé de 100mg

Pour certains protocoles, la prémédication par Dexaméthasone est nécessaire le jour de l'injection d'un anticancéreux à l'hôpital. Le patient s'auto-administre sa corticothérapie le jour de sa venue à l'hôpital. Il arrive qu'au sein du service, on lui administre à nouveau le même médicament. Le patient risque alors un surdosage.

Il est nécessaire de préciser que des recommandations encadrent l'administration autonome du patient et de ses thérapeutiques en établissement de santé. En effet, La Haute Autorité de Santé a publié des recommandations afin de sécuriser l'auto-administration des médicaments par le patient. Ainsi, lorsqu'un patient souhaite être autonome pour s'administrer ses thérapeutiques, les équipes soignantes peuvent proposer le dispositif d'auto-administration par le patient (PAAM) à toutes les étapes de l'hospitalisation. L'absence de ce dispositif est un mode de défaillance identifié dans la construction de notre cartographie.

Pour terminer avec un autre exemple, prenons le cas d'un patient devant suivre une deuxième cure de Lénalidomide, qui n'est pas venu récupérer ses traitements. Il n'avait compris la date à laquelle il devait démarrer son prochain cycle de traitement. Dans ce cas précis, le défaut de compréhension du traitement par le patient a entraîné des erreurs d'administration et de continuité de traitement.

## 2.2 Les difficultés rencontrées par les professionnels exerçant en établissement de santé

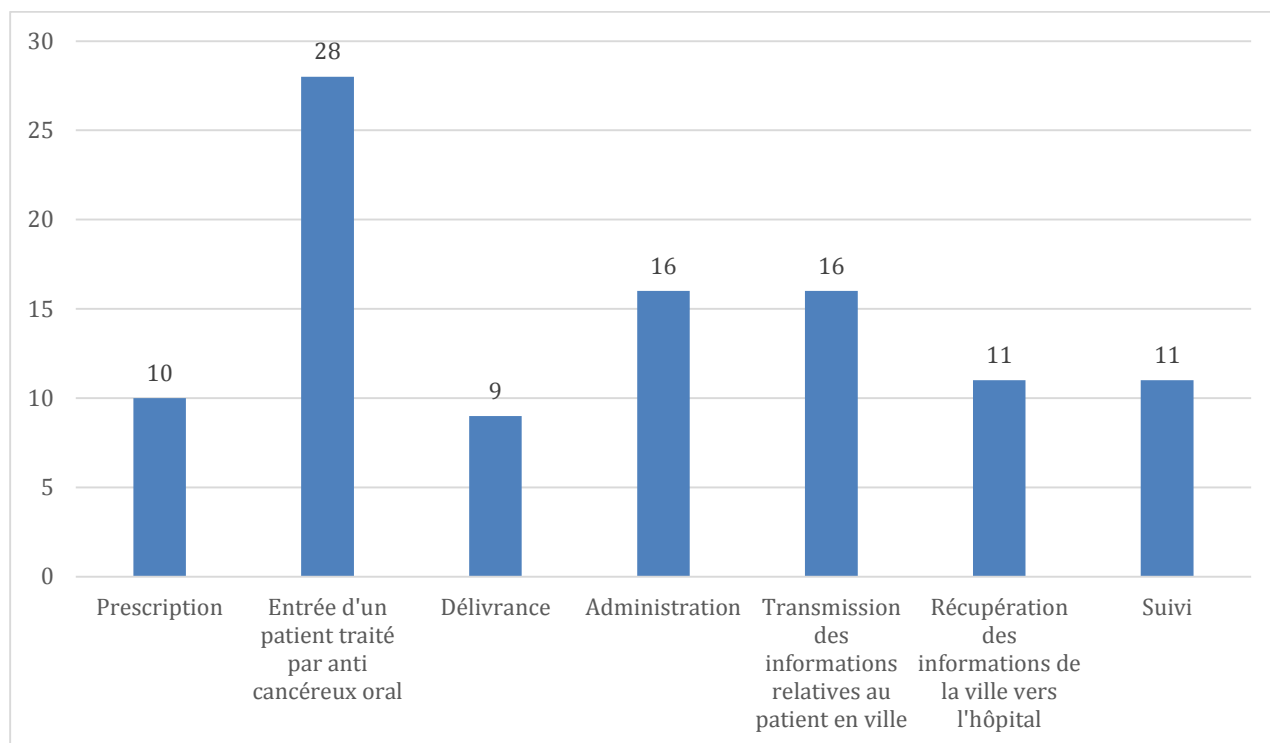
Concernant les difficultés rencontrées par les professionnels de santé en établissement, (Figure 11) elles sont principalement identifiées à l'entrée du patient, lors de l'administration et liées à la transmission des informations de la ville vers l'hôpital.

A l'entrée d'un patient traité par anticancéreux oraux, les établissements de santé ont des difficultés d'approvisionnement lorsque celui-ci n'est pas référencé au sein de l'établissement. Cela entraîne un délai de livraison avec risque de rupture de traitement lié au temps de commande.

Au moment de l'administration, les professionnels de santé déclarent que le manque de connaissance des spécialités anticancéreuses orales est à l'origine de différents risques comme l'absence d'administration d'une ou plusieurs prises si le médicament n'est pas identifié comme indispensable lors de l'entrée du patient. Il existe également un risque de contamination de l'environnement lors de la manipulation de ces spécialités par les infirmiers si l'anticancéreux n'est pas identifié comme tel.

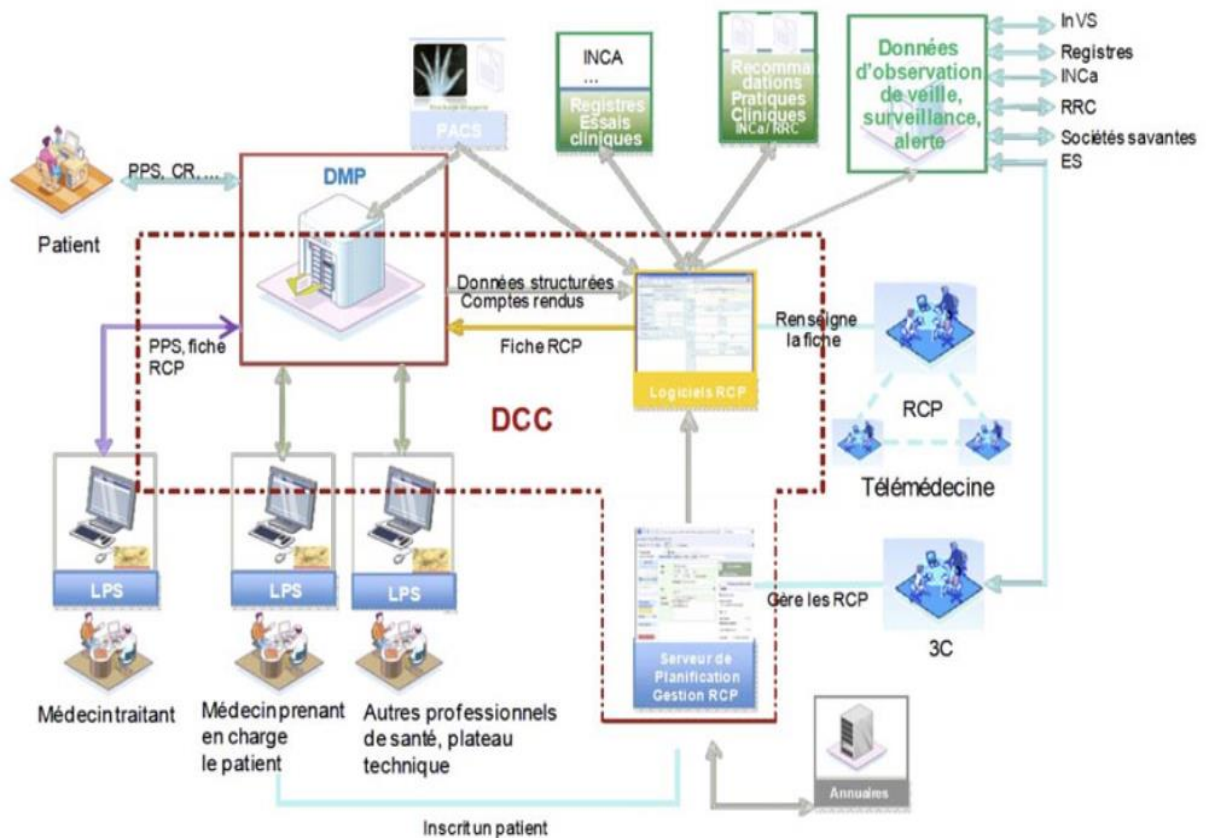
L'absence de communication entre professionnels de santé est une problématique entraînant des risques pour les patients traités par anticancéreux oraux. Concernant les questionnaires, si nous additionnons le nombre de professionnels de santé déclarant des problèmes de transmission d'informations vers la ville à ceux ayant des difficultés pour récupérer les informations de la ville, l'absence de transmission des données de santé devient la principale difficulté des professionnels de santé exerçant en établissement de soins. Nous pouvons citer des situations à risques de prise en charge inadaptée comme des discordances entre les prescriptions de ville et d'hôpital ou l'absence de compte rendu entre deux consultations oncologiques.

La transmission ville hôpital n'est pas le seul sujet. L'absence de transmission entre les hôpitaux est également à l'origine de difficultés. Par exemple, lorsque les recommandations de suivi adaptées aux anticancéreux oraux ne sont pas transmises, les établissements de santé non spécialisés peuvent se retrouver en difficulté pour planifier et envoyer les résultats des examens de suivi.



**Figure 11 : Étapes du parcours de soins des patients traités par anti-cancéreux oraux où les professionnels de santé d'établissement de santé rencontrent des difficultés ?**

Il convient de préciser que les difficultés de communication entre les professionnels de santé de ville et d'établissement de santé ont déjà fait l'objet d'un retour d'expérience des professionnels de santé (40). Afin d'améliorer la coordination entre les professionnels de santé de ville et d'hôpital une solution a été développée. Il s'agit du DCC, issu du Plan cancer 2003-2007 : il s'agit d'un service de prise en charge coordonnée des patients. Il contient le compte rendu d'anatomie et de cytologie pathologique, la fiche RCP, le compte rendu opératoire et le PPS. C'est un document évolutif, amendé à chaque résultat ou réaction du patient. Le DCC est considéré comme l'un des outils indispensables pour faciliter la coordination des soins entre les professionnels de santé et la continuité de prise en charge des patients (Figure 12). Il est consultable *via* le DMP. L'absence de DCC est un mode de défaillance identifié dans la construction de notre cartographie des risques.



Source : INCa - L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie

Figure 12 : Processus de prise en charge centré autour du DCC

## 2.3 Les sources d'erreurs

Les professionnels de santé exerçant en établissement de santé ont identifié des sources d'erreurs dans le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux.

A l'entrée des patients en hospitalisation, l'absence de communication entre les hôpitaux, de la ville vers l'hôpital superposée à l'absence de conciliation médicamenteuse d'entrée peut entraîner une non connaissance des traitements habituels des patients et des ruptures de traitement. Des difficultés d'approvisionnement sont également mises évidence lorsque le traitement anticancéreux du patient est connu mais qu'il n'est pas référencé au sein de l'établissement. Les professionnels de santé travaillant en HAD, par exemple, déclarent qu'ils ne sont pas toujours prévenus des changements de thérapeutique opérés en HDJ, ce qui entraîne des problèmes d'approvisionnement. Ces difficultés



sont majorées quand les spécialités anticancéreuses prescrites ont un statut particulier (AAC ou AAP). Un cas particulier a été détaillé ; un enfant suivi simultanément par deux CHU ne se transmettant aucune information a entraîné des divergences de prescriptions et d'informations pour le service d'HAD.

A propos des difficultés au moment de la dispensation, la non transmission des protocoles, des décisions de RCP par l'établissement prescripteur et le manque d'informations remises aux patients concernant les anticancéreux oraux ne permet pas d'anticiper les commandes. L'absence de transmission des données de santé entre la ville et l'hôpital est entre autres liée à la non utilisation des messageries sécurisées.

Au moment de la dispensation, le conditionnement non adapté à la dispensation unitaire est également une source d'erreur. Par exemple, la dose de Capécitabine à administrer est calculée par rapport à la surface corporelle du patient. Ainsi, les conditionnements ne sont pas adaptés à la prise journalière.

A l'étape de prescription, une source d'erreur est la prescription d'anticancéreux oraux par un médecin non spécialisé en oncologie ou en hématologie. Par exemple la prescription de ces thérapeutiques après une intervention chirurgicale par un chirurgien présente une situation à risque d'erreur de prescription.

En cas de gestion du suivi inapproprié, les patients traités par anticancéreux oraux peuvent être confrontés à des retards dans la prise en charge d'effets secondaires "modérés". Cela peut entraîner une aggravation du grade de l'effet secondaire pouvant conduire à une hospitalisation voire au décès du patient.

Le manque de compréhension du traitement par le patient et son isolement au sein du système de soin ont été cités parmi les causes de survenue d'évènements indésirables mais de manière moins marquée que sur les questionnaires de ville.

### 3 Synthèse des réponses aux questionnaires

Tableau 5 : Synthèse des réponses aux questionnaires en ville et en établissement de santé

	Ville	Hôpital
<b>Evènement indésirable constaté</b>	<p>Sous déclaration</p> <p><u>Etape de survenue :</u> Administration Suivi</p>	<p>Sous déclaration</p> <p><u>Etape de survenue :</u> Prescription Dispensation Administration</p>
<b>Etape du parcours de soins du patient traité par anticancéreux oraux où les difficultés sont rencontrées</b>	<p>Initiation de traitement</p> <p>Administration</p> <p>Suivi</p> <p>Renouvellement</p>	<p>Entrée du patient en hospitalisation</p> <p>Administration</p> <p>Transmission hôpital vers la ville et récupération des informations de la ville à l'hôpital</p>
<b>Sources d'erreurs</b>	<p>Absence de transmission de l'hôpital vers la ville</p> <p>Manque de formation des professionnels de santé en ville aux anticancéreux oraux</p> <p>Manque de compréhension du traitement par le patient (Entretien pharmaceutique, ETP)</p>	<p>Défaut de transmission des données de santé entre les établissements de santé</p> <p>Difficultés d'approvisionnement</p> <p>Non utilisation des messageries sécurisées en ville</p> <p>Manque de connaissances des anticancéreux oraux</p> <p>Prescription des anticancéreux oraux par un médecin non spécialisé en oncologie/hématologie</p>

## 4 Les évènements indésirables déclarés

L'évènement indésirable grave associé aux soins déclaré à l'ARS *via* le portail national de déclaration, est détaillé ci-après.

Une patiente de 59 ans, atteinte d'une tumeur endocrine du pancréas avec localisation hépatique multiple est traitée par deux anticancéreux oraux : Capecitabine et Temozolomide. Le 9 mars, son oncologue lui prescrit en consultation un 4<sup>ème</sup> cycle de traitement anticancéreux avec augmentation des posologies journalières de Temozolomide à 400 milligrammes par jour devant la bonne tolérance clinique et biologique. La prescription comportait une erreur de durée de prise du Temozolomide. Il était prescrit de J1 à J14 à la place de J10 à J14. Le J1 étant le 11 mars. A J18, des pétéchies apparaissent. Le bilan du 30 mars permet le 31 mars d'objectiver une thrombopénie. La patiente est alors hospitalisée dans un centre hospitalier proche de son domicile pour transfusion et surveillance. Le 8 avril, la patiente se retrouve en aplasie médullaire sans fièvre ni hémorragie extériorisée. Elle est revue en hôpital de jour, son oncologue réfèrent l'adresse au centre de référence pour prise en charge des effets secondaires du surdosage en Temozolomide. L'oncologue réfèrent est secondairement informé par la famille du décès de la patiente survenu le 15 mai. L'évènement indésirable est en lien avec une erreur de prescription et de délivrance d'une chimiothérapie orale. L'aplasie médullaire est secondaire aux erreurs survenues dans le parcours de soins de la patiente et représentent une mise en jeu du pronostic vital.

Nous avons également récupéré quatre évènements indésirables en lien avec les anticancéreux oraux déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance de Rouen et Caen.

Le premier évènement survenu concerne une patiente âgée de 65 ans, atteinte d'une leucémie traitée par Ruxolitinib depuis 3 mois. Elle est hospitalisée en 2018 pour altération de l'état général et fièvre évoluant depuis 3 semaines avec une éruption cutanée dans un contexte de thrombocytémie. Un exanthème du tronc symétrique, touchant les plis, maculo-papuleux, prurigineux avec des lésions de type télangiectasie sur les téguments est constaté. La biopsie cutanée a évoqué en premier lieu une toxidermie. Le Ruxolitinib est alors suspendu d'une part devant une inefficacité sur le chiffre des plaquettes à 1 million et la leucémisation et d'autre part devant la

possibilité d'une toxidermie. Un traitement symptomatique par Loratadine est mis en place.

Le deuxième cas concerne une patiente suivie pour un mélanome métastatique. Après un traitement par Tramétinib/Dabrafénib, en avril 2018, arrêté pour mauvaise tolérance et perturbations biologiques, un nouveau traitement par Vemurafenib et Cobimétinib est instauré le 09/05/2018. La consultation du 17/05 permet à la patiente de décrire une photosensibilité de grade 1 malgré une bonne photo protection. Elle ressent également une asthénie qui se majore ainsi qu'un météorisme abdominal gênant. Les bilans biologiques sont normaux. Le 18/5 la patiente recontacte son dermatologue pour signaler une nette augmentation de l'érythème au niveau du visage et des mains avec sensation de brûlure et épisode d'hyperthermie dans la soirée du 17/5. Elle refuse d'être hospitalisée. On lui demande alors d'arrêter son traitement anticancéreux et de contacter à nouveau son dermatologue pour discuter d'une adaptation de traitement. Le 20/5, elle est hospitalisée en service de médecine interne devant une altération de l'état général avec œdème du visage associé à un érythème cutané diffus, fébrile. Il est retenu l'hypothèse d'une photo toxicité majeure sous bithérapie ciblée associant Vemurafenib et Cobimétinib. La bithérapie est suspendue jusqu'à la prochaine consultation spécialisée programmée début juin.

Le troisième cas est celui d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique traitée par Fulvestrant et Palbociclib depuis mai 2018. Dans ses antécédents, on note une IRC vasculaire stade 3b. Elle présente des diarrhées intermittentes et est hospitalisée le 28/5/2018 pour une IRA. Les hypothèses diagnostiques reposent sur :

- IRA secondaire à un traitement de l'HTA inadapté (furosémide et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) chez une patiente IRC stade 3b avec diarrhée intermittente.
- IRA secondaire à la néphrotoxicité des anticancéreux

Finalement, les examens biologiques ont mis en évidence un surdosage en Digoxine. Après arrêt des traitements néphrotoxiques, à marge thérapeutique étroite et réhydratation par voie intraveineuse, la clairance de la patiente s'est normalisée.

Le dernier cas que le CRPV nous a transmis concerne un retard de cicatrisation et l'aggravation d'une ulcération sur la jambe d'un patient traité par Sunitinib. Un mois et demi après arrêt de l'anticancéreux, l'ulcère s'est résorbé.

Les effets secondaires imputables aux anticancéreux oraux peuvent être majeurs. Le suivi adéquat et la prise en charge adaptée au sein des services de soins pour les cas les plus graves sont des enjeux de sécurisation du parcours de soins des patients.

Les événements indésirables récoltés par l'UPRAS du CHU de Rouen, sont au nombre de 24 depuis le 26 août 2019.

Afin de synthétiser cette liste d'évènements indésirables, nous pouvons les rattacher à la cause de leur survenue. On retrouve notamment :

- Des erreurs d'étiquetage empêchant l'identification du numéro de lot et de la date de péremption d'anticancéreux oraux.
- Des erreurs de prescription notamment une erreur de calendrier : la date de J0 mentionnée sur l'ordonnance correspondait en réalité à une date de renouvellement de prescription. Une erreur concernant la durée de prise de Témazolomide a entraîné des effets secondaires importants.
- Une erreur d'identitovigilance a été relevée. Une mauvaise étiquette patiente était apposée sur une ordonnance papier de chimiothérapie orale.
- Un défaut d'information au patient est également à mettre en évidence. On retrouve des erreurs de manipulation des traitements cytotoxiques par les patients et également par les professionnels de santé non formés. On remarque également qu'un patient coupait ses comprimés d'anticancéreux oraux non sécables ce qui entraîne l'administration d'une dose approximative.
- Des problèmes organisationnels entraînent des erreurs voire des absences de commandes d'anticancéreux oraux.
- Des difficultés d'approvisionnement de traitement anticancéreux entraînent des retards de prise en charge.
- Des difficultés informatiques notamment de traçabilité d'administration, de mauvais paramétrage, d'interface non fonctionnelle entre logiciel entraînent des erreurs de stock et d'administration. On note notamment une administration orale de Cyclophosphamide prévu initialement en parentérale.
- Un manque de transmission entre les établissements de santé entraîne une non connaissance des indications, des comptes rendus de RCP et des antécédents des patients traités par anticancéreux oraux. Ces manques ont entraîné des erreurs de dispensation.

**Tableau 6 : Synthèse des événements indésirables déclarés à l'ARS, au CRPV et à l'UPRAS**

<b>Source du recueil de l'évènement indésirable</b>	<b>Cause l'évènement indésirable</b>	<b>Conséquence pour le patient</b>
ARS	Erreur de prescription : durée de traitement par Témzolomide trop longue Erreur de délivrance : analyse pharmaceutique erronée	Aplasia médullaire entraînant une mise en jeu du pronostic vital
CRPV	Erreur de suivi : survenue d'un effet indésirable évoluant depuis 3 semaines	Toxidermie au Ruxolitinib
	Incompréhension du patient : poursuite du traitement après la survenue d'une photosensibilité de grade 1	Photo toxicité majeure au vemurafenib et cobimétinib
	Prise en charge inadaptée : prescription, délivrance et administration de Sunitinib dans un contexte clinique inapproprié	Aggravation d'une ulcération sur la jambe d'un patient traité par sunitinib
UPRAS	Erreurs d'étiquetage : identification impossible du numéro de lot et de la date de péremption de l'anticancéreux	Non précisée
	Erreur de prescription : durée de traitement non adapté	Effets secondaires importants
	Erreur d'identitovigilance sur la prescription manuscrite d'un patient	Non précisée
	Erreurs de manipulation de l'anticancéreux au moment de l'administration par les patients et les professionnels de santé	Contamination de l'environnement
	Erreurs de délivrance conduisant le patient à découpage de comprimés non sécables	Administration d'une dose approximative
	Erreur et absence de commande des anticancéreux	Rupture de continuité de traitement en cas d'hospitalisation
	Difficulté d'approvisionnement des anticancéreux	Retard de prise en charge

	Interface non fonctionnelle entre les logiciels de l'hôpital	Administration orale de Cyclophosphamide prévue en parentérale
	Absence de transmission des RCP et des comptes rendus d'hospitalisation	Erreurs de dispensations

## 5 Risques identifiés au cours de la recherche bibliographique

Au sein de la bibliographie, 52 articles ont permis d'identifier des risques au sein du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Nous les avons classés selon l'étape à laquelle ils apparaissaient.

A propos de l'étape d'inclusion au sein d'un protocole, un risque d'évaluation erronée des comorbidités peut entraîner une prise en charge inadaptée.

A l'étape de prescription, les études décrivent un risque d'erreur d'interprétation liée à l'illisibilité de prescription lorsqu'elle est manuscrite et/ou non standardisée. On retrouve également des erreurs de :

- Molécule
- Dose liée par exemple à une erreur de calcul de la surface corporelle
- Durée par mauvaise interprétation du protocole
- Interactions médicamenteuses et avec la phytothérapie
- Interactions médicament/aliment

Ces erreurs de prescriptions ont été décrites par exemple lorsque le prescripteur confond des schémas posologiques entre eux. On peut citer en exemple une situation à risque : la prescription d'un anticancéreux par un chirurgien après son intervention.

En cas de renouvellement, on retrouve des erreurs de prescriptions où le patient n'arrête pas l'ancien anticancéreux et démarre le nouveau.

Concernant les interactions alimentaires, la variabilité de concentration sanguine des médicaments est une problématique pour les anticancéreux ayant des interactions avec le contenu alimentaire et une fenêtre thérapeutique étroite. D'autant plus que les études indiquent que les informations concernant la prise pendant ou en dehors des repas, présentes sur les étiquettes des médicaments ne semblent pas optimales et entraînent une biodisponibilité et des concentrations sanguines d'anticancéreux sous optimales. Ainsi l'étiquetage actuel, est susceptible de provoquer une variabilité au lieu de l'éviter (41). Afin de contrebalancer ce point de vue, d'autres études indiquent que le non-respect des recommandations étiquetées sur le médicament quant à la prise, pendant ou en dehors des repas, pourrait avoir des conséquences néfastes sur la sécurité et l'efficacité de l'anticancéreux (42).



Ces erreurs à l'étape de prescription peuvent entraîner la survenue d'évènements indésirables dans le parcours de soins du patient traité par anticancéreux oraux comme un :

- Sous dosage entraînant l'inefficacité du traitement et la progression de la maladie
- Sur dosage entraînant une toxicité majorée, des effets indésirables et une baisse de la qualité de vie

Concernant l'étape de dispensation, les études identifient certaines causes d'erreurs :

- L'absence d'accès aux résultats biologiques et au contexte clinique du patient
- L'absence d'accès aux protocoles
- L'absence d'accès au plan de traitement du patient
- Le manque de ressources : temps, personnel et financement
- Le manque de formation sur la molécule anticancéreuse et sur les soins de support
- Le conditionnement non adapté à la dose ou à la durée de traitement

De plus, lorsque la prescription est illisible et que le prescripteur au sein de l'hôpital n'est pas joignable, le risque d'erreurs de dispensations est majoré.

On identifie que les erreurs de dispensations peuvent être liées à un manque de coordination entre les professionnels de santé de ville et d'hôpital. L'absence de transmission des prescriptions de spécialistes au médecin traitant est également décrite dans les études.

Concernant les risques identifiés à l'étape d'administration, ils concernent une mauvaise compréhension du patient par manque d'information sur leur thérapeutique et leur parcours de soins. En cas d'information insuffisante, le patient ne possède pas les connaissances nécessaires pour le stockage, la manipulation, l'administration de son traitement ainsi que les symptômes à surveiller. Plusieurs risques sont alors identifiés comme :

- La contamination de son environnement
- Erreur de dosage, de posologie
- Erreur de médication
- Interaction médicamenteuse avec l'automédication et la phytothérapie
- Interaction alimentaire

- Mauvaise identification des effets secondaires

On peut illustrer les risques pour les patients sous anticancéreux oraux qui ont une mauvaise compréhension de leur traitement. Lors d'un changement de thérapeutique du Témazolomide vers la Lomustine, une patiente n'avait pas intégré que la posologie de la nouvelle thérapeutique était différente de l'ancienne ce qui a conduit à son décès.

Concernant l'étape du suivi, les causes de survenue d'évènements indésirables sont liées au manque de formation des professionnels de ville aux soins de support, à l'organisation du suivi et à la gestion des effets indésirables. La nécessité d'une bonne coopération entre les professionnels de ville et d'établissement de santé est indispensable afin que le suivi du patient soit optimal. Une autre cause de mauvais suivi est la mauvaise interprétation d'un résultat biologique. Par exemple les patients en hypoalbuminémie peuvent être exposés à un risque accru de toxicité de l'anticancéreux entraînant un arrêt précoce. Compte tenu de l'importance de maintenir la dose chez les patients recevant un traitement anticancéreux, les niveaux d'albumine doivent être surveillés tout au long du traitement et les soins de support doivent être maximisés chez les personnes développant une hypo albuminémie. Ainsi le principal risque, à cette étape, pour le patient est une mauvaise organisation, une mauvaise planification des rendez-vous de suivi ainsi qu'une mauvaise compréhension qui entraînerait une absence au rendez-vous de suivi.

Un risque identifié en lien avec l'étape de suivi est la variabilité inter individuelle des concentrations plasmatiques d'anticancéreux. Les effets secondaires vécus par les patients semblent plus important que ceux retrouvés dans les essais cliniques en conditions optimales de suivi (43). En cas de suivi non adapté, les patients s'exposent à un risque de sur ou sous exposition (44).

En cas d'hospitalisation des patients traités par anticancéreux oraux, on identifie des risques à l'étape de prescription. En effet, une étude a identifié des erreurs de prescriptions liées à la mauvaise transcription du schéma anticancéreux oral ainsi que des ruptures de continuité de traitement, liées à l'indisponibilité de l'anticancéreux oral au livret thérapeutique de l'établissement (45). A l'admission du patient en hospitalisation, une autre étude a montré qu'un risque de prise en charge inadaptée était présent lorsque la conciliation médicamenteuse des traitements à l'entrée n'était réalisée qu'à partir une seule source (46).

Au moment de l'administration en hospitalisation, plusieurs risques sont identifiés dans la bibliographie. Il existe d'abord un risque de double administration avec par exemple la prise le matin au domicile par le patient et le midi à l'hôpital. De plus, la mauvaise connaissance de l'anticancéreux dans les services spécialisés autre que l'oncologie peut entraîner des risques de contaminations pour le patient et les professionnels de santé. Enfin l'absence de la traçabilité du suivi dans le dossier patient informatisé peut entraîner des erreurs de suivi.

## 6 Cartographie des risques

Les questionnaires, les erreurs déclarées à l'ARS, au CRPV, à l'UPRAS, les 52 articles isolés de la recherche bibliographique ainsi que la mutualisation des travaux avec le CH de Rouen ont permis d'élaborer une cartographie des risques dans le but de sécuriser le parcours de soins du patient traité par anticancéreux oraux. Nous avons classé les risques identifiés en fonction des processus où ils surviennent. Nous avons défini un total de 108 modes de défaillances incluant le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux en ville et à l'hôpital.

### 6.1 Etablissement de santé

Concernant le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux à l'hôpital (Annexe 4), nous avons identifié 62 modes de défaillances. De manière synthétique, on retrouve les risques au sein des processus suivants :

- L'inclusion dans un protocole avec le risque pour le patient qui sera traité par anticancéreux oraux de ne pas bénéficier de RCP et de DCC.
- Au moment de la consultation médicale et de l'examen clinique, le patient pourrait ne pas bénéficier de consultation de primo-prescription, de PPS. Le médecin peut être en difficulté s'il n'a pas accès au dossier patient informatisé ou que les comptes rendus sont incomplets ou contiennent des informations erronées par rapport à la RCP.
- Au cours de la prescription, on retrouve la plupart des défaillances au moment de la rédaction en cas de prescription hors AMM, en cas de non adaptation des doses à la NFS, lorsque la prescription est réalisée par un prescripteur non habilité ou que le support est illisible, non informatisé, non standardisé.
- Concernant la dispensation hospitalière, on retrouve 19 modes de défaillances qui concernent principalement des défaillances d'approvisionnement, d'analyse pharmaceutique et de délivrance.
- En cas d'hospitalisation, on retrouve 20 modes de défaillances au sein des établissements de santé. Ils peuvent concerner l'absence de conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie du patient, la mauvaise connaissance de l'anticancéreux par les équipes de soins, l'absence de PAAM, le stockage, le transport, l'administration et le mauvais suivi.

- A l'étape de suivi, les risques identifiés concernent des défauts de programmations de rendez-vous de suivi, de traçabilité des effets indésirables et la réalisation d'un suivi inapproprié.
- Le dernier processus est la transmission de l'hôpital vers la ville avec comme défaillance l'absence d'utilisation de messagerie sécurisée au sein des hôpitaux.

## 6.2 Ville

Le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux se déroulent également en ville. C'est pourquoi, nous avons élaboré une cartographie des risques spécifiques à ce parcours. Elle est composée de 46 modes de défaillances (Annexe 5). Nous avons divisé les processus comme ci-dessous :

- Le lien ville-hôpital avec comme modes défaillances l'absence d'accès au PPS, au DCC, aux conciliations médicamenteuses.
- A l'étape de dispensation officinale, les risques concernent l'approvisionnement, l'analyse de la prescription, la délivrance et les entretiens pharmaceutiques.
- La réalisation du suivi se déroule également en ville pour les patients traités par anticancéreux oraux. Les modes de défaillances sont retrouvés pour l'organisation du suivi, les modalités de suivi et l'éducation thérapeutique du patient.
- Le dernier processus est l'administration à domicile par le patient. Nous avons défini 16 modes de défaillances qui concernent la conservation, le stockage, l'observance, l'adhésion thérapeutique, l'administration et les traitements associés comme la prise de traitement interagissant avec son traitement.

# Discussion

Afin de sécuriser le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux, nous avons mis en évidence les étapes se déroulant en établissement de soin et en ville. Nous avons ensuite collecté les déclarations ascendantes d'évènements indésirables imputables aux anticancéreux oraux. Des questionnaires et une recherche bibliographique ont permis d'alimenter les risques auxquels les patients doivent se confronter. Enfin, nous avons élaboré avec le groupe de travail de l'OMEDIT une cartographie des risques composée de 108 modes de défaillances.

## 1 La cartographie des risques

Plusieurs cartographies des risques concernant les anticancéreux ont déjà été élaborées. Celle que nous présentons dans ce travail est originale sur deux aspects. Elle ne concerne que les anticancéreux oraux, et elle est composée d'un parcours hospitalier ainsi que d'un parcours en ville. Cet outil régional permet de répondre aux attentes de l'arrêté du 6 avril 2011 modifié par arrêté du 10 octobre 2022 ainsi qu'aux exigences du manuel de certification.

Concernant le parcours hospitalier, la cartographie liste un ensemble de risques potentiels. C'est pourquoi elle doit être adaptée par chaque établissement voulant prévenir les évènements indésirables associés aux soins survenant dans le parcours hospitalier des patients traités par anticancéreux oraux. Les CLCC ne sont par exemple pas confrontés aux mêmes modes de défaillances que les CHU ou les EPHAD. Cette gestion *a priori* permet d'anticiper les risques, d'en évaluer l'impact pour tenter de les maîtriser.

Dans un premier temps, un groupe de travail animé par un pilote et soutenu par des professionnels de santé doit élaborer une cartographie des risques propres à son établissement à partir de cet outil. Les défaillances potentielles sont d'ordre organisationnel, technique ou humain. Les différentes situations de prise en charge du patient sont traduites en risque, dont la cible est le patient. L'énumération des situations dangereuses permet de déterminer les défaillances du système de soins

propres à chaque établissement, étape par étape. Les conséquences ainsi que les causes de ses défaillances sont également énumérées.

Il s'agit dans un deuxième temps, d'évaluer la fréquence et la gravité de chaque mode de défaillance identifié. Cela permet d'obtenir un score de criticité. Ces évaluations de fréquence et de gravité sont estimées de manière subjective, selon l'expérience de chacun. Cette évaluation peut être complétée à partir du système de détection/signalement des EIAS, remplie par les professionnels de santé, ce qui permet de réaliser une évaluation plus précise et plus objective.

Une fois le niveau de risque établi, l'établissement hiérarchise les risques (du niveau de risque le plus élevé au moins élevé), et formalise, son programme d'actions prioritaires en tenant compte de la faisabilité de chaque action envisagée pour traiter les risques. Chaque action doit être faisable, reproductible, pertinente.

Actuellement, la cartographie des risques des établissements de santé est en test dans les CLCC de la région Normandie et dans les établissements de santé du groupe de travail.

Concernant la cartographie des risques en ville, une phase de test sera prévue avec des professionnels libéraux, notamment des pharmaciens d'officine et des infirmiers libéraux avec l'appui des URPS et des établissements de santé.

## 2 Méthodologie

La méthode AMDEC présente plusieurs avantages. Elle met en évidence des points critiques du processus. Elle permet d'obtenir des informations claires sur les adaptations nécessaires pour sécuriser le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Enfin, elle permet de réaliser un plan d'action en fonction des ressources opérationnelles disponibles. S'il n'est pas toujours possible d'éliminer une défaillance, diminuer son impact est en revanche un objectif atteignable.

L'avantage que présente notre méthodologie est sa transversalité. Afin d'identifier les modes de défaillances composant notre cartographie des risques, nous avons réalisé une recherche bibliographique. Nous avons également recueilli les événements indésirables survenue dans la région Normandie et élaboré des questionnaires afin de recueillir des événements indésirables non déclarés.

Les inconvénients de notre méthodologie reposent sur la subjectivité des cotations de fréquence et de criticité. En effet, c'est à l'appréciation de chaque pilote de l'élaboration d'une cartographie des risques, propre à son établissement, de définir la fréquence et la gravité de la survenue d'un mode de défaillance.



### **3 Propositions d'actions d'améliorations**

Dans l'attente du retour des CLCC, nous avons proposé des actions d'améliorations qui pourraient les aider à construire un plan d'action.

La première action que nous avons proposée afin de s'assurer la complétude des RCP pour les sujets âgés est de réaliser une évaluation gériatrique approfondie notamment par le questionnaire G8.

#### **3.1 Consultation de primo prescription**

Au moment de la consultation de primo-prescription, nous avons suggéré les actions d'améliorations suivantes :

- La mise en place de la consultation d'initiation lors de la prescription de la thérapie orale avant le début du traitement et après la décision thérapeutique prise en RCP
- Afin d'assurer la complétude de cette consultation :
  - Expliquer à nouveau au patient sa pathologie, son traitement en prenant en compte son niveau de connaissance
  - Identifier les interactions médicamenteuses et alimentaires ainsi que les modifications de la prescription à réaliser par le médecin
  - Remettre au patient le PPS, les numéros utiles et les informations nécessaires à la compréhension de son traitement et de sa maladie à l'issue de la consultation d'initiation
  - Systématiser la rencontre entre le pharmacien hospitalier et le patient, après le recueil exhaustif des ordonnances de ce dernier, de façon à identifier les risques médicamenteux et la prescription de médicaments inappropriés en amont de la mise en place du traitement

#### **3.2 Consultation pharmaceutique au cours de la primo prescription**

Les actions d'améliorations décrites ci-après concernent la consultation pharmaceutique à l'initiation du traitement afin d'assurer son exhaustivité.

- Faciliter l'accès au DP à l'hôpital

- Permettre l'accès de la PUI et des services au DP *via* une plateforme web.
- Faire évoluer le logiciel de la PUI vers un logiciel DP-compatible.
- Utiliser, *a minima* et en attendant le déploiement du DP, le recueil systématique et exhaustif des ordonnances du patient.
- En cas d'interactions médicamenteuses identifiées, proposer des ajustements de prescription avec l'oncologue / l'hématologue.
  - Tracer *a minima* par papier les ajustements réalisés par le pharmacien.
- Expliquer les enjeux d'une bonne observance au patient et trouver avec le patient les solutions pour éviter les oublis.
- Instaurer un lien entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine pour optimiser la gestion des interactions médicamenteuses à chaque renouvellement ou à chaque nouvelle prescription :
  - Appel téléphonique du pharmacien hospitalier vers le pharmacien d'officine pour présentation du traitement et des points d'attention en termes d'interactions médicamenteuses
  - Envoi de l'ordonnance et d'une fiche d'informations sur le traitement
- A la suite de cette consultation, remettre au patient un plan de prise ajusté

### **3.3 Consultation infirmière au cours de la primo prescription et du suivi**

Concernant la consultation infirmière d'initiation de l'anticancéreux, les actions d'améliorations peuvent être :

- Poser des questions ouvertes pour vérifier la compréhension des modalités de prise expliquées par le pharmacien. Présenter des potentiels effets indésirables, les numéros utiles.
- Identifier des acteurs *ad hoc* en termes de soins de support et d'accompagnement en ville (réseau, psychologue, diététicienne)
- Réaliser le PPS détaillant les modalités et la fréquence de suivi
- Rédiger le compte rendu à transmettre au médecin traitant

Concernant les consultations réalisées par les infirmier-ères de suivi de traitement, nous avons proposé les actions d'améliorations suivantes :

- Réaliser des séances de suivi et d'éducation, en présentiel, centrées sur la gestion des effets indésirables, l'adhésion thérapeutique, les interactions médicamenteuses et alimentaires, en lien avec le pharmacien hospitalier ou de ville
- Effectuer le suivi téléphonique des patients, en fonction du risque du patient et de la période de la maladie ou du traitement :
  - o Au moyen d'appels sortants avec comme objectif l'identification des effets indésirables, l'estimation de l'adhésion thérapeutique et l'orientation au besoin vers les professionnels de santé concernés (hospitalier ou de ville)
    - Un premier appel dans les 3 jours suivant la consultation d'initiation
    - Avec l'aide d'outils connectés permettant au patient de recenser ses effets indésirables et générant des alertes auprès des professionnels de santé référents
  - o Au moyen d'appels entrants pour garantir une disponibilité auprès des patients, des aidants et des professionnels de santé de ville à long terme
    - L'infirmière de suivi peut identifier les nouvelles complexités du patient et l'orienter vers la structure correspondante
    - Suite à la détection d'un risque augmenté du patient, l'infirmière peut le réintégrer dans un programme de suivi intense
- Garantir une relation personnalisée avec le patient en évitant la rotation de nombreuses infirmières

### 3.4 Suivi

Concernant le suivi personnalisé, pluridisciplinaire et modulé dans le temps, les actions d'améliorations peuvent être les suivantes :

- Hiérarchiser le suivi des patients en fonction de la complexité du patient et du traitement prescrit
  - o Permettre l'identification des patients à risque lors de la consultation d'initiation par l'oncologue/hématologue ou lors de l'intervention pluridisciplinaire

- Assurer un suivi minimum et standard pour l'ensemble des patients et un suivi plus renforcé pour les patients complexes
  - L'évaluation de la complexité des patients porte sur les comorbidités, l'âge, la multiplicité des traitements, l'environnement social, le niveau d'autonomie et tout autre type de fragilité
- Proposer un suivi pluridisciplinaire adapté en fonction de l'étape dans le parcours de soins
  - Assurer des séances de suivi animées *a minima* par une infirmière de suivi lors des premiers mois de traitement ...
  - ... soutenues par des appels téléphoniques sortants de l'infirmière vers le patient à fréquence régulière à moyen terme ...
  - ... et une disponibilité de l'équipe hospitalière à plus long terme à travers l'infirmière de suivi pouvant gérer des appels entrants du patient, de son entourage et de ses professionnels de santé en ville
- Adapter la période de chaque étape :
  - Le suivi du patient commence dès l'initiation du traitement et s'étend jusqu'à la fin du traitement
  - La durée totale du suivi est fonction de la situation individuelle et est modulable
  - Un suivi renforcé peut être proposé notamment en début de parcours et peut être plus ou moins long à certaines étapes
  - La maladie pouvant évoluer et générer de nouvelles stratégies thérapeutiques, le suivi renforcé peut reprendre
  - De même, à l'identification de nouveaux risques du patient par l'infirmière de suivi ou tout autre professionnel de santé (baisse de l'adhésion, effets indésirables, fragilités psycho-sociales), le suivi renforcé peut reprendre

### 3.5 Lien hôpital-ville

Afin de s'assurer du relai de suivi par le médecin traitant, les établissements de santé peuvent assurer la disponibilité de l'infirmière de suivi en cas d'interrogation du

médecin traitant *via* le numéro de téléphone dédié ou utiliser des outils connectés pouvant partager des comptes rendus et des indications.

Afin de s'assurer du relais de suivi par le pharmacien d'officine, les actions d'améliorations que nous avons proposées sont les suivantes :

- Sensibiliser le pharmacien d'officine dès l'initiation au suivi de l'adhésion thérapeutique et aux interactions médicamenteuses, *a minima* avec le DP, au mieux avec des outils dédiés
  - o L'inciter à réaliser des entretiens d'observance et de vérification des interactions médicamenteuses en cours de traitement
  - o L'engager à remonter toute alerte liée au traitement
  - o Lui communiquer des indices de non adhésion au traitement pouvant générer une alerte
  - o Faciliter le lien avec le pharmacien hospitalier en cas d'identification de nouvelles interactions médicamenteuses, à travers un numéro de téléphone dédié

Les établissements de santé peuvent également assurer un suivi rapproché des patients pris en charge à domicile, coordonné autour de l'infirmière de suivi en lien avec le médecin traitant, les infirmières libérales et les réseaux et par le biais de :

- Un premier appel de mise en place de l'HAD
- Mise en place d'information à destination des acteurs en ville
- Appels réguliers vers ces mêmes acteurs
- Une disponibilité téléphonique de l'infirmière de suivi pour ces acteurs
- L'utilisation de supports papiers *a minima* et d'un dossier patient informatisé partagé
- Une remontée d'information régulière de l'équipe de ville vers l'infirmière de suivi

En Normandie, une expérimentation qui se nomme Onco'Link Thérapies Orales (47) est en cours de déploiement. L'objectif de ce dispositif est d'améliorer la qualité de la prise en charge et du suivi à domicile des patients traités par anticancéreux oraux. La mise en place d'échanges réguliers entre l'équipe hospitalière et le patient, d'entretien pharmaceutique à chaque dispensation et d'un partage d'information entre les professionnels de ville et d'hôpital *via* une plateforme numérique partagée constitue

une innovation organisationnelle. Cette expérimentation nationale n'est cependant pas uniforme au sein du territoire.

### **3.6 Fluidifier et sécuriser la transmission des données de santé**

Les dernières actions d'améliorations que nous avons suggérées concernant la fluidification et la sécurisation de l'information entre les patients, l'hôpital et la ville.

A l'initiation du traitement les professionnels de santé exerçant au sein des établissements de santé peuvent capitaliser sur les outils internes comme les portails patients pour transmettre l'information au patient. Ils peuvent également utiliser les messageries sécurisées et les portails professionnels de santé pour mettre à disposition des professionnels de santé des informations en initiation de traitement.

Enfin, à l'initiation du traitement, les professionnels de santé peuvent utiliser *a minima* le DP du patient et encourager sa mise en place dans les PUI pour faciliter l'identification des interactions médicamenteuses et s'appuyer sur les outils comme le DCC et le DMP, pour stocker, transmettre et échanger les informations entre professionnels de santé.

En routine, il s'agit de :

- Alimenter, dans la mesure du possible, un dossier informatisé du patient à l'hôpital
- Encourager l'utilisation du DP par le pharmacien hospitalier pour l'identification de nouvelles interactions médicamenteuses
- S'appuyer sur des outils internes de types portail patients pour maintenir le lien avec le patient en ville et pour permettre au patient de remonter des alertes et ainsi mieux orienter le suivi
- S'appuyer sur des outils de types messageries sécurisées pour permettre aux professionnels de santé de ville de communiquer avec l'hôpital et de remonter des alertes,
- Encourager les officines à utiliser le DP et les outils internes de suivi de l'adhésion thérapeutique.

## 4 Intérêts et limites des solutions existantes

Au sein des établissements de santé existent un besoin d'outils pour l'exercice de la pharmacie clinique. Parmi elles, nous pouvons citer l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la société française de pharmacie clinique, ACT-IP®. La traçabilité de l'analyse pharmaceutique se caractérise par la formulation d'interventions pharmaceutiques. Il s'agit de proposition de modification thérapeutique initiée par le pharmacien. Cet outil permet de stocker, saisir et de côté l'impact des interventions afin de permettre à tous les pharmaciens d'analyser et de développer la pratique de la pharmacie clinique au sein de son établissement. Il ne permet cependant pas le partage des informations avec les professionnels de santé de ville.

Des solutions numériques comme BiMedoc® ou Synapse® permettent d'améliorer la collaboration ville-hôpital et trouvent leur place dans l'expérimentation Onco'link. Ces plateformes partagées entre patient, officine et hôpital permettent aux acteurs de santé d'accéder aux conciliations médicamenteuses, aux plans de prise et aux comptes rendus de consultations. Cependant leur utilisation est chronophage car un professionnel de santé doit saisir toutes les données nécessaires à l'élaboration de ces documents au sein de ces plateformes. De plus, elles ne sont pas forcément adaptées à la saisie de posologie complexe comme la prise d'anticancéreux 2 semaines sur 3 ou de posologie exprimée en fonction de la surface corporelle. Enfin des difficultés peuvent apparaître en lien avec l'absence d'interface et de partage de données entre les plateformes.

Concernant le suivi des patients, nous pouvons citer la plateforme Continuum+® qui propose aux établissements de soins de planifier et de réaliser un suivi clinique et pharmaceutique personnalisé des patients atteints de cancer. Cet outil dispose d'un module d'alerte classifié comme un dispositif médical de classe 1.

Des solutions visant à sécuriser le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux existent. Une des limites de ces solutions réside dans leur pluralité. Les professionnels de santé de ville, d'hôpital et les patients ne peuvent pas adhérer et se former à l'utilisation de chacun d'entre elles. De plus, l'absence d'interface entre ces solutions entraînent un risque de perte de données.

Finalement, l'absence d'un outil numérique englobant des fonctionnalités dédiées au suivi, à l'évaluation du patient en détaillant sa fragilité, son observance, ses effets

indésirables ressentis ainsi que des fonctionnalités permettant un partage des comptes rendus de consultation, des données d'analyses pharmaceutiques, et des conciliations médicamenteuses est également la limite à l'utilisation de toutes ces solutions.



# Conclusion

Nous avons élaboré une cartographie des risques du parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Actuellement en phase de test, elle pourra être utilisée par les professionnels de santé comme un outil visant à améliorer et sécuriser la qualité des soins.

# Bibliographie

1. Institut National du cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet]. e-cancer.fr. 2022 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
2. Institut National du cancer. Panorama des cancers en France [Internet]. e-cancer.fr. 2022 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
3. Institut National du cancer. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. e-cancer.fr. 2022 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
4. Clere N, Faure S. Les cytotoxiques par voie orale. Actual Pharm. 2018;57(578, Supplement):1- 6.
5. Lokiec F. Toxicités des chimiothérapies orales. Oncologie. 2007;9(3):HS37- 40.
6. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000;100(1):57- 70.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646- 74.
8. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actual Pharm. 2015;54(546):57- 61.
9. Hôpital Européen George Pompidou, AP-HP, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Thérapies ciblées - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. oncologie-medicale-hegp.fr. 2022 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/therapies-ciblees>
10. Institut National du cancer. Développement des anticancéreux oraux / Projections à court, moyen et long termes [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/content/download/200786/2702075/file/Developpement\\_des\\_anticancer\\_eux\\_oraux\\_projections\\_a\\_court\\_moyen\\_long\\_termes\\_mel\\_20170619.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/200786/2702075/file/Developpement_des_anticancer_eux_oraux_projections_a_court_moyen_long_termes_mel_20170619.pdf)
11. Institut National du cancer. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. e-cancer.fr. 2021 [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>
12. Górnaś M, Szczylik C. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process? Eur J Cancer Care (Engl). 2010;19(1):131- 6.

13. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997;15(1):110- 5.
14. Blum JL. The role of capecitabine, an oral, enzymatically activated fluoropyrimidine, in the treatment of metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 2001;6(1):56- 64.
15. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2001;37(5):597- 604.
16. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2282- 92.
17. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19(21):4097- 106.
18. Martin E, Pourtau L, Di Palma M, Delaloge S. New oral targeted therapies for metastatic breast cancer disrupt the traditional patients' management—A healthcare providers' view. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12624.
19. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (2/2). *Actual Pharm*. 2015;54(547):57- 60.
20. Paolella GA, Boyd AD, Wirth SM, Cuellar S, Venepalli NK, Crawford SY. Adherence to Oral Anticancer Medications: Evolving Interprofessional Roles and Pharmacist Workforce Considerations. *Pharm Basel Switz*. 2018;6(1):23.
21. Cooper JK, Love DW, Raffoul PR. Intentional prescription nonadherence (noncompliance) by the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1982;30:329- 33.
22. Chevrier R, Praagh IV, Chollet P, Laurent A, Gaume N, Thivat E. Évaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote. *J Pharm Clin*. 2011;30(2):83- 93.
23. Okan O, Bauer U, Levin-Zamir D, Pinheiro P, Sørensen K, éditeurs. *International Handbook of Health Literacy: Research, practice and policy across the lifespan* [Internet]. Policy Press; 2019 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/24879>
24. Griffin MC, Gilbert RE, Broadfield LH, Easty AE, Trbovich PL, Griffin MC, et al. ReCAP: Comparison of Independent Error Checks for Oral Versus Intravenous Chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2016;12(2):168- 9; e180-187.

25. Arrêté du 30 novembre 2020 relatif à l'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042625566>
26. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins et aux structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients - Légifrance [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033479591>
27. Ministère des solidarités et de la santé, HCL, Hospices civils de Lyon, FORAP, Fédération des Organismes Régionaux et territoriaux pour l'Amélioration des Pratiques en santé, RESHAPE, Research on Healthcare Performance. ENEIS 2019 : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables Graves associés aux Soins dans les Etablissements de Santé [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/eneis\\_3\\_2019\\_.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/eneis_3_2019_.pdf)
28. RCRPCV, Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Iatrogénie médicamenteuse source d'hospitalisation chez l'adulte et l'enfant : incidence, caractérisation et évitabilité : Etude IATROSTRAT [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/05/rapport-IATROSTAT-version-definitive-02-mai-2022.pdf>
29. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768 - 70.
30. Van heusden D, Van Bogaert P. Reporting and Learning Systems for Patient Safety. In: Van Bogaert P, Clarke S, éditeurs. *The Organizational Context of Nursing Practice: Concepts, Evidence, and Interventions for Improvement* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 27 avr 2023]. p. 199- 215. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-71042-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-71042-6_9)
31. Desroches A, Gatecel C. L'analyse préliminaire des risques: un outil adapté aux établissements de soins. *Rev Risques Qual*. 2006;3:141 - 50.
32. HAS, Haute Autorité de Santé. Gestion des risques en équipe [Internet]. [has-santé.fr](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807722/fr/gestion-des-risque-en-equipe). 2017 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807722/fr/gestion-des-risque-en-equipe](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807722/fr/gestion-des-risque-en-equipe)
33. Michel P, Quenon, J, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, De Sarasqueta AM, Domecq S. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. 2005;(298). Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/er398-3.pdf>
34. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023865866>
35. Ministère de la santé, de la famille, et des personnes handicapées. Circulaire DHOS/E2/E4 N°176 relative aux recommandations pour la mise en place d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/circ176.pdf>

36. Article L6113-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006690701/2000-06-22](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690701/2000-06-22)
37. Justine Thérin. Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient en oncologie : réalisation d'une cartographie des risques a priori du circuit des chimiothérapies anticancéreuses parentérales en milieu hospitalier [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03644407>
38. Renet Sophie. Parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux : analyse des risques et intérêts de la mise en œuvre d'un outil d'e-learning. 2014.
39. HAS, Haute Autorité de Santé. Fiche 26. Analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE) [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/fiche26.pdf>
40. ASIPSANTE, Agence des Systèmes d'Information partagés de Santé, Institut National du cancer. Dossier communicant de cancérologie (DCC) et dossier médical personnel (DMP) [Internet]. 2010. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/content/download/98961/1078820/file/INCa\\_ASIPSante\\_Cadre\\_National\\_DCC\\_DMP.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/98961/1078820/file/INCa_ASIPSante_Cadre_National_DCC_DMP.pdf)
41. Weitschies W. Oral anticancer drugs: back to square one. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(4):441 - 2.
42. Deng J, Brar SS, Lesko LJ. To Take or Not to Take With Meals? Unraveling Issues Related to Food Effects Labeling for Oral Antineoplastic Drugs. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(5):455- 64.
43. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm M. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(46):775 - 82.
44. Zaibet S, Vauchier C, Khoudour N, Roulleaux Dugage M, Korb-Savoldelli V, Alexandre J, et al. [Issues of oral targeted therapies in daily clinical practice: 5th edition of the congress of pharmacology of anticancer drugs]. *Bull Cancer (Paris).* 2018;105(11):1102 - 9.
45. Heffner C, Dillaman M, Hill J. Pharmacist-driven medication reconciliation reduces oral oncolytic medication errors during transitions of care. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2020;77(Supplement\_4):S100 - 4.
46. Grudé F, Marhuenda F, Déniel-Lagadec D, Bessard R, Pracht M, Bourgeois H, et al. Prise en charge des patients sous voies orales anticancéreuses au domicile en Bretagne et Pays de la Loire : enquête fin 2016 et cartographie. *Bull Cancer (Paris).* 2019;106(10):847 - 59.
47. ARS, Agence Régionale de Santé. Expérimentation Thérapies Orales en Normandie [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.omedit-normandie.fr/media-files/28826/20210709\\_reunion-ars-normandie.pptx](https://www.omedit-normandie.fr/media-files/28826/20210709_reunion-ars-normandie.pptx)

# Annexe

## Annexe 1 : Anticancéreux per os

Anticancéreux oraux	Classes	Famille
Abemaciclib	Thérapie ciblée	Immunomodulateur : anti-TNF alfa
Abiraterone (Acétate)	Hormonothérapie	Anti-androgènes non stéroïdiens
Acalabrutinib	Thérapie ciblée	Immunomodulateur : anti-TNF alfa
Afatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur ALK et ROS1
Alectinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BCL-2
Alpelisib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BCR-ABL
Altretamine	Chimiothérapie	Alkylant : Ethylène-imines
Anagrelide	Chimiothérapie	Inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase II
Anastrozole	Hormonothérapie	Inhibiteur de l'aromatase
Apalutamide	Hormonothérapie	Anti-androgènes non stéroïdiens
Avapritinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BCR-ABL
Axitinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BCR-ABL
Bexarotène	Chimiothérapie	Autres : Inducteur de différenciation
Bicalutamide	Hormonothérapie	Anti-androgènes non stéroïdiens
Binimetinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BCR-ABL
Bosutinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BRAF V600
Brigatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BRAF V600
Busulfan	Chimiothérapie	Alkylant : Ester sulfonique
Cabozantinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur CDK4/6

Capécitabine	Chimiothérapie	Antagoniste pyrimidique Précurseur du 5 fluorouracile
Capmatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur CDK4/6
Ceritinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur CDK4/6
Chlorambucil	Chimiothérapie	Alkylant : moutarde azotée
Cobimetinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur cMET
Crizotinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de Bcr-abl
Cyclophosphamide	Chimiothérapie	Alkylant : moutarde azotée
Cyprotérone (acétate)	Hormonothérapie	Anti-androgènes progestatifs
Dabrafénib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de BTK
Darolutamide	Hormonothérapie	Inhibiteurs du récepteur aux androgènes
Dasatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de BTK
Enasidenib	Chimiothérapie	Inhibiteur de l'isocitrate deshydrogénase II
Encorafenib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de JAK 1/2
Entrectinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de kinases : RET
Enzalutamide	Hormonothérapie	Anti-androgènes non stéroïdiens
Erdafitinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la tropomyosine kinase
Erlotinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la voie du MAPK/MEK
Estramustine	Chimiothérapie	Alkylant : moutarde azotée
Etoposide	Chimiothérapie	Inhibiteur de topoisomérase II
Évérolimus	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la voie Hedgehog
Exémestane	Hormonothérapie	Inhibiteur de l'aromatase
Fludarabine	Chimiothérapie	Antimétabolite / Antagoniste purique
Géfitinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la voie Hedgehog
Giltéritinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de l'ALK et de ROS1

Hydroxycarbamide	Chimiothérapie	Antimétabolite : inhibition de la synthèse de la ribonucléotide reductase
Ibrutinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur de Pan-FGFR
Idarubicine	Chimiothérapie	Anthracycline : agent intercalant, inhibiteur de topoisomérase II
Idelalisib	Thérapie ciblée	Inhibiteur des PARP
Imatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur BCR-ABL
Ixazomib	Thérapie ciblée	Inhibiteur des PARP
Lapatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur du protéasome
Larotrectinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur EGFR
Lenalidomide	Thérapie ciblée	Inhibiteur EGFR
Lenvatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur EGFR
Letrozole	Hormonothérapie	Inhibiteur de l'aromatase
Lomustine	Chimiothérapie	Alkylant nitrosourée
Lorlatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur EGFR
Megestrol (Acétate)	Hormonothérapie	Progestatif avec effet anti-estrogénique
Melphalan	Chimiothérapie	Alkylant : moutarde azotée
Mercaptopurine	Chimiothérapie	Antimétabolite - analogue des bases puriques
Methotrexate	Chimiothérapie	Antimétabolite – Analogues des folates
Midostaurine	Thérapie ciblée	Inhibiteur FGFR1, FGFR2, FGFR3
Mitotane	Hormonothérapie	Inhibiteur des glucocorticoïdes
Nilotinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur FLT3 et KIT
Nilutamide	Hormonothérapie	Anti-androgènes non stéroïdiens
Nintédanib	Thérapie ciblée	Inhibiteur HER2
Niraparib	Thérapie ciblée	Inhibiteur KIT et PDGFRA
Olaparib	Thérapie ciblée	Inhibiteur KRAS G12C



Osimertinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur MEK 1/2
Palbociclib	Thérapie ciblée	Inhibiteur MEK 1/2
Panobinostat	Chimiothérapie	Inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC)
Pazopanib	Thérapie ciblée	Inhibiteur mTOR
Pemigatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur multi kinases
Pipobroman	Chimiothérapie	Agent alkylant
Pomalidomide	Thérapie ciblée	Inhibiteur multikinase
Ponatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur multi-kinases
Pralsetinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur PARP-1, 2 et 3
Procarbazine	Chimiothérapie	Agent alkylant : triazène
Régorafenib	Thérapie ciblée	Inhibiteur PI3K $\delta$
Ribociclib	Thérapie ciblée	Inhibiteur RAF
Ripretinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur RET
Rucaparib	Thérapie ciblée	Inhibiteur spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3Ka)
Ruxolitinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur TRK, ROS1 et ALK
Sonidegib	Thérapie ciblée	Inhibiteur VEGFR
Sorafenib	Thérapie ciblée	Inhibiteur VEGFR
Sotorasib	Thérapie ciblée	Inhibiteur VEGFR
Sunitinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur VEGFR
Talazoparib	Thérapie ciblée	Inhibiteur VEGFR
Tamoxifène	Hormonothérapie	Anti-estrogène
Témozolomide	Chimiothérapie	Agent alkylant : triazène
Thalidomide	Chimiothérapie	Immunomodulateur
Thioguanine	Chimiothérapie	Antimétabolite - analogue des bases puriques

Topotécan	Chimiothérapie	Inhibiteur de topoisomérase I
Torémifène	Hormonothérapie	Anti-œstrogène
Tramétinib	Thérapie ciblée	Inhibiteur VEGFR2, EGFR, RET
Trétinoïne	Chimiothérapie	Alkylant : Agents différenciateurs
Trifluridine/Tipiracil	Chimiothérapie	Antimétabolite analogue de la thymidine (trifluridine) associé à un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (tipiracil)
Tucatinib	Thérapie ciblée	Inhibiteurs ALK
Vandétanib	Thérapie ciblée	Inhibiteurs ALK
Vemurafénib	Thérapie ciblée	Inhibiteurs ALK
Venetoclax	Thérapie ciblée	Inhibiteurs ALK
Vinorelbine	Chimiothérapie	Vinca-alcaloïde, poison du fuseau
Vismodegib	Thérapie ciblée	Inhibiteurs de la protéine kinase

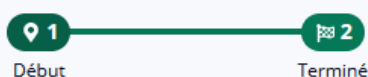
## Identification des risques liés au parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux en ville

Ce questionnaire a été élaboré dans le cadre d'une thèse visant à cartographier les risques du parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux.

Afin d'incrémenter cette cartographie des risques, nous cherchons à recenser les erreurs ou « presque-erreurs » déclarées et/ou constatées dans le parcours de soins, en ville, des patients traités par anti cancéreux oraux.

Ce questionnaire ne concerne pas les effets indésirables imputables aux anti cancéreux oraux.

Temps de remplissage : 5-10 minutes



**Quelle est votre profession ?**

- Infirmier libéral
- Pharmacien, préparateur

**Avez-vous déjà constaté des évènements indésirables chez un patient traité par anti cancéreux oraux (erreurs de prescription, non respect du schéma posologique, ...) ?**

- Oui
- Non

**Combien d'évènements avez-vous déjà déclaré et/ou constaté durant les 5 dernières années ?**

- < 5
- 5-10
- > 10

**Avez-vous déjà déclaré ces évènements (exemple : portail de signalement du ministère, Centre Régional de Pharmacovigilance, UPRAS, ...) ?**

- Oui
- Non

**Quel(s) est (sont) le(s) type(s) d'évènement(s) déclaré(s) et/ou constaté(s) ?**

- Erreur de prescription (prescripteur non habilité, erreur de médicament, erreur de dose, ...)
- Problème de dispensation (défaut d'approvisionnement, erreur d'analyse de l'ordonnance, défaut d'information, ...)
- Erreur d'administration (conservation inappropriée, confusion des doses, observance, ...)
- Erreur de suivi (mauvaise organisation du suivi, déplacement du patient impossible, sous estimation des effets indésirables, soins de support inadaptés, ...)
- Erreur de patient
- Autre

**Pouvez-vous détailler brièvement le(s) évènement(s) déclaré(s) et/ou constaté(s) ?**

**Avez-vous déjà constaté des évènements indésirables chez un patient traité par anti cancéreux oraux (erreurs de prescription, non respect du schéma posologique, ...) ?**

- Oui
- Non

**Selon vous, quelles seraient les sources d'erreurs qui pourraient survenir dans le parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux**

**A quelle(s) étape(s) du parcours de soins des patients traités par anti  
cancéreux oraux rencontrez-vous des difficultés ?**

- A l'initiation du traitement (méconnaissance du diagnostic et/ou du traitement instauré, ...)
- Au cours de la dispensation (pharmacie non prévenue à l'avance de la mise en place d'un traitement par chimiothérapie voie orale, interactions médicamenteuses avec la phytothérapie, ...)
- Pour accompagner le patient dans l'auto administration de son traitement (manque de formation ne permettant pas de créer un lien avec le patient, ...)
- Pour l'application des soins de support (conseils associés, modalités de prises, ...)
- Défaut d'orientation du patient dans le parcours de soins en cas d'effets indésirables (absence de communication avec l'équipe oncologique pour l'orientation du patient, ...)
- Défaut de suivi (non connaissance des données biologiques du patient, ...)
- Lors du renouvellement de la prescription (schéma thérapeutique inconnu, nombre de cures, adaptation posologique, ...)
- Pour récupérer des informations hospitalières manquantes (surface corporelle non renseignée, prescripteur ou pharmacie hospitalière injoignable, ...)
- Autre

**Pouvez-vous détailler brièvement ces difficultés ?**

**Avez-vous mis en place des mesures correctives pour renforcer la  
sécurité des patients traités anti cancéreux oraux ?**

- Oui
- Non

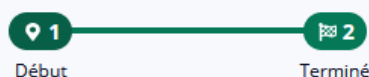
## Identification des risques liés au parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux en établissement de santé

Ce questionnaire a été élaboré dans le cadre d'une thèse visant à cartographier les risques du parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux.

Afin d'incrémenter cette cartographie des risques, nous cherchons à recenser les erreurs ou « presqu'erreurs » déclarées et/ou constatées dans le parcours de soins, en établissement de santé, des patients traités par anti cancéreux oraux.

Ce questionnaire ne concerne pas les effets indésirables imputables aux anti cancéreux oraux.

Temps de remplissage : 5-10 minutes



### Quelle est votre profession ?

- Infirmier
- Pharmacien
- Médecin

### Dans quel type d'établissement exercez-vous ?

- Centre de lutte contre le cancer
- Soins de suite et réadaptation
- Hospitalisation à domicile
- Centre hospitalier universitaire
- Centre hospitalier public
- Hôpital privé
- Autre

**Avez-vous déjà constaté des évènements indésirables survenus dans le parcours de soin des patients traités par anticancéreux oraux ?**

- Oui  
 Non

**Avez-vous déjà déclaré ces évènements (exemple : portail de signalement du ministère, Centre Régional de Pharmacovigilance, UPRAS, ...) ?**

- Oui  
 Non

**Combien d'évènement(s) avez-vous déclaré et/ou constaté au cours des dix dernières années ?**

- < 5  
 5-10  
 > 10

**Quel(s) est (sont) le(s) type(s) d'évènement(s) déclaré(s) et/ou constaté(s) ?**

- Erreur de prescription (prescripteur non habilité, erreur de médicament, erreur de dose, ...)  
 Problème de dispensation (défaut d'approvisionnement, erreur d'analyse de l'ordonnance, défaut d'information, ...)  
 Erreur d'administration (conservation inappropriée, confusion des doses, inobservance, ...)  
 Erreur de suivi (mauvaise organisation du suivi, déplacement du patient impossible, négligence d'effets indésirables)  
 Erreur liée aux soins de support  
 Erreur d'identitovigilance  
 Interactions médicamenteuses (interaction avec des médicaments de phytothérapie, ...)  
 Autre

**Pouvez-vous détailler succinctement le (les) évènement(s) déclaré(s) et/ou constaté(s) ?**

**Selon vous, quelles seraient les sources d'erreurs qui pourraient survenir dans le parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux ?**

**Au sein de votre établissement, à quelle(s) étape(s) du parcours de soins des patients traités par anti cancéreux oraux rencontrez-vous des difficultés ?**

- Prescription (absence de consultation tripartite, ...)
- Entrée d'un patient traité par anti cancéreux oral (gestion du traitement personnel, difficulté d'approvisionnement, non connaissance du médicament par l'équipe de soins, ...)
- Délivrance des médicaments (âge, absence d'information aux patients, ...)
- Administration d'un anti cancéreux voie orale au cours d'une l'hospitalisation (erreur de dosage, schéma posologique non respecté, ...)
- Transmission des informations relatives au patient en ville (absence de messagerie sécurisée, historique, ...)
- Récupération des informations de la ville vers l'hôpital (modification de traitement habituel par un médecin généraliste, ...)
- Suivi (observance du patient, effets indésirables, bilan biologique, ...)
- Autre

**Pouvez-vous détailler brièvement ces problématiques ?**

**Avez-vous mis en place des mesures correctives pour renforcer la sécurité des patients traités par anti cancéreux oraux ?**

- Oui
- Non



**Annexe 4 : Cartographie des risques (Etablissement de santé)**

1	<b>Inclusion dans un protocole</b>	RCP	Absence de discussion du dossier en RCP (Réunion de Concertation Pluri professionnelle)	RCP incomplète / Décision thérapeutique en inadéquation avec les recommandations
2	<b>Inclusion dans un protocole</b>	DCC	Absence de document de référence unique pour le suivi du patient (protocole, fréquence, justifications, etc.)	Lien ville-hôpital inexistant / Incompréhension du patient
3	<b>Consultation médicale et examen clinique</b>	CPP	Absence de consultation de primo-prescription	Mauvaise observance
4	<b>Consultation médicale et examen clinique</b>	PPS	Absence de programme personnalisé de soins (PPS)	Incompréhension du patient de son parcours de soins
5	<b>Consultation médicale et examen clinique</b>	Dossier patient	Absence d'accès au DPI	Données de santé non disponible => PEC inadaptée
6	<b>Consultation médicale et examen clinique</b>	Dossier patient	Accord de soin non tracés	Retard de PEC
7	<b>Consultation médicale et examen clinique</b>	Dossier patient	Compte rendu incomplet ou contenant des informations erronées par rapport à la RCP	PEC inadaptée
8	<b>Prescription</b>	Demande AAC/AAP	Absence de demande d'accord AAC/AAP par le médecin ou accord en attente	Retard de prise en charge
9	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Dose non adaptée à la NFS et à la biologie	Retard ou absence de réévaluation
10	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Prescription hors AMM non justifiée	Evènement indésirable inattendu Balance bénéfique/risque défavorable
11	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Prescription d'un médecin non habilité (médicament sous prescription réservée à certains spécialistes)	Absence de dispensation Absence d'administration
12	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Support de prescription non institutionnel / non standardisé	Absence d'administration ou administrations erronée
13	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Support de prescription non informatisé ou informatisé avec sélection du libellé imprécis ou erroné : nom, forme, dosage, posologie, durée, rythme ou voie d'administration	Administration erronée => inefficacité voire toxicité
14	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Mauvaise lisibilité de la prescription (Prescription manuscrite)	Absence de dispensation Dispensation erronée
15	<b>Prescription</b>	Rédaction prescription	Sélection du mauvais patient sur le LAP	Confusion entre plusieurs patients
16	<b>Prescription</b>	Prescriptions complémentaires	Surveillance non précisée/non prescrite (ex : Test de grossesse, Taux de PNN, NFS, DPD, etc.)	Suivi inadapté => effet secondaire et/ou absence d'effet thérapeutique

17	<b>Prescription</b>	Prescriptions complémentaires	Absence de prescription soins de supports (douleur, diététique, psychologique, ...)	PEC inadaptée => effets secondaire et/ou mauvaise observance
18	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Approvisionnement	Absence de stock à la PUI (hors livret, AAC/AAP, ...)	Retard de prise en charge / Nouveau déplacement du patient à la PUI
19	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Approvisionnement	Rupture laboratoire	Retard de prise en charge / Nouveau déplacement du patient à la PUI
20	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Approvisionnement	Absence de transmission de la prescription	Retard de prise en charge / Nouveau déplacement du patient à la PUI
21	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Analyse pharmaceutique	Absence / difficultés d'accès au dossier patient par le pharmacien (situation clinique, RCP, données biologiques, traitement habituel, ...)	Analyse pharmaceutique non réalisée ou incomplète
22	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Analyse pharmaceutique	Connaissance en cancérologie insuffisante par le pharmacien/préparateur/étudiant	Erreur de dispensation / Défaut d'information au patient
23	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Analyse pharmaceutique	Absence / Erreur d'analyse pharmaceutique	Surdosage / sous dosage / Erreur de médication
24	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Préparation magistrale et/ou hospitalière	Erreurs de préparation (calculs / Dilution / Volume / Pesée / Dosage d'un ou des produits / De matière première / Incompatibilité physico-chimique / Excipients / Conditionnement / Etiquetage)	Surdosage / sous dosage / Erreur de médication
25	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Préparation magistrale et/ou hospitalière	Préparation non faisable	Préparation instable => Inefficacité
26	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Préparation magistrale et/ou hospitalière	Absence de double contrôle	Préparation non conforme => Sous/Surdosage
27	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Préparation magistrale et/ou hospitalière	Etiquetage adapté et lisible pour le stockage et l'administration, avant et après ouverture (humidité, lumière)	Préparation non conforme => Sous/Surdosage
28	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Délivrance	Absence d'information sur l'initiation/renouvellement d'une prescription/ une prescription en attente sur e-saturne, plateforme, PUT	Absence du médicament Retard de prise en charge
29	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Délivrance	Absence d'informations nécessaires au bon usage du médicament et des conseils pharmaceutiques (pour les patients en rétrocession et pour les services de soins)	Défaut d'observance
30	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Délivrance	Traçabilité de la dispensation manquante ou incomplète	Difficultés aux dispensations suivantes
31	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Délivrance	Traçabilité des actes pharmaceutiques : interventions pharmaceutiques, bilan de médication, plan pharmaceutique personnalisé conseils de bon usage, ... manquante ou incomplète	Difficultés aux dispensations suivantes
32	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Délivrance	Substitution princeps/générique ou générique/princeps	Incompréhension du patient => Toxicité / rupture de traitement
33	<b>Dispensation à l'hôpital</b>	Délivrance	Absence de double contrôle	Surdosage / sous dosage / Erreur de médication

34	Dispensation à l'hôpital	Délivrance	Délivrance d'un dosage inadapté ou mauvais traitement ou traitement périmé/retrait de lot	Surdosage / sous dosage / Erreur de médication
35	Dispensation à l'hôpital	Délivrance	Erreur d'identification du patient	PEC inadaptée
36	Dispensation à l'hôpital	Délivrance	Organisation pour la délivrance dans les unités de soins non définie (Urgence ou non ...)	Retard de prise en charge
37	Hospitalisation	Adressage du patient	Mauvaise orientation du patient dans le parcours de soins (Par exemple : effet indésirable important déclaré au MT qui ne l'oriente pas vers son oncologue tout de suite)	Retard de PEC / Aggravation de la situation clinique à l'origine de l'hospitalisation
38	Hospitalisation	Admission du patient à l'hôpital	Absence de conciliation des traitements médicamenteux à l'admission ou de bilan de médication avant analyse de l'ordonnance	Saut de prise / Non-respect du schéma posologique / Sous dosage
39	Hospitalisation	Admission du patient à l'hôpital	Mauvaise connaissance de l'anticancéreux en cas d'hospitalisation aiguë dans des services spécialisés autre que l'oncologie	PEC inadaptée / Sous ou Surdosage / Exposition professionnelle
40	Hospitalisation	PAAM	Non mise en place du dispositif du Patient en Auto Administration de ses Médicaments (PAAM) en hospitalisation lorsque le patient s'administre lui-même son traitement	PEC inadaptée / Sous ou Surdosage
41	Hospitalisation	Stockage	Non-respect des conditions de conservations (date de péremption, chaîne du froid, UV)	Détérioration du principe actif => Inefficacité
42	Hospitalisation	Stockage	Stockage des traitements personnels des patients non sécurisé ou non adapté	Confusion entre les traitements => erreur d'administration / Mésusage / Contamination de l'environnement
43	Hospitalisation	Stockage	Identification des médicaments non réglementaire (découpe des blisters, comprimés non identifiés)	Confusion entre les traitements => erreur d'administration
44	Hospitalisation	Stockage	Anticancéreux per os déconditionnés dans les piluliers	Contamination environnement
45	Hospitalisation	Transport	Absence de gestion des demandes en dehors des heures d'ouverture de la PUI	Retard de prise en charge
46	Hospitalisation	Transport	Mauvaise identification du service receveur / Patient homonyme	Retard de prise en charge
47	Hospitalisation	Transport	Absence de contrôle de la température à la réception de produit thermosensible	Détérioration du principe actif => Inefficacité
48	Hospitalisation	Transport	Absence de transfert du médicament (Hors Livret) d'un service à un autre	Retard de prise en charge
49	Hospitalisation	Administration	Mauvais patient	Saut de prise / Sous dosage et PEC inadaptée du mauvais patient
50	Hospitalisation	Administration	Personnel non habilité / Erreur de sélection de produit (picking)	Sous / Sur dosage / Contamination environnement
51	Hospitalisation	Administration	Défaut de traçabilité de l'administration	Double administration => Surdosage / Impossibilité d'établir un lien de causalité en cas d'EI

52	<b>Hospitalisation</b>	Administration	Défaut de signalement d'un EI	Aggravation de l'EI => Toxicité
53	<b>Hospitalisation</b>	Suivi	Suivi réalisé au cours de l'hospitalisation inapproprié	Défaut d'observance / Toxicité / Inefficacité
54	<b>Hospitalisation</b>	Sortie du patient	Absence de conciliation des traitements médicamenteux à la sortie / de lettre de liaison de sortie	Mauvaise coordination avec les professionnels de ville
55	<b>Hospitalisation</b>	Sortie du patient	Absence d'entretiens pharmaceutiques/infirmier de sortie	Défaut d'observance
56	<b>Hospitalisation</b>	Sortie du patient	Absence de transmission d'informations aux hôpitaux/professionnels libéraux	Mauvaise coordination avec les professionnels d'établissement de santé
57	<b>Suivi</b>	Clinique et biologique	Défaut de programmation des rendez-vous de suivi	Suivi inadaptée => Toxicité / Non observance
58	<b>Suivi</b>	Clinique et biologique	Suivi non adapté aux recommandations	Suivi inadaptée => Toxicité / Non observance
59	<b>Suivi</b>	Clinique et biologique	Défaut de traçabilité du suivi, des EI / PPS	Impossibilité d'établir un lien de causalité en cas de problème
60	<b>Suivi</b>	Information au patient	Défaut de conseil sur le bon usage du médicament / Incapacité du patient à comprendre l'information transmise	Mauvaise observance / Toxicité / Inefficacité
61	<b>Suivi</b>	Observance du traitement	Absence de vérification de l'observance du traitement	Mauvaise observance / Toxicité / Inefficacité
62	<b>Transmission hôpital - ville</b>	Parcours de soins	Messagerie sécurisée	Mauvaise coordination avec les professionnels de ville

**Annexe 5 : Cartographie des risques (Ville)**

1	Lien ville - hôpital	Parcours de soins	Pas d'accès aux PPS et PPAC	PEC inadaptée
2	Lien ville - hôpital	Parcours de soins	Absence d'information sur la conciliation médicamenteuse	Mauvaise coordination avec les professionnels de ville
3	Lien ville - hôpital	Parcours de soins	Pas d'accès au DCC	PEC inadaptée
4	Lien ville - hôpital	Parcours de soins	Manque de transmission des informations relatives aux molécules en AAP/AAC au IPA/MT	PEC inadaptée
5	Dispensation	Accès à l'officine	Pharmacie inhabituelle	Baisse de la qualité de vie
6	Dispensation	Cadre réglementaire/administratif	Documents manquants (exemple accord de soins) ou non valides (droits non mis à jour)	Attente de régularisation des documents avec retard de prise en charge
7	Dispensation	Approvisionnement	Absence d'information transmise à la pharmacie d'officine par l'équipe médicale	Pas d'anticipation de la commande => Retard de prise en charge
8	Dispensation	Approvisionnement	Produit indisponible à la commande	Retard de prise en charge et baisse de la qualité de vie
9	Dispensation	Approvisionnement	Dosage inadéquat (exemple : commande d'un autre dosage pour palier une indisponibilité)	Incompréhension du patient avec risque de mauvaise observance Retard de prise en charge
10	Dispensation	Analyse prescription de l'ensemble des traitements	Pas d'accès aux protocoles	PEC inadaptée
11	Dispensation	Analyse prescription de l'ensemble des traitements	Pas d'accès aux résultats biologiques	PEC inadaptée
12	Dispensation	Analyse prescription de l'ensemble des traitements	Erreurs d'analyse pharmaceutique (médicaments, doses, schéma posologique, durée, interactions médicamenteuses, etc.)	Surdosage/sous dosage
13	Dispensation	Analyse prescription de l'ensemble des traitements	Défaut de formation de l'équipe pharmaceutique sur les anticancéreux	Erreur de délivrance Absence de conseils pharmaceutiques
14	Dispensation	Analyse prescription de l'ensemble des traitements	Défaut de formation de l'équipe pharmaceutique sur les soins de support	Prise en charge inadaptée/incomplète
15	Dispensation	Délivrance des médicaments	Prescription ne respectant par le statut de la molécule	Absence de dispensation Absence d'administration

			(Prescription Initiale Hospitalière, Prescription Hospitalière, etc.)	
16	<b>Dispensation</b>	Délivrance des médicaments	Absence de double contrôle	Erreur médicamenteuse
17	<b>Dispensation</b>	Délivrance des médicaments	Erreurs de délivrance (médicament, erreur de calcul, dosage, conditionnement, etc.)	Surdosage ou Sous dosage ou Inobservance
18	<b>Dispensation</b>	Délivrance des médicaments	Absence de conseils pharmaceutiques	Défaut d'observance/ Toxicité
19	<b>Dispensation</b>	Entretiens pharmaceutiques	Absence de formation adaptée sur la conduite d'entretien	Prise en charge inadéquate
20	<b>Dispensation</b>	Entretiens pharmaceutiques	Entretiens pharmaceutiques irréguliers	Défaut de suivi
21	<b>Dispensation</b>	Entretiens pharmaceutiques	Absence de traçabilité des entretiens	Absence de communication avec l'équipe de prise en charge
22	<b>Suivi</b>	Organisation du suivi	Absence d'outils de suivi / de communication entre les soignants (médecin traitant, équipe oncologique, infirmiers libéraux, etc.)	Suivi inapproprié ou inexistant / Mauvaise coordination entre les professionnels de santé
23	<b>Suivi</b>	Organisation du suivi	Examens de suivi non planifiés	Suivi inapproprié ou inexistant
24	<b>Suivi</b>	Modalités de suivi	Professionnels de santé référents non joignables	Prise en charge inadaptée Prise en charge retardé
25	<b>Suivi</b>	Modalités de suivi	Patient non informé du suivi approprié	Retard de prise en charge et baisse de la qualité de vie
26	<b>Suivi</b>	Modalités de suivi	Professionnels de santé non formés au suivi	Toxicité et/ou prise en charge inadaptée
27	<b>Suivi</b>	Modalités de suivi	Mauvaise orientation du patient	Prise en charge inadaptée
28	<b>Suivi</b>	Modalités de suivi	Défaut traçabilité de suivi	Défaut d'information des professionnels de santé
29	<b>Suivi</b>	Education thérapeutique du patient	Evaluation de la nécessité d'intégrer le patient à un programme d'ETP existant ou à des entretiens patients	Inobservance/Adhésion thérapeutique faible
30	<b>Suivi</b>	Education thérapeutique du patient	Non connaissance par les professionnels de santé de ville des programmes d'ETP existants	Inobservance/Adhésion thérapeutique faible
31	<b>Administration à domicile</b>	Conservation/stockage	Conservation inappropriée	Dégradation du principe actif

32	<b>Administration à domicile</b>	Conservation/stockage	Stockage non sécurisé	Intoxication
33	<b>Administration à domicile</b>	Observance/ Adhésion thérapeutique	Autonomie du patient non prise en compte	Pas d'évaluation de l'observance
34	<b>Administration à domicile</b>	Observance/ Adhésion thérapeutique	Défaut d'information du patient	Mauvaise compréhension du traitement
35	<b>Administration à domicile</b>	Observance/ Adhésion thérapeutique	Défaut d'observance	Oubli de prise/Toxicité
36	<b>Administration à domicile</b>	Environnement	Capacités altérées	Rupture de traitement/Toxicité
37	<b>Administration à domicile</b>	Environnement	Isolement	Rupture de traitement/Toxicité
38	<b>Administration à domicile</b>	Préparation des doses à administrer	Manipulation des anticancéreux	Risque de contamination
39	<b>Administration à domicile</b>	Préparation des doses à administrer	Préparation du traitement par aidant/entourage	Erreur de préparation (schéma posologique non respecté, confusion entre médicaments, erreur de dosage, ...)
40	<b>Administration à domicile</b>	Préparation des doses à administrer	Difficultés de compréhension de la prescription	Erreur de préparation (schéma posologique non respecté, confusion entre médicaments, erreur de dosage, ...)
41	<b>Administration à domicile</b>	Administration proprement dite	Galénique inadaptée	Risque de contamination/inefficacité/toxicité
42	<b>Administration à domicile</b>	Administration proprement dite	Erreurs d'administration (confusion des dosages ou des médicaments, non-respect du schéma posologique, des conditions de prises, etc.)	Inefficacité/toxicité
43	<b>Administration à domicile</b>	Administration proprement dite	Absence de carnet de suivi des prises	Difficulté pour évaluer l'observance
44	<b>Administration à domicile</b>	Traitements associés	Automédication	Inefficacité/toxicité
45	<b>Administration à domicile</b>	Traitements associés	Interactions médicamenteuses	Inefficacité/toxicité
46	<b>Administration à domicile</b>	Traitements associés	Défaut de compréhension des prescriptions de soins de support	Prise en charge inadaptée/retardée

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

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



---

## TITRE

ELABORATION D'UNE CARTOGRAPHIE DES RISQUES AFIN DE SECURISER LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICANCEREUX ORAUX

---

## Résumé

Les anticancéreux oraux sont une famille de médicaments en pleine expansion. En comparaison aux anticancéreux injectables, ces molécules améliorent le confort de vie du patient qui n'a plus besoin de se déplacer à l'hôpital pour l'administration du médicament. Cependant, les patients font face à de nouveaux risques qui n'existaient pas par voie parentérale.

L'objectif de ce travail est d'identifier l'ensemble des risques auxquels les patients traités par anticancéreux oraux peuvent être confrontés afin d'en réaliser une cartographie. Cette cartographie des risques pourra être utilisée comme un outil de sécurisation de la prise en charge de ces patients par les professionnels de santé exerçant à l'hôpital et en ville.

Afin de construire cette cartographie, nous avons envoyé des questionnaires aux professionnels de ville et d'établissement de santé. Une recherche bibliographique ainsi qu'une collecte des événements indésirables graves en lien avec les anticancéreux oraux ont été réalisées. Ces travaux, additionnés à l'étude des résultats des questionnaires, ont permis de construire une cartographie des risques du parcours patient traité par anticancéreux oraux.

La cotation de la criticité de chaque mode de défaillance composant la cartographie doit permettre de hiérarchiser les risques en vue de déployer un plan d'action propre à chaque établissement.

---

## **TITLE**

RISK MAPPING SECURING PATIENT CARE WITHIN ORAL ANTICANCER DRUGS

---

### **Summary**

Oral anticancer drugs are a rapidly growing family of medication. Compared to injectable anticancer drugs, these molecules improve patient comfort: indeed, they don't have to come to the hospital to benefit from medical treatment. However, patients now face new risks that did not exist when cytotoxics were only administered parenterally.

This paper aims to identify all the risks for patients treated with oral anticancer drugs, to map them. This risk mapping can be used as a tool to ensure the patient's safety management operated by health professionals in hospitals and in town.

To build this mapping, we sent questionnaires to professionals in town and to health institutions. A bibliographic search and a collection of serious adverse events related to oral anticancer drugs were carried out. This work, together with the study of the results of the questionnaires, made it possible to construct a risk mapping of the patient pathway treated with oral anticancer drugs.

Through the criticality rating of each failure mode, risk ranking will enable healthcare facilities deploying specific action plans.

---

### **Mots-clés**

Parcours de soins, oncologie, anticancéreux oraux, analyse des risques