



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESE 2019/TOU3/2056

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du
Mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie
Hospitalière

Présentée et soutenue publiquement par :

RUBIRA Léa

Vendredi 6 Septembre 2019

DÉVELOPPEMENT DU LIEN VILLE HÔPITAL PHARMACEUTIQUE DANS LE CADRE DES THÉRAPIES ORALES EN CANCEROLOGIE

Directeur de thèse : LEENHARDT Fanny, Institut du Cancer Montpellier - ICM et Faculté de Pharmacie de Montpellier

JURY :

Président :

Dr THOMAS Fabienne, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole et Faculté de Pharmacie de Toulouse

Assesseurs :

Dr CASTET Audrey, CHU de Montpellier et Université de Montpellier et Faculté de Pharmacie de Montpellier

Dr LEENHARDT Fanny, Institut du Cancer Montpellier - ICM et Faculté de Pharmacie de Montpellier

Dr PADOIN Christophe, CHU de Martinique

Dr PINGUET Frédéric, Institut du Cancer Montpellier - ICM

Dr VINSON Camille, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole

PERSONNEL ENSEIGNANT
De la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
Au 1^{er} Janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIT H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie – Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie – Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUISSAC D (Vice Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie – Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD -LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie- Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Chimie galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie- Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER- VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE- DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE- KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H.	Physiologie
----------------	-------------

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury,

Les remerciements de cette thèse s'adressent tout d'abord à tous les membres du jury,

Madame le Professeur Thomas, merci d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Cela me touche sincèrement que vous ayez accepté de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissante.

Madame le Professeur Castet, merci d'avoir accepté d'intégrer ce jury de thèse. Votre présence dans ce jury est symbolique car vos cours de pharmacie clinique dispensés à la faculté de pharmacie de Montpellier au cours de mes études m'ont donné l'envie de débiter une carrière hospitalière.

Je remercie particulièrement **Madame le Docteur Leenhardt** pour avoir encadré ma thèse ainsi que de m'avoir formée tout au long de ces six mois de stage, et notamment à l'application clinique de la pharmacocinétique. Ce fut un plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés.

Monsieur le Docteur Padoin, ta présence dans ce jury de thèse est essentielle. Tu m'as beaucoup apporté, professionnellement et humainement. Je te remercie pour tous tes conseils. J'ai appris à devenir ambitieuse à tes côtés.

Monsieur le Docteur Pinguet, je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler à vos côtés. Je vous remercie également pour votre implication quotidienne dans les projets en cours et notamment pour votre investissement dans le développement du lien ville hôpital pharmaceutique. Merci pour tout.

Madame le Docteur Vinson, je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury. Votre participation à ce jury de thèse est symbolique puisque vous œuvrez vous aussi pour l'amélioration de la prise en charge des patients sous thérapies orales.

A toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon internat,

Je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai pu côtoyer durant mon internat, qui m'ont permis d'évoluer durant ces quatre ans, et sans qui je ne serais pas devenue ce que je suis.

Un grand merci à **Christophe et Nathalie**, vous qui avez marqué à jamais mes six mois de stage en Martinique. Votre humanité et votre professionnalisme resteront à jamais dans mon esprit.

Je remercie également l'équipe de pharmacotechnie du CHUM : **Arnaud, Marine, Lawrane, Chrystil, Frederic, Yohan, Régine, Hervé**.

Je remercie l'équipe de **Radiopharmacie de Toulouse** pour son accueil et sa gentillesse : **Mathieu T., Mathieu A., Anne Sophie, Marie, Emi, Chloé, Laeti, Beber, Fixou, Nico, Florian.** Vous m'avez permis de découvrir une nouvelle activité pharmaceutique passionnante.

Je remercie **l'équipe pharmaceutique de l'ICM** pour son accueil. Cette expérience humaine m'a énormément enrichie tant personnellement que professionnellement. Je remercie particulièrement la team thérapie orale : **Caro, Fanny, Mr Pinguet** mais également mon ex co-interne de choc : **Céline.**

Je remercie **l'équipe pharmaceutique de Rodez** et plus particulièrement **Aurélié** qui m'a encadrée durant mes six mois de stage. Je remercie également **Virginie** et **Amandine** pour leurs enseignements.

Je remercie **l'équipe pharmaceutique des rétrocessions et essais cliniques de Toulouse** et particulièrement Céline, Camille et Fred ; **l'équipe de Neurologie de Toulouse**, et notamment Pauline et Charlotte. Je remercie **l'équipe de Logipharma.**

A mes amis,

Qui dit Logipharma dit le trio infernal. Merci à **Titi** et à ma **princesse Nini**, mon binôme de l'internat, d'avoir rendu mes quatre années d'internat inoubliables.

Qui dit Toulouse dit mes trois supers copines : **Pti Clo, Sarah et Nini.** A nos conversations (quittées), à nos (mauvais) caractères, à nos week-ends (sportifs), à nous. Je remercie également tous les internes que j'ai pu côtoyer durant mon internat dont **Lilix, Féli(C - - - R), Remi** ... Merci à vous tous pour avoir rendu ces 4 années pleines de surprises. A nos AG et nos déguisements, à nos soirées, à l'internat de Rangueil...

Qui dit Rodez dit la dream team des « Miam Miam ». **Cloclo** (mon petit twix), **Amande, Vinvin** (papa bounty/la Tolance), **Jeanne, Juline, Arnaud**, un grand merci d'avoir croisé mon chemin. Vivement notre petit séjour Corse !!

Je remercie **Manon et Sulli**, pour leur hospitalité et pour notre amitié, précieuse. Ma Manon, ton histoire de vie t'a rendue plus forte et tu es un modèle de vie pour moi.

Merci à mes amies de fac : **Marie, Fanny, Manon, Popo, Caro**... Loin des yeux mais pas loin du cœur. A nos années de fac, et à nos révisions...

Merci au PCDR et notamment à **Cess, Popo, Marie, Julie et Vir.** Merci pour tous ces moments passés ensemble, les fêtes du club, les concours, les stages, notre adolescence...

Merci à toi mon **Nono**, pour cette belle rencontre ainsi que ton soutien et ton aide. Je profite de ces quelques mots pour te redire que la vie est plus belle à tes côtés...

A ma famille,

Maman, Papa, je vous remercie pour votre irréductible soutien et présence. Ce travail et ce que je suis devenue auraient été difficilement réalisables sans vous. Merci d'avoir toujours été présents, tant pour moi que pour Lolo. Merci de nous avoir gâtées comme des princesses et de nous avoir trébuchées jusqu'au bout du monde à vos côtés.

Merci à ma **petite sœur**, plus si petite, d'être à mes côtés depuis 26 ans. Et merci à **Yann**, nouvelle recrue dans la famille.

Je tiens à remercier tous les membres de la **famille Anselmetti/Saldarkan**, et particulièrement ma petite **mamie Nini** ainsi que la **famille Rubira/Soldevilla**.

Merci à ma petite **Tatie Kiki**, et mon **Tonton** pour leur soutien et leur bienveillance.

Merci à **Gaëlle, François, Coco et Hugo** pour avoir rendu mon séjour parisien moins pénible.

Je pense particulièrement à mes deux grands-pères, **Papi José** et **Papi Marcel** ainsi qu'à ma grand-mère **Constantine**, qui continuent de veiller sur nous de là où ils sont...

Mon « **Super Papi** », je te dédis cette thèse. Ta disparition soudaine a bouleversé nos vies, et tu me manques un peu plus chaque jour. J'aurais aimé que tu bénéficies d'un dispositif de lien ville hôpital pour ta prise en charge. Ta fin de vie m'a convaincue du travail restant à effectuer pour améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.



TABLE DES MATIERES

Abréviations	3
PARTIE 1 : Contexte du patient sous thérapie orale :	4
A) Épidémiologie des cancers :	4
1) Épidémiologie mondiale :	4
2) Épidémiologie nationale :	4
3) Épidémiologie régionale :	5
B) L'optimisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales : une priorité nationale de santé publique :	5
1) 1er plan cancer 2003-2007 :	5
2) 2ème plan cancer 2009-2013 :	6
3) 3ème plan cancer 2014-2019 :	6
C) Thérapies orales :	7
1) État des lieux et perspectives :	7
2) Classifications des thérapies orales :	12
a) Cytotoxiques par voie orale :	12
i) Les agents alkylants :	13
ii) Les inhibiteurs de topoisomérases :	13
iii) Les antimétabolites :	14
iv) Les poisons du fuseau :	14
b) Autres antinéoplasiques oraux :	14
i) Les immunomodulateurs :	14
ii) Inhibiteurs de l'histone désacétylase :	15
iii) Inhibiteurs de la protéine Bcl-2 :	15
iv) Inhibiteurs de la voie Hedgehog :	15
c) Thérapies ciblées :	17
i) Voies de développement du cancer :	18
ii) Les inhibiteurs de kinases (IK) :	20
iii) Cibles thérapeutiques des thérapies orales :	24
3) Avantages des thérapies orales :	30
a) Qualité de vie :	30
b) Le patient acteur :	30
c) Chronicisation :	31
d) Innovations thérapeutiques :	31
e) Médecine personnalisée :	33
f) Éradication des complications liées à l'abord veineux :	34
g) Virage ambulatoire :	34
4) Inconvénients des thérapies orales :	34
a) Observance médicamenteuse :	35
b) Manipulation :	38
c) Gestion des toxicités en ambulatoire :	38
d) Interactions médicamenteuses :	39
e) Dépenses liées aux thérapies orales :	40
5) Parcours du patient sous thérapie orale :	41
a) Virage ambulatoire et chronicisation :	41
b) Rôle du pharmacien :	43
c) Organisations pharmaceutiques améliorant le parcours de soin des patients sous thérapies orales :	46
i) En milieu hospitalier :	46
ii) En milieu ambulatoire :	52

PARTIE 2 : Développement du lien ville hôpital pharmaceutique appliqué aux thérapies orales : Exemple de l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) :	55
A) Mise en place des consultations pharmaceutiques au sein de l'ICM :	55
1) Préambule de la mise en place des consultations pharmaceutiques :	55
2) Chronologie de la mise en place des consultations pharmaceutiques au sein de l'ICM :	56
3) Consultations pharmaceutiques oncologiques au sein de l'ICM :	57
4) Bilan d'activité des consultations pharmaceutiques oncologiques de 2018 à l'ICM :	61
B) Perspectives des consultations pharmaceutiques : identification du besoin de coordination ville/hôpital :	62
C) Méthodologie de travail :	65
1) Élaboration d'un groupe de travail :	65
2) Mode de fonctionnement du groupe de travail :	65
D) Développement d'outils dans le cadre de la collaboration ville hôpital :	66
1) Fiche d'information de mise sous traitement :	66
2) Fiche « ALLER », transmission des informations depuis l'hôpital vers la ville :	67
a) Identitovigilance :	67
b) Informations relatives à la thérapie orale :	68
c) Informations relatives au patient :	68
d) Identifications des interlocuteurs :	68
3) Fiche « RETOUR », transmission des informations depuis la pharmacie de ville vers l'hôpital :	69
a) Observance médicamenteuse :	69
b) Tolérance de la thérapie orale :	70
c) Interactions médicamenteuses :	71
d) Difficultés du patient :	71
4) Enquête d'évaluation des pratiques :	72
5) Messagerie sécurisée :	72
E) Analyse des résultats et retours d'expériences :	73
1) Analyse des métriques :	73
a) Analyse des résultats de l'enquête d'évaluation des pratiques :	74
b) Phase de déploiement d'envoi des outils :	78
c) Suivis officinaux :	79
c) Flux de communication sécurisé :	83
F) Perspectives :	83
G) Conclusion :	85
Annexes	88-110
Bibliographie	111

Abréviations :

3C	Centre de Coordination en Cancérologie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASIP	Agence Française de la Santé Numérique
BMO	Bilan Médicamenteux Optimisé
BRCA	BReast CAncer
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique des Libertés
CPO	Consultation Pharmaceutique Oncologique
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4
DCC	Dossier Communicant en Cancérologie
DDI	Drug Drug Interaction
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins
DMP	Dossier Medical Partagé
DSSIS	Délégation à la Stratégie des Systèmes d'Information de Santé
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FNPEIS	Fonds National de Prévention, d'Education et d'Information Sanitaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor
IDEC	infirmiers diplômés d'État de coordination
INCA	Institut National du Cancer
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
IR	Insulin Receptor
IV	Intraveineux
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NGFR	Neuron Growth Factor Receptor
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD1	Programmed cell Death 1
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PMI ou PIM	Prescription Médicamenteuse Inappropriée
PPAC	Programme Personnalisé de suivi et de surveillance dit de l'Après Cancer
PPS	Plan Personnalisé de Soins
QV	Qualité de Vie
Raf	Rapamycin Activated Fibrosarcoma
RCP	Résumé des Caractéristiques Produits
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SROS	Schéma Régional d'Offre de Soins
SRP	Schéma Régional de Prévention
TC	Thérapies Complémentaires
TNFa	Tumor Necrosis Factor a
VEGFR	Vascular Epidermal Growth Factor Receptor

PARTIE 1 : Contexte du patient sous thérapie orale :

A) Épidémiologie des cancers :

1) Épidémiologie mondiale :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde, avec 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur six dans le monde est dû au cancer. Soixante-dix pourcents des décès surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Environ un tiers des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires que sont : un indice de masse corporelle élevé, la faible consommation de fruits et de légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. [1]

2) Épidémiologie nationale :

En France, le nombre de personnes vivantes et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3.8 millions, dont 1 844 277 cas chez l'homme et 1 991 651 cas chez la femme. Ce chiffre est en hausse consécutivement à l'augmentation du nombre de nouveaux cas et à l'amélioration de la survie. [2]

Le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 399 500 dont 214 000 chez l'homme et 185 500 chez la femme pour l'année 2017. Cette incidence est en cours de stabilisation depuis 1980. [3]

Le nombre de décès est estimé à 150 041 dont 84 041 chez l'homme et 66 000 chez la femme pour l'année 2017. Le nombre de décès imputable aux cancers est en diminution depuis 1980.

Chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, du poumon et du colon-rectum. En terme de mortalité, le cancer du poumon occupe le premier rang, devant les cancers du côlon-rectum et de la prostate.

Chez la femme, les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon restent les plus fréquents. Le cancer du sein est en tête pour le nombre de décès par cancer, mais il est suivi de près par le cancer du poumon, devant le cancer du côlon-rectum. [4]

3) Épidémiologie régionale :

En Occitanie, il existe une légère sous-incidence des cancers par rapport à la France autant chez l'homme que chez la femme. Cependant, de lourdes inégalités entre les départements subsistent.

On estime le nombre de nouveaux cas annuels diagnostiqués sur la période 2007-2016 dans la région à 18 664 chez l'homme et 14 823 chez la femme.

Comme constaté pour l'incidence, il existe également une légère sous-mortalité des cancers en Occitanie. En moyenne, le nombre annuel de décès dans la région « tous cancers » est estimé à 8 232 chez l'homme et à 5 933 chez la femme sur la période 2007-2014. Ce phénomène s'explique par une prévalence de cancers ayant une localisation de mauvais pronostic plus faible ainsi qu'une prise en charge plus efficace d'après le rapport établi par Santé Publique France en 2016-2017. [5] [6]

B) L'optimisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales : une priorité nationale de santé publique :

Compte tenu de son incidence croissante et de sa gravité, le cancer a été déclaré axe prioritaire national en 2003 par le président de la République de l'époque, Jacques Chirac. Des efforts en termes de recherche, de prévention, de dépistage, de soins et d'accompagnement étaient à mettre en œuvre pour lutter efficacement contre cette maladie. Le premier plan cancer a constitué le premier plan stratégique de lutte contre le cancer. Il a été suivi par deux autres plans cancer dont le dernier est toujours en cours.

1) 1er plan cancer 2003-2007 :

Le premier plan cancer établi pour les années 2003 à 2007 a été ouvert le 14 Juillet 2002 à l'initiative de l'ancien président de la République Jacques Chirac en collaboration avec l'ancien ministre de la santé Jean François Mattei et l'ancienne ministre chargée de la recherche et des nouvelles technologies Claudie Haigneré.

Ce premier plan cancer s'articulait en 70 mesures, regroupées dans six chapitres prioritaires : la prévention, le dépistage, le soin, l'accompagnement, l'enseignement, la formation des professionnels médicaux et paramédicaux, et la recherche dans un but unique : « vaincre la maladie et se battre pour la vie ». [7]

Le premier plan cancer a formalisé toutes les étapes du parcours de soin du patient actuel : la tenue d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), la synthèse du parcours de soin du patient dans le Programme Personnalisé de soin (PPS), l'amélioration du dispositif

d'annonce avec la réalisation d'une consultation infirmière dédiée, l'identification de centres de coordination en cancérologie (3C) et la mise en place du Dossier Communicant en Cancérologie (DCC). Ces étapes du parcours de soin du patient ont été mises en œuvre par la circulaire DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins) du 22 Février 2005. [8]

Le premier plan cancer a aussi permis la création de l'Institut National du Cancer (INCA), identifié comme un centre d'expertise, de ressources et de coordination de l'ensemble des intervenants de la lutte contre le cancer.

Le 3ème chapitre concernant les soins a introduit la notion de coordination des soins entre la ville et l'hôpital autour du patient, au vu du virage ambulatoire annoncé.

2) 2ème plan cancer 2009-2013 :

Le deuxième plan cancer a été établi pour les années 2009-2013. Il a consolidé et adapté un certain nombre de mesures du premier plan cancer dans le but de les mettre en œuvre.

Son élaboration a été pilotée par le ministère de la santé et des sports en association avec le ministère de la recherche et de l'enseignement supérieur et le ministère du travail. Sa préparation a été assurée par différents organismes (la Direction Générale de la Santé, la Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, l'INCA...).

Cinq grands axes composent ce deuxième plan cancer : la recherche et l'innovation, l'observation, la prévention et le dépistage, les soins et un meilleur accompagnement dans la vie pendant et après le cancer. Ces axes mettent en œuvre 30 mesures et 118 actions.

L'axe concernant les soins en cancérologie avec la mesure 18 remet une seconde fois l'accent sur la coordination ville hôpital. Cette mesure vise à coordonner les parcours de soins des malades pendant la phase active du traitement grâce à des coordonnateurs de soins. Elle veut aussi conforter la place du médecin traitant dans le parcours de soins des patients en cancérologie et systématiser le partage des données médicales entre professionnels de santé pour une meilleure optimisation et continuité de prise en charge globale. [9]

3) 3ème plan cancer 2014-2019 :

Le troisième plan cancer établi pour les années 2014-2019 s'inscrit dans la lignée des deux précédents. Il a été rédigé par Marisol Touraine, ancienne ministre des Affaires sociales et de la Santé, et Geneviève Fioraso, ancienne ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

Ce nouveau plan cancer a été rédigé dans un contexte complexe : fortes inégalités sociales, accélération des progrès médicaux, nécessité de majorer la prévention, implication des patients dans les choix de santé qui les concernent et contraintes financières fortes.

L'objectif 3 définit le besoin d'adapter l'organisation des soins du patient sous chimiothérapie orale par l'amélioration de la coordination lien ville hôpital, la réalisation de consultations pluridisciplinaires de primo-prescription et de suivi et de programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP). Le financement de ces organisations était en réflexion au moment de la rédaction de ce troisième plan cancer.

L'objectif 4 introduit la création du métier d'infirmier clinicien avec la perspective du nouveau diplôme : infirmier de pratiques avancées.

L'objectif 7 définit le patient atteint d'un cancer comme acteur de sa maladie et de sa prise en charge. Des informations accessibles et adaptées doivent être communiquées au malade et à ses proches pour leur permettre d'être associés aux décisions thérapeutiques, l'adhésion à un programme d'ETP offrant la possibilité au malade de s'autonomiser et de devenir expert de sa pathologie. [10]

C) Thérapies orales :

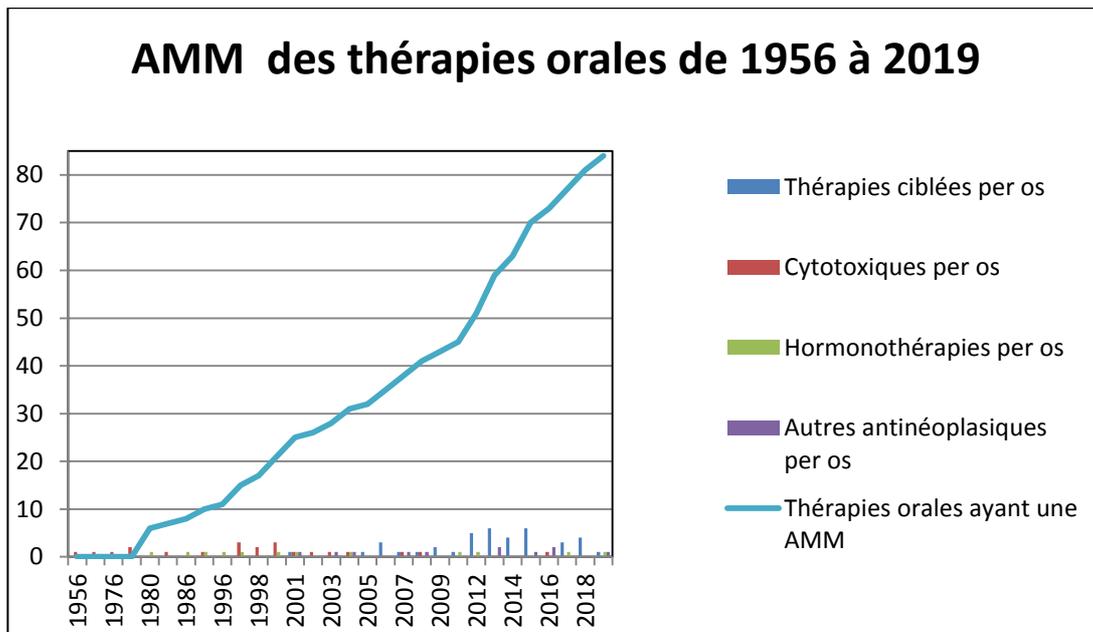
1) État des lieux et perspectives :

En 2017, 324 465 patients atteints d'un cancer ont été traités par chimiothérapies en France [11]. Cette activité, toujours en constante augmentation, est en mutation du fait du développement de nouveaux anticancéreux, notamment par voie orale.

Depuis les années 2000, les thérapeutiques anticancéreuses par voie orale, représentées par les thérapies ciblées, les cytotoxiques et les hormonothérapies, sont de plus en plus développées.

D'ici 2020, les thérapies orales pourraient représenter 50% des traitements disponibles en cancérologie et les chimiothérapies intraveineuses devraient diminuer de 25%. [10]

Le graphique ci-dessous illustre le nombre important d'autorisations de mises sur le marché (AMM) octroyées pour les thérapies orales anticancéreuses depuis ces 20 dernières années. Le développement de ces molécules tend à s'accélérer depuis quelques années. Sur 81 molécules anticancéreuses *per os* disposant d'une AMM fin 2018, près de la moitié d'entre elles ont été obtenues en moins de 10 ans. [12]

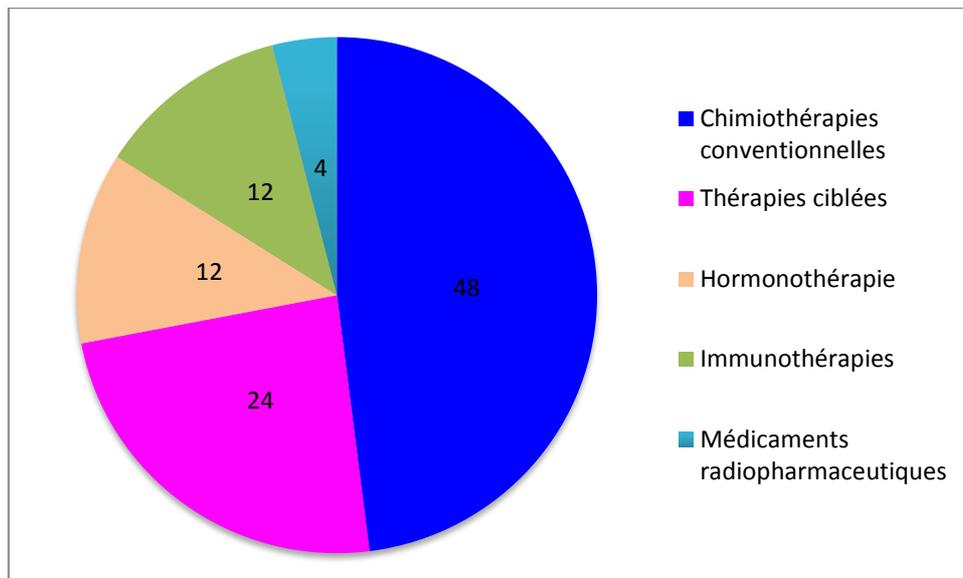


Graphique 1 : Évolution des autorisations de mise sur le marché des thérapies orales [11]

Le prévisionnel de l'Institut National du Cancer (INCA) s'explique notamment par l'avènement de la médecine de précision en oncologie rendue possible grâce aux thérapies ciblées. Entre 2012 et 2015, 60% des AMM initiales octroyées dans le domaine de la cancérologie sont des thérapies ciblées. [13]

En effet, les progrès majeurs de la génomique dans le cancer et la meilleure compréhension de la carcinogénèse ont permis leur développement. Par ailleurs, leur efficacité thérapeutique démontrée dans le traitement de plusieurs tumeurs liquides et solides leur ont permis de remonter dans les stratégies thérapeutiques, devenant parfois des traitements de première intention. [14] [15] [16] [17]

Ces nouvelles thérapeutiques ciblées (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de kinases) représentaient déjà 24% de l'arsenal thérapeutique en cancérologie (toutes voies d'administrations confondues) en 2015.



Graphique 2 : Part des thérapies ciblées dans l'arsenal des chimiothérapies en 2015 (en %) [13]

Fin 2015, 20 mécanismes distincts étaient bloqués par une ou plusieurs thérapies ciblées autorisées. Le potentiel de développement de ces thérapeutiques ne semble qu'au commencement, puisque l'on comptabilise à plus de 1500 les anomalies génétiques identifiées pour l'ensemble des cancers. [13]

Les traitements anticancéreux oraux ont modifié le parcours de soins du patient en oncologie au profit d'une prise en charge ambulatoire. L'implication des acteurs de premiers recours (pharmaciens officinaux, médecins généralistes) et la coordination pluri-professionnelle sont des conditions nécessaires afin de garantir une prise en charge continue et sécurisée.

Une réorganisation de notre système de santé s'impose pour mieux coordonner et sécuriser le parcours de soins des patients et l'utilisation de ces thérapies orales anticancéreuses. [18]

Le tableau ci-dessous liste l'ensemble des thérapies orales anticancéreuses disponibles sur le marché en 2019, hors essais cliniques.

Inhibiteurs de Protéines Kinases (IK)

DCI	Nom commercial	AMM
ABEMACICLIB	Verzenios	2018
AFATINIB	Giotrif	2013
ALECTINIB	Alecensa	2018
AXITINIB	Inlyta	2012
BINIMETINIB	Mektovi	2019 (UE)
BOSUTINIB	Bosulif	2013
BRIGATINIB	Alunbrig	2018
CABOZANTINIB	Cabometyx	2017
CERITINIB	Zykadia	2015
COBIMETINIB	Cotellic	2015
CRIZOTINIB	Xalkori	2012
DABRAFENIB	Tafinlar	2013
DASATINIB	Sprycel	2006
ENCORAFENIB	Braftovi	2019 (UE)
ERLOTINIB	Tarceva	2005
EVEROLIMUS	Afinitor	2009
GEFITINIB	Iressa	2009
IBRUTINIB	Imbruvica	2014
IDELALISIB	Zydelig	2014
IMATINIB	Glivec	2001
LAPATINIB	Tyverb	2008
LENVATINIB	Lenvima	2015
LORLATINIB	Lorviqua	2019
MIDOSTAURINE	Rydapt	2017
NILOTINIB	Tasigna	2007
NINTEDANIB	Ofev	2014
NIRAPARIB	Zejula	2017
OSIMERTINIB	Tagrisso	2015
PALBOCICLIB	Palbociclib	2015
PAZOPANIB	Votrient	2010
PONATINIB	Iclusig	2013
REGORAFENIB	Stivarga	2013
RIBOCICLIB	Kisqali	2018
RUXOLITINIB	Jakavi	2012
SORAFENIB	Nexavar	2006
SUNITINIB	Sutent	2006
TRAMETINIB	Mekinist	2014
VANDETANIB	Caprelsa	2012
VEMURAFENIB	Zelboraf	2012

Cytotoxiques		
DCI	Nom commercial	AMM
ANAGRELIDE	Xagrid	2004
ALTRETAMINE	Hexastat	1979
BUSULFAN	Myleran	1997
CAPECITABINE	Xeloda	2001
CHLORAMBUCIL	Chloraminophène	1956
CYCLOPHOSPHAMIDE	Endoxan	1960
ESTRAMUSTINE	Estracyt	1979
ETOPOSIDE	Celltop	2003
FLUDARABINE	Fludara	2002
HYDROXYCARBAMIDE	Hydrea	2007
IDARUBICINE	Zavedos	1998
LOMUSTINE	Belustine	1997
MELPHALAN	Alkéran	1998
MERCAPTOPYRINE	Purinethol	1999
METHOTREXATE	Methotrexate bellon	1997
PIPOBROMAN	Vercyte	1983
PROCARBAZINE	Natulan	1995
TEMOZOLOMIDE	Temodal	1999
TIOGUANINE	Lanvis	1999
TOPOTECAN	Hycamtin	2008
TRIFLURIDINE / TIPIRACIL	Lonsurf	2016
VINORELBINE	Navelbine	2001
Immunomodulateurs		
DCI	Nom commercial	AMM
LENALIDOMIDE	Revlimid	2007
THALIDOMIDE	Thalidomide	2008
POMALIDOMIDE	Imnovid	2013
Autres antinéoplasiques		
DCI	Nom commercial	AMM
BEXAROTENE	Targretin	2001
IXAZOMIB	Ninlaro	2016
MITOTANE	Lysodren	2004
OLAPARIB	Lynparza	2019
PANOBINOSTAT	Farydak	2015
SONIDEGIB	Odomzo	2015
TRETINOINE	Vesanoid	2003
VENETOCLAX	Venclyxto	2016

VISMODEGIB	Erivedge	2013
Hormonothérapies		
DCI	Nom commercial	AMM
ABIRATERONE	Zytiga	2012
ANASTROZOLE	Arimidex	1996
APALUTAMIDE	Erleada	2019
BICALUTAMIDE	Casodex	1995
CYPROTERONE	Androcur	1980
ENZALUTAMIDE	Xtandi	2017
EXEMESTANE	Aromasine	1999
FLUTAMIDE	Eulexine	2004
LETROZOLE	Femara	1997
NILUTIMIDE	Anandron	1986
TAMOXIFENE	Nolvadex	1976
TOREMIFENE	Fareston	2010

Tableau 1 : Liste des thérapies orales anticancéreuses *per os* disponibles sur le marché, mise à jour en Juin 2019 [19]

2) Classifications des thérapies orales :

Les thérapies orales sont composées de trois classes thérapeutiques différentes :

- Les cytotoxiques et autres antinéoplasiques *per os*
- Les thérapies ciblées *per os*
- Les hormonothérapies *per os*

Le déploiement du lien ville hôpital pharmaceutique initié par l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) ne concerne actuellement que les cytotoxiques et les thérapies ciblées *per os*. La classe des hormonothérapies ne sera pas développée dans le cadre de cette thèse.

a) Cytotoxiques par voie orale :

Les chimiothérapies dites conventionnelles sont des molécules cytotoxiques ayant pour activité pharmacologique d'interférer avec la biosynthèse de molécules (ADN, ARN, protéines), d'inhiber la prolifération cellulaire, ou d'entraîner une mort cellulaire (apoptose). Principalement administrées en voie intraveineuse, de plus en plus de chimiothérapies se sont développées en voie orale.

Ces agents anticancéreux sont classés selon leur mode d'action :

i) Les agents alkylants :

Ils agissent directement au niveau de l'ADN en créant des liaisons covalentes avec des groupements électronégatifs des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, par des groupements alkyles très nucléophiles. Ils bloquent ainsi la réplication de l'ADN et la séparation des brins nécessaires à la transcription de celle-ci, ce qui conduit à une mort cellulaire.

Les alkylants sont classés en fonction de leurs structures chimiques :

- Les moutardes azotées :

Ce sous-groupe comprend le Cyclophosphamide (Endoxan[®]), le Chlorambucil (Chloraminophene[®]) et le Melphalan (Alkeran[®]).

- Les dérivés du platine :

Aucune molécule n'est actuellement disponible par voie orale.

- Les nitroso-urées :

Elles nécessitent d'être catabolisées au niveau hépatique pour être actives pour former un ion carbonium fortement électrophile, qui attaque les bases de l'ADN. Les nitroso-urées sont constituées de la Lomustine (Belustine[®]) et l'Estramustine (Estracyt[®]).

- Les autres alkylants:

Ce sous-groupe comprend l'Altrétamine (Hexastat[®]), la Procarbazine (Natulan[®]), le Témazolomide (Temodal[®]) et le Busulfan (Myleran[®]).

ii) Les inhibiteurs de topoisomérases :

Les topoisomérases sont des enzymes impliquées dans la régulation du degré de super-enroulement de l'ADN. Cette régulation est essentielle dans les processus de transcription et de réplication. On distingue :

- Les topoisomérases de type 1 :

Elles réduisent le degré de super-enroulement en créant des cassures monobrins, pour les relier ensuite. L'inhibiteur de ces topoisomérases 1 disponible par voie orale, appartenant à la famille des camptothécines est le Topotécan (Hycamtin[®]).

- Les topoisomérases de type 2 :

Elles créent des cassures bicaténares. ; parmi les inhibiteurs de ces topoisomérases de type 2 utilisés en chimiothérapie orale : l'Idarubicine (Zavedos[®]) appartenant à la famille des anthracyclines et l'Etoposide (Celltop[®]) de la famille des epipodophyllotoxines.

iii) Les antimétabolites :

Ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. Ils interfèrent dans la synthèse de l'ADN en inhibant des enzymes clés de celle-ci ou en s'incorporant au sein de l'ADN, entraînant ainsi des ruptures ou des arrêts prématurés de synthèse. Ils ne sont actifs que sur les cellules en phase S.

- Les antagonistes puriques :

Ils sont constitués de la Fludarabine (Fludara®) et la 6 Mercaptopurine (Purinethol®)

- Les antagonistes pyrimidiques :

Ils sont constitués du 5 Fluorouracile (UFT®) et de la Capécitabine (Xeloda®).

- Les antifoliques :

L'anti folate est le Méthotrexate (Methotrexate bellon®)

- Autres :

L'Hydroxycarbamide (Hydrea®)

iv) Les poisons du fuseau :

Plusieurs anticancéreux, appelés poisons du fuseau interfèrent avec la mitose avec des mécanismes d'action différents.

Les alcaloïdes de la pervenche bloquent la mitose et sont des « antimitotiques » vrais. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose.

Les taxanes empêchent la dépolymérisation de la tubuline cytoplasmique. Les microtubules sont rigidifiés et polymérisés, aboutissant à la mort de la cellule en phase de mitose.

Seuls les inhibiteurs de la polymérisation sont actuellement disponibles par voie orale avec la Vinorelbine (Navelbine®), de la famille des vinca-alcaloïdes.

b) Autres antinéoplasiques oraux :

i) Les immunomodulateurs :

Ils sont constitués du Thalidomide (Thalidomide®), du Lénalidomide (Revlimid®) et du Pomalidomide (Imnovid®).

Le Thalidomide et le Lénalidomide sont des molécules immunomodulatrices, anti-inflammatoires (diminution des sécrétions de TNF α et d'interleukines 6,1 et 12) et ayant des propriétés anti-angiogéniques par inhibition des signaux dépendant du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et du FGF (Fibroblast Growth Factor). Le lénalidomide induit par

ailleurs la prolifération des lymphocytes T, la production d'interleukine 2 et d'interféron γ et augmente l'activité cytotoxique des cellules NK.

ii) Inhibiteurs de l'histone désacétylase :

Les histone-désacétylases (HDAC) sont des enzymes clés de la régulation épigénétique. Elles catalysent l'élimination des groupements acétyle des résidus de lysine des histones. Les HDAC ont un rôle dans la transduction du signal et interviennent dans de nombreux processus cellulaires tels que la progression du cycle cellulaire, l'apoptose, la dégradation des protéines, l'angiogenèse, l'invasion et la motilité cellulaire. [20]

Les inhibiteurs des HDAC entraînent une augmentation des acétylations des histones, responsable de l'arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose de cellules transformées. Ces molécules sont prometteuses en onco-hématologie. [21]

Le Panobinostat (Farydak[®]) est un inhibiteur des HDAC *per os*.

iii) Inhibiteurs de la protéine Bcl-2 :

La protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) est surexprimée dans un grand nombre de cancers solides et liquides, dont les leucémies et les lymphomes. [23] [24]

Bcl-2 peut être phosphorylée au niveau de différents résidus. Ces phosphorylations ont pour conséquence une surexpression de cette protéine, qui agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie.

Un inhibiteur sélectif de Bcl-2, le Vénétoclax (Venclyxto[®]), a été développé pour le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).

iv) Inhibiteurs de la voie Hedgehog :

Le mécanisme de signalisation de la voie Hedgehog, à travers la protéine transmembranaire SMO (Smoothened), entraîne l'activation des facteurs de transcription GLI (Glioma Associated Oncogene) qui migrent dans le noyau et induisent la transcription des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le Vismodegib (Erivedge[®]) et le Sonidegib (Odomzo[®]) sont deux inhibiteurs de cette voie qui se lient à la protéine SMO et l'inhibent, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog.

Le tableau ci-dessous reprend les molécules de cytotoxiques et autres antinéoplasiques indiqués en onco-hématologie.

DCI	Nom commercial	Cibles	Indications
ALTRETAMINE	Hexastat	Alkylant	Ovaire, poumon
BEXAROTENE	Targretin	Agents différenciateurs	Lymphome cutané T
BUSULFAN	Myleran	Alkylant	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)
CAPECITABINE	Xeloda	Antimétabolites	Colon, colorectal, gastrique, sein
CHLORAMBUCIL	Chloraminophene	Alkylant	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), lymphomes
CYCLOPHOSPHAMIDE	Endoxan	Alkylant	Sein, ovaires, poumon, vessie, testicules, sarcomes, neuroblastomes, lymphomes
ESTRAMUSTINE	Estracyt	Alkylant	Prostate
ETOPOSIDE	Celltop	Inhibiteur topoisomérase	Testicule, poumon, lymphomes, Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), ovaires
FLUDARABINE	Fludara	Antimétabolites	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)
HYDROXYCARBAMIDE	Hydrea	Antimétabolites	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)
IDARUBICINE	Zavedos	Inhibiteur topoisomérase	Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)
IDELALISIB	Zydelig	Autre	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)
IXAZOMIB	Ninlaro	Inhibiteur protéasome	Myélome Multiple (MM)
LENALIDOMIDE	Revlimid	Immunomodulateur	Myélome Multiple (MM)
LOMUSTINE	Belustine	Alkylant	Cerveau, poumon, lymphomes, MM, mélanomes
MELPHALAN	Alkéran	Alkylant	MM, ovaires, sein
MERCAPTOPURINE	Purinethol	Antimétabolites	Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)
METHOTREXATE	Methotrexate bellon	Antimétabolites	Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)
MITOTANE	Lysodren	Inconnu	Corticosurrénales
MITOTANE	Lysodren	Autre cytotoxique	Carcinome corticosurrénalien
OLAPARIB	Lynparza	Inhibiteur PARP	Ovaires, trompes

PANOBINOSTAT	Farydak	Inhibiteur histone désacétylase	Myélome Multiple (MM)
POMALIDOMIDE	Imnovid	Immunomodulateur	Myélome Multiple (MM)
PROCARBAZINE	Natulan	Alkylant	Lymphome, cerveau, poumon
SONIDEGIB	Odomzo	Voie Hedgehog	Cutanée
TEMOZOLOMIDE	Temodal	Alkylant	Glioblastome
THALIDOMIDE	Thalidomide	Immunomodulateur	Myélome Multiple (MM)
TIOGUANINE	Lanvis	Antimétabolites	Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)
TOPOTECAN	Hycamtin	Inhibiteur topoisomérase	Poumon
TRETINOINE	Vesanoid	Agents différenciateurs	Leucémie Aiguë Promyélocytaire (LAP)
TRIFLURIDINE / TIPIRACIL	Lonsurf	Analogue nucléosidique et inhibiteur tyminidyl phosphorylase	Colorectal
VENETOCLAX	Venclyxto	Inhibiteurs protéines BCL-2	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)
VINORELBINE	Navelbine	Poison du fuseau	Poumon, sein
VISMODEGIB	Erivedge	Inhibiteur voie Hedgehog	Cutanée

Tableau 2 : Liste des cytotoxiques et autres antinéoplasiques oraux ayant une AMM [19]

Bien qu'elles interagissent avec des macromolécules ou des enzymes identifiées, les chimiothérapies conventionnelles agissent sans discrimination sur les cellules à division rapide des tissus normaux ou tumoraux. Cette absence de spécificité est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent considérablement l'usage de la chimiothérapie, et contraint très souvent les thérapeutes à limiter les doses administrées.

L'aire de la médecine de précision a profité au développement des thérapies ciblées en oncologie : le bon traitement ciblé, pour le bon patient. [25]

c) Thérapies ciblées :

Le terme de « thérapie ciblée » désigne des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques, préalablement identifiées à partir de biopsie tissulaire ou liquide du patient et d'une analyse des altérations génétiques somatiques ou constitutionnelles. Ces cibles moléculaires sont principalement situées sur les cellules tumorales, mais également sur les cellules endothéliales vasculaires formant les néovaisseaux irriguant les tumeurs. L'utilisation des thérapies ciblées peut être guidée, dans la mesure du possible, par les

caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient. Des biomarqueurs peuvent alors être associés à ces thérapeutiques.

Ces thérapies vont ainsi cibler la mutation à l'origine de la cancérogénèse (mutation oncogénique). Ces molécules ciblant aussi bien des récepteurs, des gènes ou des protéines ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales par rapport aux chimiothérapies conventionnelles. Cette propriété leur permet d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent, une moindre toxicité.

Les thérapies ciblées sont proposées seules ou en association à la chimiothérapie conventionnelle ou la radiothérapie permettant d'obtenir une action additive, voire synergique, des deux modes de traitement.

i) Voies de développement du cancer :

Selon les auteurs de l'article « hallmarks of cancer », D. Hanahan et RA. Weinberg, les cancers acquièrent six capacités distinctives que sont l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance, la capacité à éviter l'apoptose, la capacité de se répliquer indéfiniment, l'induction de l'angiogenèse et la capacité à former des métastases. [26]

En 2011, D. Hanahan et RA. Weinberg ont mis en évidence deux nouvelles capacités distinctives émergentes des cellules tumorales que sont la dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire et leur capacité à éviter une destruction par le système immunitaire. [27]

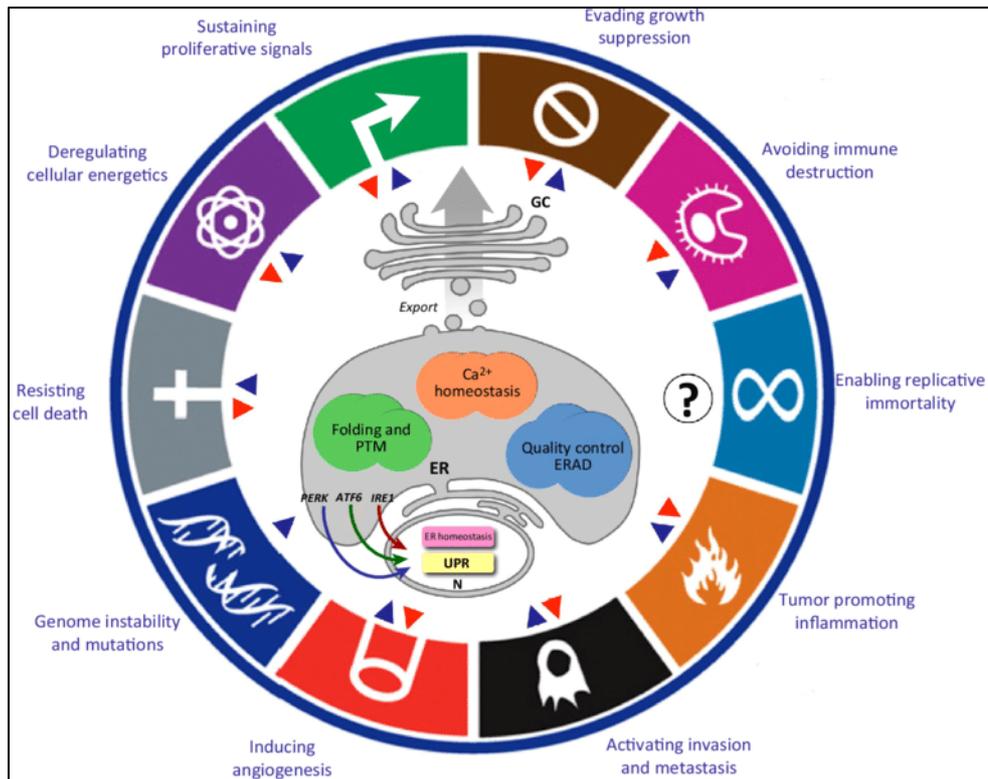


Figure 1 : Dix propriétés ou potentialités, retrouvées dans tous les cancers et impliquées dans le développement tumoral et thérapeutique ciblant ces anomalies [27]

Grace à la découverte des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs, au progrès de la biologie moléculaire et au concept développé par D. Hanahan et RA. Weinberg, le cancer apparaît désormais comme une maladie de la signalisation.

Pour rappel, les proto-oncogènes sont des gènes normaux qui contrôlent la croissance cellulaire, mais qui peuvent se transformer en oncogènes s'ils présentent une mutation au niveau de leur gène. Par opposition aux gènes proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs sont capables d'inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont exprimés, via leur capacité à réguler négativement le cycle cellulaire et à induire l'apoptose. Les altérations moléculaires à l'origine de leur perte de fonction sont variées et sont responsables du développement tumoral. [28] C'est le cas de la mutation du gène BRCA (BReast Cancer).

Dans certains types de cancer (sarcome, cancer du rein), le développement tumoral n'est pas expliqué par la présence de proto-oncogènes ou de gènes suppresseurs mais par la dérégulation de la voie de signalisation.

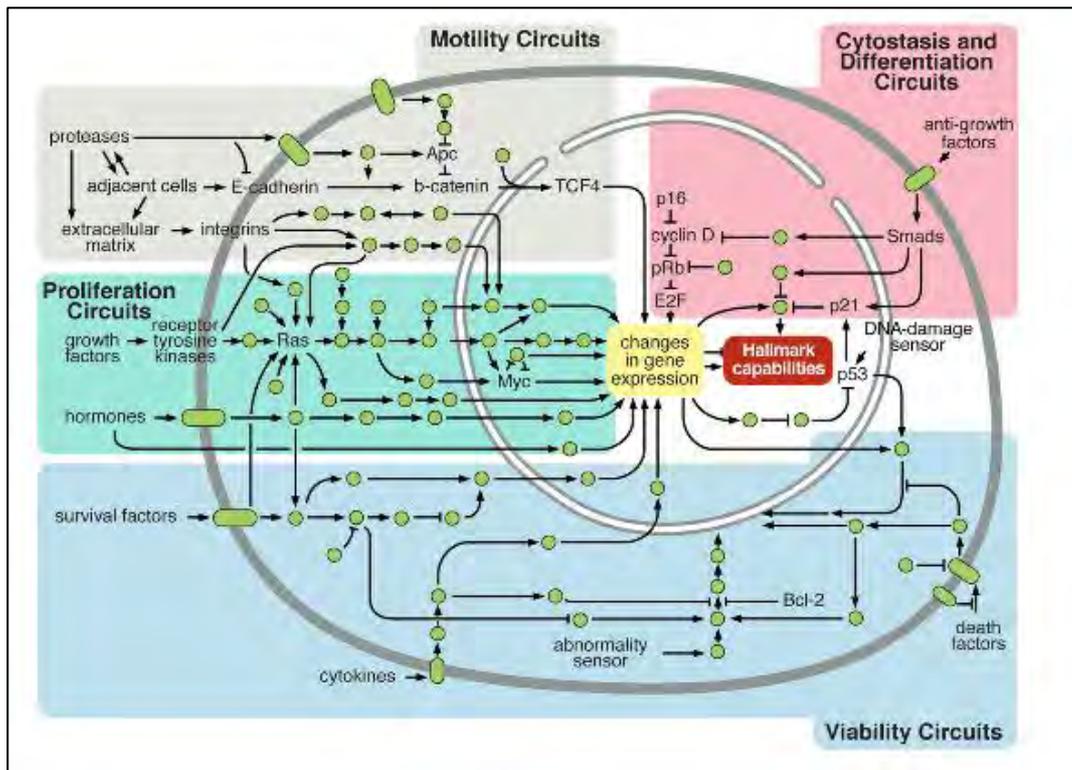


Figure 2 : les différentes voies de signalisation de la cellule [26]

Les thérapies ciblées comprennent deux classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de kinases (IK). Dans le cadre de cette thèse, nous aborderons spécifiquement les IK puisque ces molécules sont administrées par voie orale et entrent donc dans le cadre de la coordination ville-hôpital.

ii) Les inhibiteurs de kinases (IK) :

Les IK sont constitués des inhibiteurs de tyrosine kinase et des inhibiteurs de sérine thréonine kinase. Les IK ciblent en intracellulaire un site kinase adénosine-5'-triphosphate (ATP)-dépendant par blocage compétitif. Ces petites molécules d'origine chimique, dites « inhibitrices kinases », sont administrées par voie orale et ont un suffixe « ib ».

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sont les plus répandus en oncologie.

Les récepteurs à tyrosine kinase (RTK) sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intracytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. Ils sont regroupés en une vingtaine de familles d'après leurs homologues de structure, dont sept familles principales : EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), IR (Insulin Receptor), PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor), FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor),

VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), HGFR (Hepatocyte Growth Factor Receptor) et NGFR (Neuron Growth Factor Receptor).

Tous les RTK sont composés de trois domaines principaux :

- Un domaine extracellulaire qui fixe le ligand (facteurs de croissance comme EGF, PDGF) ;
- Un domaine transmembranaire, constitué par une hélice alpha et des résidus hydrophobes. Ce domaine sert de lien entre les parties extra et intracellulaires et assure l'arrêt de la translocation lors de la synthèse peptidique (résidu chargé dans la partie C terminale) ;
- Un domaine catalytique kinase, possédant un site de liaison à l'ATP, nécessaire à la phosphorylation, et un site de liaison du substrat.

Lors de la fixation d'un ligand sur le RTK, le domaine tyrosine kinase s'active, entraînant ainsi le rapprochement de deux récepteurs, leur dimérisation et l'activation par phosphorylation de leur partie intracellulaire, par le biais de modifications conformationnelles. La phosphorylation consiste en un transfert d'un groupement phosphate à partir d'une molécule d'ATP.

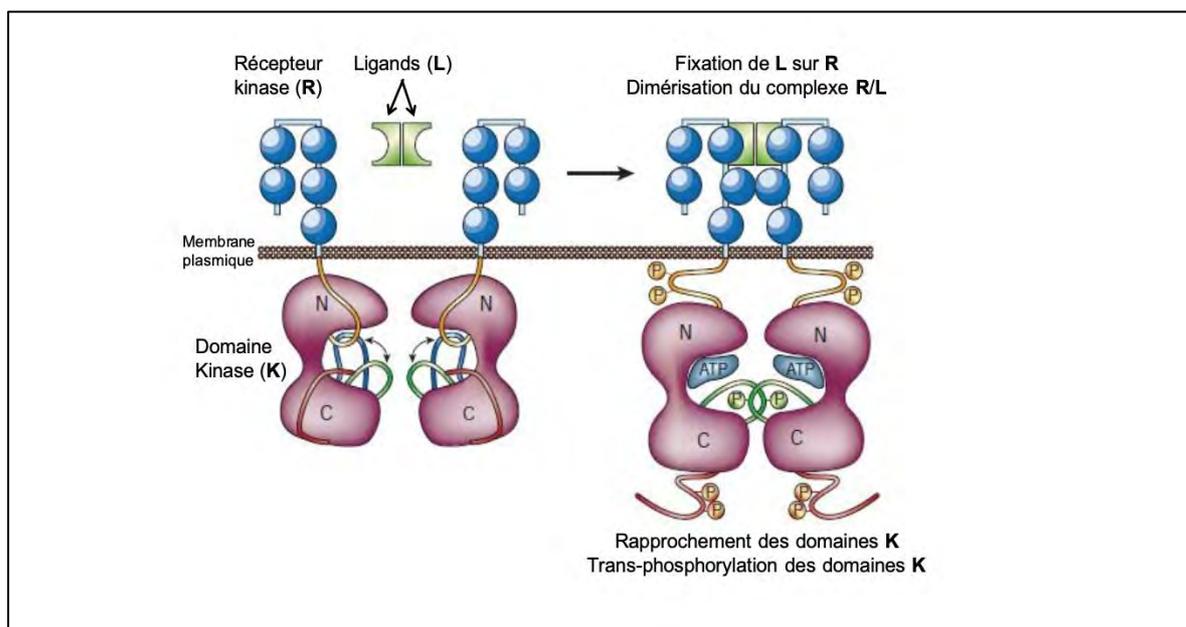


Figure 3 : Mécanisme d'activation des protéines à activité tyrosine kinase [29] [30]

A gauche : En l'absence de ligand, le RTK est inactif. Sa conformation réprime l'activité kinase.

A droite : En présence d'un ligand, le complexe ligand-récepteur se dimérise. La conformation du RTK s'active, permettant ainsi l'autophosphorylation du domaine kinase

L'activation des protéines tyrosines kinases va activer diverses cascades de signalisation comme la voie des MAP kinases (Mitogen Activated Protein Kinase), de la PI3 kinase (phosphatidyl inositol 3-kinase) et de la phospholipase C impliquées dans la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique. [17]

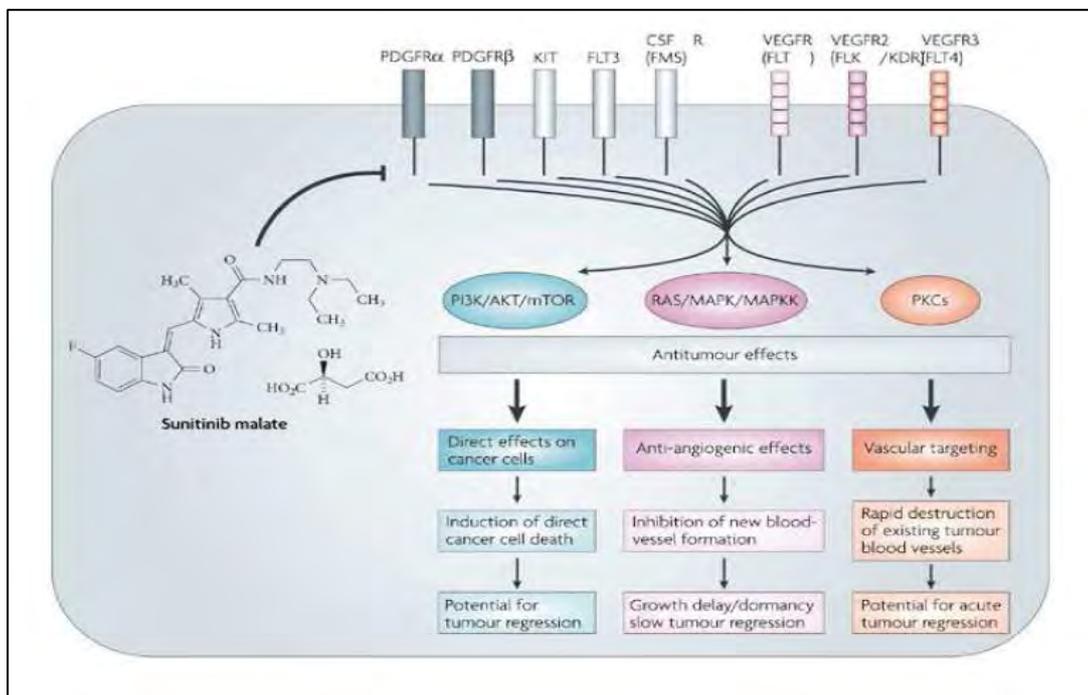


Figure 4 : Signalisation cellulaires avec les voies MAPK, PI3K et phospholipase C. [31]

L'activation autonome des protéines à activité kinase liées à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogénèse est un phénomène fréquemment observé. [32] [25]

Les protéines à activité kinase constituent des régulateurs majeurs des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans le processus de cancérogénèse. Quatre mécanismes ont été identifiés dans la perte de régulation des signaux et dans l'activation oncogénique des récepteurs tyrosine kinase :

- la transduction rétrovirale d'un proto-oncogène codant une protéine tyrosine kinase,
- les réarrangements du génome tels que des translocations chromosomiques générant des protéines de fusion oncogénique portant un domaine d'activité tyrosine kinase.
- les mutations de type gain de fonction siégeant dans les domaines tyrosine kinase,
- les surexpressions de protéine tyrosine kinase liées à une amplification génique. [29]

Par ailleurs, les protéines à activité tyrosine kinase ont un rôle dans la néoangiogenèse, identifiée comme un élément clé de la croissance tumorale et participant également à la dissémination de la maladie en dehors du site primitif. [33]

L'identification et l'implication d'oncogènes dans le développement tumoral a conduit au concept d'addiction oncogénique traduisant la dépendance des cellules tumorales vis à vis de certaines de ces anomalies moléculaires. [34] [35] Le phénotype des cellules cancéreuses, qui accumulent au cours du temps des modifications génétiques et épigénétiques, reposerait donc plus particulièrement sur une ou plusieurs altérations clés dont l'identification apparaît essentielle pour le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses efficaces.

Les inhibiteurs de kinase (IK) se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites kinases. La signalisation cellulaire en aval est donc interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire. L'activité kinase peut être portée par un récepteur membranaire (EGFR, VEGFR) ou par une protéine intracellulaire (Bcr/Abl, B-Raf, mTOR). Ces IK sont rarement totalement sélectifs d'une kinase et peuvent interagir avec différentes cibles d'intérêts thérapeutiques en oncologie : il s'agit d'inhibiteurs multikinases.

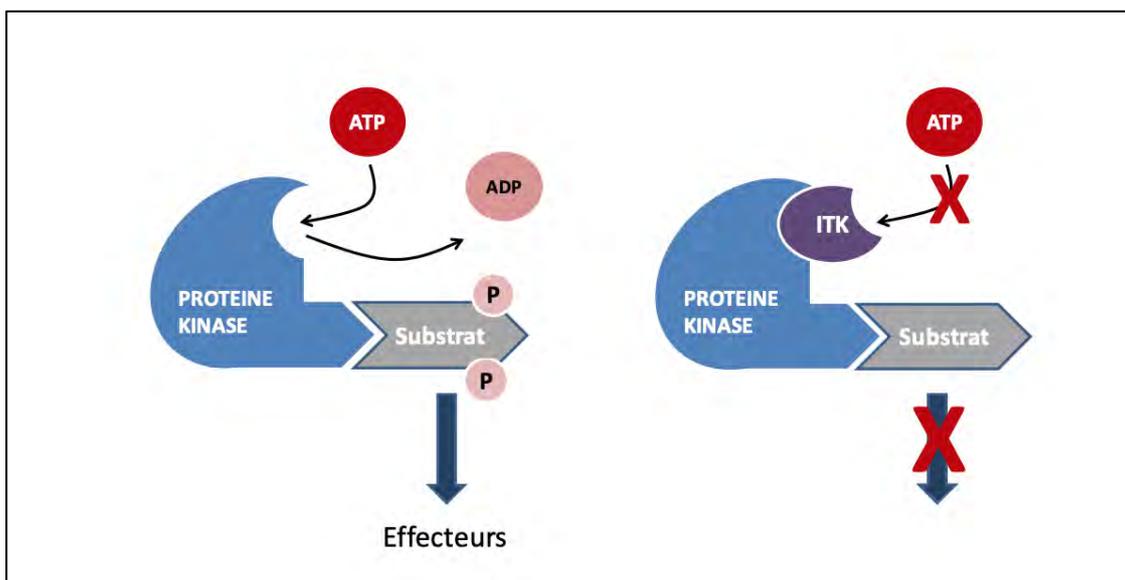


Figure 5 : Mécanisme d'action des ITK [36]

iii) Cibles thérapeutiques des thérapies orales :

La voie MAPK implique, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices, l'activation de la protéine Ras. La protéine Ras joue un rôle « d'interrupteur » au sein des voies de signalisation et oscillent entre deux états : un état actif (liée au GTP) et un état inactif (liée au GDP). Ras est à l'origine de la cascade des activités de phosphorylation : Raf (MAP kinase kinase kinase), Mek (MAP kinase kinase) et Erk (MAP kinase). Cette dernière, transloquée dans le noyau cellulaire, phosphoryle alors les facteurs de transcription qui activent la transcription de l'ensemble des gènes responsables de la réplication de l'ADN et du cycle cellulaire (ADN polymérase, cyclines, etc.).

La voie PI3 kinase (phosphatidyl inositol 3-kinase) implique, par l'intermédiaire de Ras ou de l'activation d'un RTK, l'activation de l'hétérodimère PI3K constitué de deux sous unités (p85/p110). PI3K participe à la formation d'un composé lipidique membranaire PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PI3,4,5) qui recrute la sérine thréonine kinase AKT phosphorylée par PDK1 (phosphatidylinositol 3-dépendent kinase 1).

AKT est un proto-oncogène qui a de nombreuses cibles d'aval dont mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin), enzyme intracellulaire à activité sérine thréonine kinase.

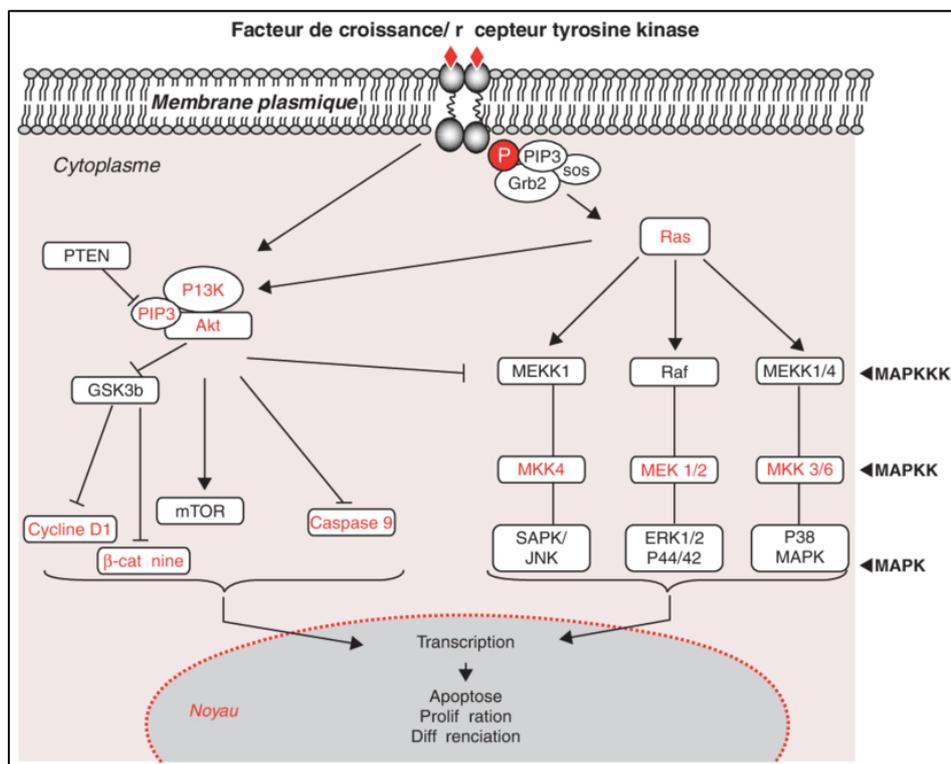


Figure 6 : Cibles oncogéniques des thérapies ciblées : Voies de signalisation MAPK/PI3K [37]

Les IK ciblent un large panel de kinases ou de récepteurs à activité kinase.

Les principaux RTK ayant des anomalies moléculaires caractérisées sont : EGFR, HER, PDGFR et VEGFR.

Les principales kinases intracellulaires ayant des anomalies moléculaires identifiées sont : Ras, Raf et MEK. [29]

- Bcr/Abl :

La translocation t(9;22) ou chromosome Philadelphie est une anomalie cytogénétique caractéristique détectée dans 95% des cas de leucémie myéloïde chronique et de 15 à 30% des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. [38]

Cette translocation aboutit à la formation de l'oncogène Bcr/Abl par fusion du gène BCR du chromosome 22 avec la tyrosine kinase ABL du chromosome 9. Ce gène de fusion est traduit en deux formes de protéines tyrosine kinase : p190 (Bcr/Abl) et p210 (Bcr/Abl).

La protéine de fusion ainsi formée est une tyrosine kinase, telle la protéine ABL initiale, mais qui est continuellement active. Cette hyperactivité maintient les voies de signalisation MAPK et Pi3K stimulées.

L'identification de ce défaut pathogénique moléculaire a abouti au développement d'agents thérapeutiques, dont l'imatinib (Glivec®), chef de file, qui est capable d'inhiber spécifiquement la protéine tyrosine kinase Bcr/Abl. D'autres IK ont été développées : le Dasatinib (Sprycel®), le Nilotinib (Tasigna®), le Bosutinib (Bosulif®) et le Ponatinib (Iclusig®) qui présentent chacun leurs spécificités. [39]

- Human Epidermal Growth factor receptors (HER):

La famille des récepteurs à l'EGF, appelée HER, comporte quatre membres :

- L'EGFR ou HER1
- CErbB2 ou HER2
- HER3
- HER4 [40]

La liaison d'un ligand sur ces récepteurs est nécessaire pour provoquer la dimérisation (homo ou hétérodimérisation) et l'autophosphorylation. [41] Seul HER2 n'a pas besoin de ligand et est en permanence sous une forme permettant la dimérisation.

Une fois phosphorylés, ces récepteurs activent diverses voies de signalisation intracellulaires dont les deux principales sont la voie MAPK et PI3K.

Des mutations aboutissant à une activation constitutive ou à la surexpression des récepteurs sont retrouvées dans de nombreuses formes de cancers, parmi lesquelles les cancers du sein, des poumons, des ovaires et des reins. Ces mutations sont associées à des formes plus agressives des tumeurs. [42]

Les inhibiteurs ciblant le récepteur EGFR sont : le Gefitinib (Iressa®) l'Erlotinib (Tarceva®), l'Afatinib (Giotrif®), l'Osimertinib (Tagrisso®), le Vandetanib (Caprelsa®) et le Lapatinib (Tyverb®).

- Vascular Endothelial Growth factor receptor (VEGFR) :

Le phénomène d'angiogenèse est médié par les ligands VEGF qui vont se fixer sur les RTK VEGFR (VEGFR-1,2,3). Un niveau excessif de VEGF circulant est corrélé à une densité microvasculaire accrue et représente un facteur de mauvais pronostic, avec des rechutes plus fréquentes et une survie moindre. [43]

Plusieurs ITK bloquant l'activation des VEGFR ont été développés : Regorafenib (Stivarga®), Pazopanib (Votrient®), Sunitinib (Sutent®), Sorafenib (Nexavar®), Lenvatinib (Lenvima®), Cabozantinib (Cabometyx®), Axitinib (Inlyta®), Nintedanib (Ofev®) et Vandetanib (Caprelsa®). [44]

- Platelet Growth factor receptor (PDGFR) :

Le PDGFR est un récepteur tyrosine kinase membranaire dont l'activation est médiée par le PDGF [45]. Il existe deux types de PDGFR, notés PDGFR α et PDGFR β . Leur activation aboutit à la transformation cellulaire et à la génération d'un signal mitotique. Les deux types de récepteurs sont fréquemment surexprimés dans de nombreuses tumeurs solides mais également dans le stroma. Ces caractéristiques font du PDGFR une cible importante pour le développement d'agents thérapeutiques spécifiques.

Le lenvatinib (Lenvima®) cible le PDGFR.

- Ras :

La protéine kinase Ras est une famille de proto-oncogènes qui comprend 3 gènes : H-Ras (Harvey Ras), N-Ras (Neuroblastoma Ras) et K-Ras (Kirsten Ras). Elles jouent un rôle important dans la transmission, vers le noyau, de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires et notamment de l'EGFR. Dans certains cancers, comme le cancer colorectal (CCR), la voie MAPK est dérégulée par mutation de la protéine Ras. Le

gène K-Ras est muté dans 40 à 50 % des cas, le gène N-Ras est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8 % des cas) et il n'est pas décrit de mutation du gène H-Ras. Au total environ 50 à 60 % des CCR présentent une mutation Ras. [46]

- Raf :

La protéine kinase Raf est une famille de proto-oncogènes qui comprend 3 gènes : A-Raf, B-Raf et C-Raf (où Raf-1). La mutation V600E sur B-Raf est la plus communément retrouvée (80% des mutations). [47]

Les mutations des kinases Ras et Raf sont exclusives, c'est-à-dire que la mutation de Ras ne survient qu'en l'absence d'une mutation de Raf. [48]

Les mutations de la kinase Raf sont principalement retrouvées dans le mélanome métastatique et le carcinome thyroïdien papillaire.

Les principaux IK ciblant B-Raf muté sont : le Regorafenib (Stivarga®), le Dabrafenib (Tafinlar®), le Vemurafenib (Zelboraf®), l'Encorafenib (Braftovi®) [49]

- MEK :

La protéine kinase MEK possède une position stratégique dans la voie de signalisation MAPK puisque c'est l'un des derniers maillons de la cascade enzymatique de cette voie de signalisation, qu'elle dispose de peu d'activateurs (Raf) et de deux cibles uniques (ERK1 et ERK2). Dans le mélanome et d'autres cancers, la voie MAPK est souvent activée par des formes mutées de B-Raf, qui activent MEK. Les IK ciblant MEK sont donc indiqués en association à un anti B-Raf dans le mélanome métastatique muté B-Raf V600. [50]

Les IK ciblant MEK sont le Trametinib (Mekinist®), Cobimetinib (Cotellic®) et Binimetinib (Mektovi®)

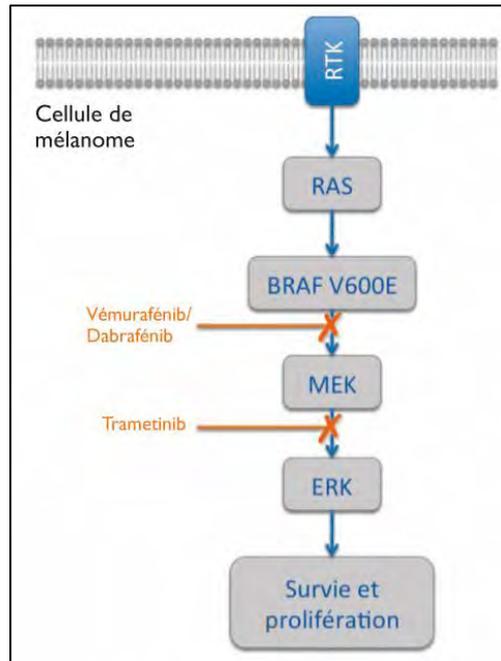


Figure 7 : IK anti BRAF et anti MEK en présence d’une activation constitutionnelle de la voie MAPK [51]

- Kinases CDK :

Les kinases CDK4/6 (cyclin-dependent kinases 4 and 6) sont des enzymes impliquées dans le cycle de division cellulaire. Leur blocage empêche la croissance des cellules tumorales mammaires en synergie avec un traitement anti-hormonal (anti-œstrogène ou inhibiteur de l’aromatase).

Trois inhibiteurs des CDK 4/6 oraux sont disponibles : le Palbociclib (Ibrance®), l’Abémaciclib (Verzenio®) et le Ribociclib (Kisqali®)

- Polymérases PARP :

Les poly-(ADP-ribose) Polymérases (PARP) sont des enzymes qui, comme les protéines BRCA, sont impliquées dans la réparation de l’ADN pour les cassures simple brin. Ces voies de réparation sont complémentaires. Si l’une des voies est déficiente et que l’on bloque l’autre, on aboutit à la mort cellulaire par apoptose.

Les inhibiteurs de la PARP sont des molécules actuellement en développement en oncologie, en particulier dans les cancers du sein et de l’ovaire [52] [53] [54]. Ils ne sont actuellement proposés que pour les cancers du sein et de l’ovaire BRCA mutés.

Bien qu’ils soient classés en « autres antinéoplasiques » grâce à leur mécanisme d’action cytotoxique, ces inhibiteurs ciblent une population particulière.

DCI	Nom commercial	Cibles	Indications
ABEMACICLIB	Verzenio	CDK 4/6	Sein
AFATINIB	Giotrif	EGFR1, HER2,3,4	Poumon
ALECTINIB	Alecensa	ALK, RET	Poumon
AXITINIB	Inlyta	VEGF	Rein
BOSUTINIB	Bosulif	BCR ABL	Leucémie myeloïde chronique
CABOZANTINIB	Cabometyx	VEGF, MET, RET, ROS1	Rein, Foie
CERITINIB	Zykadia	ALK	Poumon
COBIMETINIB	Cotellic	MEK, BRAF	Melanome
CRIZOTINIB	Xalkori	ALK	Poumon
DABRAFENIB	Tafinlar	BRAF	Melanome, Poumon
DASATINIB	Sprycel	BCR ABL	Leucémie myeloïde chronique
ERLOTINIB	Tarceva	EGFR	Poumon
EVEROLIMUS	Afinitor	Mtor	Rein, Sein
GEFITINIB	Iressa	EGFR	Poumon
IBRUTINIB	Imbruvica	BTK	Hématologie
IDELALISIB	Zydelig	PI3K	Hématologie
IMATINIB	Glivec	BCR ABL	Leucémie myeloïde chronique
LAPATINIB	Tyverb	HER1/2	Sein
LENVATINIB	Lenvima	VEGFR, PDGFR, KIT, RET	Thyroïde, foie
LORLATINIB	Lorviqua®	ALK, ROS1	Poumon
NILOTINIB	Tasigna	BCR ABL	Leucémie myeloïde chronique
NINTEDANIB	Ofev	VEGFR, PDGFR	Poumon
NIRAPARIB	ZeJula	PARP	Gynécologie
OSIMERTINIB	Tagrisso	EGFRm T790M	Poumon
PALBOCICLIB	Palbociclib	CDK4/6	Sein
PAZOPANIB	Votrient	VEGF	Rein, Sarcome
PONATINIB	Iclusig	BCR ABL	Leucémie myeloïde chronique
REGORAFENIB	Stivarga	VEGFR, KIT, RAF, BRAF	Colorectal, GIST, foie
RIBOCICLIB	Kisqali	CDK 4/6	Sein
RUXOLITINIB	Jakavi	JAK	Hématologie
SORAFENIB	Nexavar	VEGF	Rein, Foie
SUNITINIB	Sutent	VEGF	Rein, GIST
TRAMETINIB	Mekinist	BRAF	Mélanome
VANDETANIB	Caprelsa	VEGFR, EGFR, RET	Thyroïde
VEMURAFENIB	Zelboraf	BRAF	Mélanome

Tableau 3 : Liste des IK disponibles sur le marché [19]

L'arrivée des thérapies ciblées en oncologie a permis une amélioration et une individualisation de prise en charge des patients. Ces nouvelles thérapies de précision, ciblent sélectivement des anomalies génétiques acquises par le processus de cancérogénèse et sont spécifiques à un patient donné. D'autre part, ces thérapeutiques ont significativement modifié le pronostic de certains cancers.

Le cancer du rein métastatique, qui ne bénéficiait pas de traitement il y a encore quelques années, dispose aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique intéressant : immunothérapie, anti-VEGF, IK. Le Sunitinib a par exemple permis de doubler la survie sans progression, passant de cinq à onze mois, par rapport aux interférons. [55]

Enfin, la voie orale a grandement amélioré la qualité de vie des patients.

3) Avantages des thérapies orales :

L'essor des thérapies orales dans la prise en charge des pathologies cancéreuses représente des avancées thérapeutiques et techniques ainsi que des avantages pour le quotidien des patients.

a) Qualité de vie :

Neuf patients sur dix préfèrent une prise médicamenteuse par voie orale plutôt que par voie intraveineuse dans le cadre du traitement de leur cancer. [56] En effet, la voie orale est perçue par la majorité des patients comme moins traumatique, plus confortable et permettant l'autonomie du patient et de son entourage [57] [58] [59]. Ces avantages relatifs à l'administration par voie orale permettent une amélioration de la qualité de vie par rapport aux chimiothérapies conventionnelles.

Par analogie au patient diabétique qui prend son antidiabétique oral quotidiennement, le patient ayant un cancer prendra sa thérapie orale en prise journalière.

En prenant son traitement à domicile, le patient n'a ni besoin d'effectuer des déplacements pour se rendre en hôpital de jour ni l'obligation de rester immobilisé de manière prolongée pour ses soins.

La préoccupation majeure des patients est que leur traitement anticancéreux n'interfère pas sur les activités quotidiennes et ne provoque pas d'effets indésirables trop gênants, notamment digestifs (diarrhées, nausées) [60]. La voie orale en cancérologie a ainsi permis l'amélioration du confort des patients, leur permettant le maintien d'une vie active.

b) Le patient Acteur :

La voie orale est un élément clé dans le processus d'autonomisation du patient vis-à-vis de sa prise en charge médicamenteuse. Les chimiothérapies conventionnelles sont administrées en milieu hospitalier, de manière encadrée par des équipes médicales hospitalières pluridisciplinaires. A l'inverse, la prise de thérapie orale sera gérée par le patient, en toute autonomie, à son domicile ou par son entourage ou son infirmière. Cet

allègement vis-à-vis de la prise en charge hospitalière habituelle doit être accompagné par le corps médical. L'éducation du patient et la coordination interprofessionnelle sont deux éléments clés qui participeront à l'autonomisation du patient vis-à-vis de sa prise médicamenteuse.

L'efficacité du traitement dépendra en grande partie de la capacité du patient à suivre correctement la prescription (observance médicamenteuse). Ses nouvelles responsabilités rendent le patient acteur de sa pathologie et de sa prise en charge thérapeutique (adhésion thérapeutique).

c) Chronicisation :

Contrairement aux chimiothérapies conventionnelles, les thérapies orales sauf exceptions, se caractérisent par une prise au long cours jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Certains patients restent ainsi sous traitement pendant des semaines, des mois voire des années.

Cette exposition au long cours des thérapies orales permet d'obtenir un contrôle sur la pathologie cancéreuse : on parle alors de chronicisation du cancer. [61]

Par ailleurs, plusieurs lignes de traitements par thérapies orales anticancéreuses peuvent être utilisées chez un même patient afin de contrôler plus durablement sa maladie.

c) Innovations thérapeutiques :

Ces thérapies orales sont le plus souvent des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité, soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique, soit en première ligne de traitement. Ces anticancéreux oraux ont permis l'élargissement de l'offre thérapeutique. Ils sont utilisés en cycle séquentiel, associé ou non à d'autres anticancéreux.

Le mélanome métastatique est une des illustrations des avancées thérapeutiques réalisées en cancérologie. L'immunothérapie (inhibiteurs de CTLA4 et inhibiteurs de PD-1) et les inhibiteurs de kinases (anti B-Raf, anti MEK) ont révolutionné le traitement de cette pathologie. Les IK anti B-Raf sont associés à des taux de réponse de l'ordre de 50% et des durées médianes de survie globale très significativement supérieure à celles de la chimiothérapie conventionnelle (Dacarbazine), autour de 13 mois en monothérapie. L'association anti B-Raf et anti MEK augmente encore le nombre de répondeurs et des durées médianes de survie globale.

Le tableau ci-dessous résume les différentes données disponibles sur les thérapies ciblées orales indiquées dans le traitement du mélanome cutané métastatique.

Thérapies orales	Essais cliniques	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Références
Vemurafenib versus Dacarbazine	BRIM-3	5,3 vs 1,6	13,6 vs 9,7	[62]
Dabrafenib versus Dacarbazine	BREAK-3	5,1 vs 2,7	20	[63]
Trametinib versus Dacarbazine	METRIC	4,8 vs 1,5	15,6 vs 11,3	[64]
Dabrafenib + Trametinib vs Dabrafenib seul	COMBI d	11 vs 8,8	25,1 vs 18,7	[65]
Vemurafenib + Cobimetinib vs Vemurafenib seul	coBRIM	12,3 vs 7,2	22,3 vs 17,4	[66]
Encorafenib + Binimetinib vs Vemurafenib seul	COLUMBUS	14,9 vs 7,3	NA	[67]

Tableau 4 : Thérapies ciblées orales disponibles dans le traitement du mélanome métastatique

d) Médecine personnalisée :

Avec l'arrivée des thérapies ciblées orales, l'aire de la médecine personnalisée est en plein développement. Les IK ciblent des biomarqueurs spécifiques ou des anomalies oncogéniques appelées « drivers », responsables de la survie anormale des cellules cancéreuses.

Leur mécanisme d'action leur permet de s'adapter aux caractéristiques morphologiques et moléculaires de la tumeur. Ce sont des thérapies personnalisées.

Dans le traitement du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) de stade IV, plusieurs IK ciblant des anomalies oncogéniques différentes sont disponibles. Ainsi, les propositions thérapeutiques sont adaptées en fonction du profil mutationnel de la tumeur (mutation EGFR, mutation T790M, réarrangement ALK, mutation ROS1, amplification de MET).

Le tableau ci-dessous détaille les cibles des différents IK utilisés dans le traitement du CBNPC.

CBNPC (85%)			
Altérations génétiques	Fréquence	ITK indiqués	Bibliographies
Del 19, L858R	10%	<ul style="list-style-type: none">- Afatinib- Erlotinib- Gefitinib Choix en fonction du « panel Inca » : <ul style="list-style-type: none">- Erlotinib et Gefitinib utilisés en présence d'une délétion sur l'exon 19 ou une mutation L858R sur exon 21.- Afatinib utilisé en présence de mutation sur l'exon 20.	[68] [69] [70] [71]
EGFR T790M	50% des patients traités par ITK anti EGFR	<ul style="list-style-type: none">- Osimertinib T790M est une voie d'échappement thérapeutique aux IK anti EGFR.	[72] [73]
ALK	3 à 13%	<ul style="list-style-type: none">- Crizotinib 1^{ère} ligne- Alectinib 1^{ère} ligne- Ceritinib- Brigatinib- Lorlatinib	[74] [75] [76] [77] [78]
ROS 1	2 %	<ul style="list-style-type: none">- Crizotinib- Lorlatinib Apparition de résistance (G2032R)	[79] [80] [81] [82]
cMET	5 à 20%	<ul style="list-style-type: none">- Crizotinib- Cabozantinib Etudes in vitro, pas d'AMM	[83] [84] [85] [86]

Tableau 5 : Mutations génétiques retrouvées dans le cancer pulmonaire [87]

Les IK dans le CBNPC pourraient prendre en charge un peu moins d'un tiers des CBNPC toutes mutations confondues dans les prochaines années. Les thérapies ciblées orales occupent une place centrale dans les stratégies thérapeutiques en oncologie avec un ciblage spécifique des mutations retrouvées chez un patient donné.

e) Éradication des complications liées à l'abord veineux :

Les complications liées à l'abord veineux sont désormais exclues. Il n'existe alors plus de risque d'extravasation, d'infections sur cathéter et de thromboses étant donné que la prise médicamenteuse orale est favorisée.

f) Virage ambulatoire :

La voie orale et le profil de tolérance des anticancéreux oraux ont amorcé un virage ambulatoire dans la prise en charge des patients en cancérologie.

D'une part, la majorité des thérapies orales sont directement disponibles en pharmacie de ville. D'autre part, la prise de ces thérapeutiques au domicile du patient ne permet plus un suivi thérapeutique des patients en milieu hospitalier.

Des actions en termes d'organisation et de communication ont été initiées mais sont à optimiser afin que qualité et sécurité de la prise en charge ambulatoire soient assurées.

Les thérapies orales ont apporté un second souffle dans la prise en charge médicamenteuse oncologique permettant de réelles solutions thérapeutiques pour le traitement de certains cancers liquides et solides. Perçues comme plus confortables par la majorité des patients, ces thérapies orales n'en demeurent pas moins toxiques pour autant.

Il s'agit de substances actives, caractérisées par une marge thérapeutique étroite, bien que plus large que les chimiothérapies conventionnelles, des effets indésirables aux conséquences potentiellement sévères et de nombreuses interactions médicamenteuses. Par ailleurs, de nombreux paramètres (ou « Drug Related Problems ») peuvent venir interférer avec le résultat clinique recherché de la thérapie orale. [88]

4) Inconvénients des thérapies orales :

La prise de thérapies orales dans le traitement du cancer permet une amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, cette prise médicamenteuse nécessite une éducation

adaptée du patient et de son entourage afin de répondre aux différents enjeux soulevés par ces nouvelles modalités de prise. De nombreux paramètres doivent être surveillés.

a) Observance médicamenteuse :

L'observance, que l'on définit généralement comme la mesure de l'écart entre la prescription médicamenteuse ou autre, et son suivi par le malade, est un concept relativement nouveau dans le domaine de l'oncologie [89]. En effet, les chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles sont généralement administrées par voie intraveineuse sous le contrôle d'une équipe médicale. Avec l'utilisation des thérapies orales, le patient se voit investi de nouvelles responsabilités par rapport au contrôle de son traitement. Le médecin oncologue médical, détenteur du savoir scientifique et clinique conduisant à la meilleure décision thérapeutique à adopter pour son patient va prescrire la thérapie orale. Il délivrera l'ensemble des informations nécessaires à la bonne prise de ce médicament. Pour autant, le bon respect de la prescription médicale ne sera assuré que par le patient et/ou son entourage. [90] Les thérapies orales constituent un véritable challenge en terme de variabilités pharmacocinétiques. Les intervalles interdoses prolongés, la prise alimentaire et l'observance médicamenteuse sont des paramètres pouvant influencer les taux plasmatiques de la thérapie orale. Afin de limiter la variabilité intra-individuelle, il convient de toujours prendre ces médicaments au même moment de la journée, à jeun ou au cours d'un repas selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP). L'alimentation peut jouer un rôle important. Par exemple, l'afatinib (Giotrif®) doit se prendre à distance des repas. Une diminution de 39% de l'AUC (aire sous la courbe) et de 50% de la C_{max} (concentration maximale) a été observée en cas d'administration avec un repas riche en graisse par rapport à l'administration à jeun. [53] Le patient est responsable de l'obtention d'une exposition chronique et durable à la molécule, garante d'une efficacité thérapeutique.

La non observance est définie comme une prise médicamenteuse en inadéquation avec la prescription. Différents comportements de non observance peuvent s'observer chez les patients et peuvent concerner le nombre de dose et/ou la fréquence d'administration de la thérapie orale. Ces comportements peuvent être involontaires ou volontaires, ponctuels ou récurrents.

Devant la gravité de la pathologie cancéreuse, certains patients pensent augmenter la réponse au traitement en majorant la posologie de leur anticancéreux oral. Ce

comportement de sur observance (overadherence, overcompliance) peut majorer la survenue de toxicités. [52]

D'autres patients peuvent adopter un comportement de sous observance (unadherence). La problématique majeure pour ces patients est le risque majoré d'échec thérapeutique et d'évolution de la pathologie cancéreuse.

La littérature montre que les patients sont d'autant moins observants que le nombre de prises par jour est élevé [91] [92]. Les schémas discontinus et les conditionnements non adaptés sont aussi des facteurs influençant l'observance. Prenons l'exemple de la Capécitabine (Xeloda®) : dans son indication pour le cancer du sein, la posologie recommandée est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours consécutifs suivis d'une semaine de pause. [93] Un patient d'une surface corporelle de 1,26 m², pour une posologie de 1250 mg/m² prendra 3 comprimés de 500mg deux fois par jour. Ceci correspond à un total de 84 comprimés pour 14 jours de traitement, pour 120 comprimés dans la boîte. Ce conditionnement ne permet pas au patient de vérifier ses prises ultérieures. Outre cette problématique, le schéma discontinu et le respect d'un intervalle de 12h entre deux prises peut compliquer la prise médicamenteuse du patient. Des erreurs d'administration concernant la prise de Capécitabine ont été mises en évidence en 2011 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en Angleterre. Sur 445 erreurs d'administration sur des thérapies orales, 42% (n=187) concernaient cette molécule. [94]

Pour faire face à ces problématiques, des thérapies orales ont adapté leur conditionnement au schéma posologique, comme le Palbociclib avec 21 gélules correspondant au 21 prises d'un cycle de traitement.

Les schémas posologiques complexes des thérapies orales et le manque d'adhésion des patients à la prise en charge thérapeutique proposée peuvent expliquer les problématiques d'observance médicamenteuse. Entre 20 et 100% des patients prenant une thérapie orale sont observants. [95] [96]

Il résulte de ces déviations une diversité dans la réponse au médicament, dépendante à la fois du temps et de la dose prise. Il est assez surprenant de constater que l'on retrouve les mêmes schémas d'observance ou d'inobservance (omission et/ou délai) dans des études et des maladies différentes. [97] La répartition des comportements de non observance se fait en 6 groupes différents :

- Un patient sur six présente une observance parfaite

- Un patient sur six présente une bonne observance avec quelques irrégularités sur la manière de prendre le traitement
- Un patient sur six a déjà oublié une prise
- Un patient sur six oublie de prendre son traitement trois à quatre fois par an
- Un patient sur six ne prend pas son traitement mais donne l'impression d'être observant auprès de son médecin [98]

Ces comportements d'inobservance sont d'autant plus problématiques que 70% des patients ayant un tel comportement ne le signalent pas à leurs médecins. [99]

Plusieurs études ont mis en évidence la relation entre observance médicamenteuse et efficacité thérapeutique chez des patients atteints de LMC, traités par Imatinib. Une bonne observance est corrélée par l'atteinte de concentration plasmatique en Imatinib cible, elle-même prédictive d'une meilleure réponse cytogénétique complète et moléculaire. Les patients observants bénéficient d'une meilleure réponse à l'Imatinib et de manière plus prolongée dans le temps. [100] [101] [102] [103]

Avant toute primo-prescription, le médecin oncologue doit vérifier l'éligibilité du patient à la prise d'un médicament anticancéreux par voie orale. Ce dernier doit avoir les ressources nécessaires (autonomie, personnes aidantes au domicile pour pallier à des limitations fonctionnelles ou à un environnement médico-social complexe) et un niveau de compréhension suffisant concernant les exigences relatives à la prise de thérapie orale (schéma posologique, suivis, conduite à tenir en cas d'effets secondaires...). [104] [105] Sans ces deux conditions, il serait délicat de laisser le patient gérer son traitement de manière autonome. Des infirmiers peuvent venir épauler le patient sur sa prise médicamenteuse. Cette réflexion, en amont de la prescription de thérapie orale, est d'autant plus justifiée en oncologie que la grande majorité des patients sont âgés. Ces patients présentent des comorbidités et de nombreuses co-médications. [106] [107] [108] [109]

Les professionnels de santé qui prennent en charge le patient ont un rôle d'accompagnement et d'éducation concernant la thérapie orale ainsi que sur tous les événements liés à cette prise. La compréhension du patient des bénéfices attendus sur sa pathologie cancéreuse et des risques concernant les toxicités seront les clés d'une bonne observance. La littérature a mis en évidence l'importance d'une bonne information auprès

du patient sur sa thérapeutique. [110] Le pharmacien officinal, responsable de la dispensation du médicament en ville, joue un rôle primordial dans la vérification de la bonne compréhension des modalités de prise du traitement. [111]

b) Manipulation :

Les anticancéreux cytotoxiques oraux nécessitent une manipulation particulière car ils sont, tout comme la voie injectable, toxiques. Pour certaines thérapies orales (Everolimus, Temozolamide, Cyclophosphamide, Melphalan...), les RCP conseillent une manipulation avec précaution (ne pas ouvrir les gélules, port de gants...). [112] [113] [114] [115]

Une sensibilisation des institutions prenant en charge des patients sous thérapies orales semble pertinente.

c) Gestion des toxicités en ambulatoire :

Dans l'esprit du grand public, un traitement donné par voie orale pourrait signifier qu'il est moins efficace qu'un homologue administré en intraveineux et donc, moins toxique. Pour autant, comme toutes substances actives, ces thérapies orales sont dotées d'effets indésirables pouvant s'avérer sévères. La prévention et la gestion de leurs toxicités sont des enjeux majeurs dans le parcours de soin ambulatoire du patient sous thérapie orale.

L'explicitation des effets indésirables au patient permet de l'informer des risques associés à sa prise de thérapie orale et de lui prodiguer des conseils de prévention et de gestion en cas de survenue de toxicités. Ces informations lui permettront de mieux appréhender son nouveau traitement. [116]

Plus la prise en charge des effets indésirables est précoce (bas grades) et adaptée, moins la prise médicamenteuse ultérieure et l'efficacité clinique ne sont impactées. En effet, des toxicités de haut grade nécessitent de plus longues pauses thérapeutiques. Or, l'efficacité thérapeutique est corrélée à des taux plasmatiques constants et durables dans le temps.

La gestion des toxicités passe également par la formation des professionnels de santé et par une coordination pluridisciplinaire entre les acteurs de premiers recours et les professionnels hospitaliers.

Un tableau reprenant les toxicités les plus fréquentes survenant sous thérapies orales ainsi que les conseils associés pouvant être prodigués par les professionnels de santé, notamment les pharmaciens hospitaliers et officinaux, est disponible en annexe (Cf Annexe 1).

d) Interactions médicamenteuses :

La dernière grande problématique est le risque d'interactions médicamenteuses. On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux ou plusieurs médicaments conduit à potentialiser ou minimiser les effets (thérapeutiques ou indésirables) d'au moins un de ces médicaments.

Ces interactions peuvent être d'ordre :

- physico-chimiques par instabilité du médicament au cours de son administration lorsqu'il est associé à une autre molécule. Par exemple, l'injection de Ceftriaxone et de sels de calcium en Y au sein d'un même arbre peut provoquer une complexation, pouvant s'avérer mortelle.
- et/ou pharmacodynamiques avec des effets synergiques ou antagonistes. L'association des anti-parkinsoniens (agonistes dopaminergiques) et du Métoclopramide (antagoniste dopaminergique) sont contre-indiqués à cause du risque d'antagonisation réciproque.
- et/ou pharmacocinétiques provoquant une modification des concentrations plasmatiques par action sur les phases d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination.

La majorité des interactions médicamenteuses sont d'ordre pharmacocinétique, au cours de l'étape de métabolisation du principe actif avec la participation des cytochromes enzymatiques. Le CYP3A4/5 surtout, mais aussi le CYP1A2, CYP2C19 et l'UGT1A1 jouent un rôle important dans le métabolisme des IK. Les co-médications tout comme les IK peuvent être des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques. [117] Les conséquences potentielles peuvent être une modification des concentrations plasmatiques (diminution ou augmentation) des thérapies orales et/ou des co-médications. Un impact sur l'efficacité thérapeutique et/ou la toxicité des thérapies orales est alors à attendre. [118] [119] [120]

Ces interactions thérapie orale/co-médications peuvent concerner les traitements allopathiques mais également la gamme des thérapies complémentaires (TC), qui sont fortement consommées par un grand nombre de patients atteints d'un cancer.

Les TC regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle. [121] En adoptant une vision pharmaceutique, nous allons considérer comme TC, les

substances appartenant à la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie et aux compléments alimentaires (notamment sels et minéraux).

L'étude Mollatiosis menée au niveau Européen a révélé qu'un tiers des patients sous chimiothérapie avaient recours à des TC [122]. Au niveau national, des résultats similaires ont été démontrés, avec une tendance à la hausse dans la consommation de TC. [123] [124]

Une étude rétrospective réalisée au sein de l'ICM en 2018 a mis en évidence une consommation de TC pour 35% des patients vus en consultations pharmaceutiques de primo-prescription.

Parmi les TC, la phytothérapie et les tisanes constituent les classes les plus susceptibles d'engendrer des interactions médicamenteuses avec les anticancéreux. En l'absence de données scientifiques disponibles concernant l'association de ces TC aux thérapies orales, le principe de précaution conduisant à l'arrêt de la TC est à privilégier.

L'analyse pharmaceutique des interactions médicamenteuses potentielles entre la thérapie orale prescrite et le reste du traitement usuel du patient est une étape clé dans le processus de primo-prescription. La polymédication, l'automédication, les TC sont autant de paramètres que le pharmacien devra prendre en compte dans son analyse.

e) Dépenses liées aux thérapies orales :

La diminution des séjours hospitaliers (principalement en hôpital de jour) au profit des consultations médicales conduit à une évolution des modes de tarification en cancérologie. Le virage ambulatoire en oncologie va permettre la réalisation d'économies à ce niveau, bien que ces nouvelles thérapies orales aient un coût élevé.

Un rapport de l'INCA sur les années 2014-2015 montre que la moitié des dépenses pour les médicaments anticancéreux en sus de la T2A sont dues aux thérapies ciblées en milieu hospitalier public. Ce chiffre s'élève à 72% pour le secteur hospitalier privé.

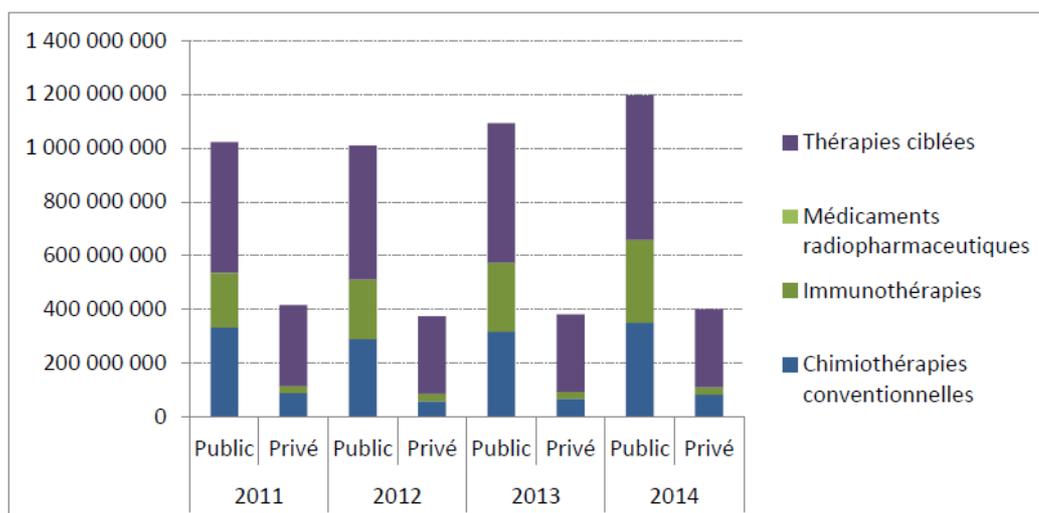


Figure 8 : Répartition des dépenses listées en sus selon le type de médicament anticancéreux pour les années 2011, 2012, 2013, 2014 [125]

En milieu ambulatoire, les thérapies ciblées représentent la moitié des dépenses pour les médicaments anticancéreux dispensés en officine.

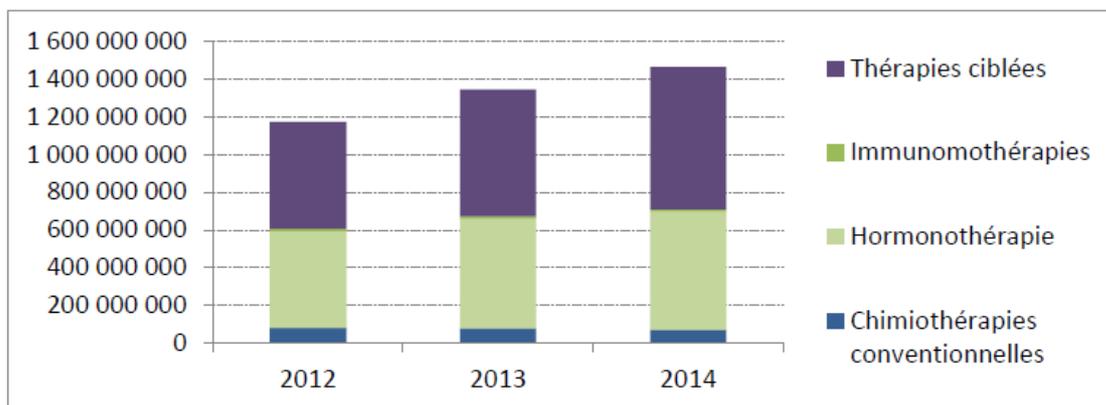


Figure 9 : Répartition des dépenses en euros associées aux médicaments anticancéreux dispensés en officine de ville pour les années 2012, 2013, 2014 [125]

En ne considérant que les thérapies ciblées orales disponibles sur le marché français en 2015, le prix moyen d'un mois de traitement pour un patient de 70 kg pour 1m70 était d'environ 3 693 euros (minimum 1 802 euros ; maximum 7 133 euros). [126]

Bien que les thérapies orales soient des thérapeutiques onéreuses, des études sont en cours pour essayer de mettre en évidence leur efficacité comparativement à des chimiothérapies conventionnelles dans certains types de cancer. [127]

5) Parcours du patient sous thérapie orale :

a) Virage ambulatoire et chronicisation :

Les évolutions thérapeutiques en cancérologie amorcées par les thérapies ciblées ont permis la chronicisation du cancer. Par ailleurs, le traitement par voie orale a initié un virage ambulatoire en oncologie. Ces évolutions nécessitent la réorganisation de notre système de soin, en incluant davantage les acteurs de premiers recours ambulatoires, pour garantir une continuité dans le parcours de soin du patient. Tout au long de sa prise de thérapie orale, le patient alternera entre une prise en charge hospitalière et ambulatoire.

Le médecin oncologue prescrit la thérapie orale lors d'une consultation médicale de primo-prescription, qui peut être complétée par d'autres consultations pluridisciplinaires (infirmière, pharmaceutique...). La primo-dispensation et les dispensations de renouvellements de la thérapie orale se réalisent, sauf exception, en pharmacie de ville.

En l'absence de difficultés identifiées chez le patient et en dehors des consultations de suivi, les cycles de thérapies orales se renouvellent après validation de la tolérance clinico-biologique par un infirmier de coordination, sans consultation médicale préalable. Ce fonctionnement autonomise ainsi le patient qui devient acteur de sa pathologie et de son traitement. Cependant, des toxicités peuvent survenir au décours de son parcours de soins. Les acteurs de premiers recours, premiers professionnels de santé à pouvoir intervenir dans la boucle, ont donc un rôle primordial. Pour autant, la participation active des acteurs de premiers recours n'est possible que par une coordination préalable entre la ville et l'hôpital. Ce lien est d'autant plus important que le manque de communication et de collaboration entre les différents professionnels de santé entraîne un manque d'efficacité dans les interventions auprès des patients à risque. [128]

La figure ci-dessous reprend le parcours de soin du patient traité par thérapie orale. Tout au long de sa prise d'anticancéreux par voie orale, le patient est suivi par des professionnels de santé hospitaliers et libéraux, pour sa pathologie cancéreuse mais également pour ses autres comorbidités. Une communication entre les deux parties est une condition obligatoire à la qualité et à la sécurisation de la prise en charge du patient.

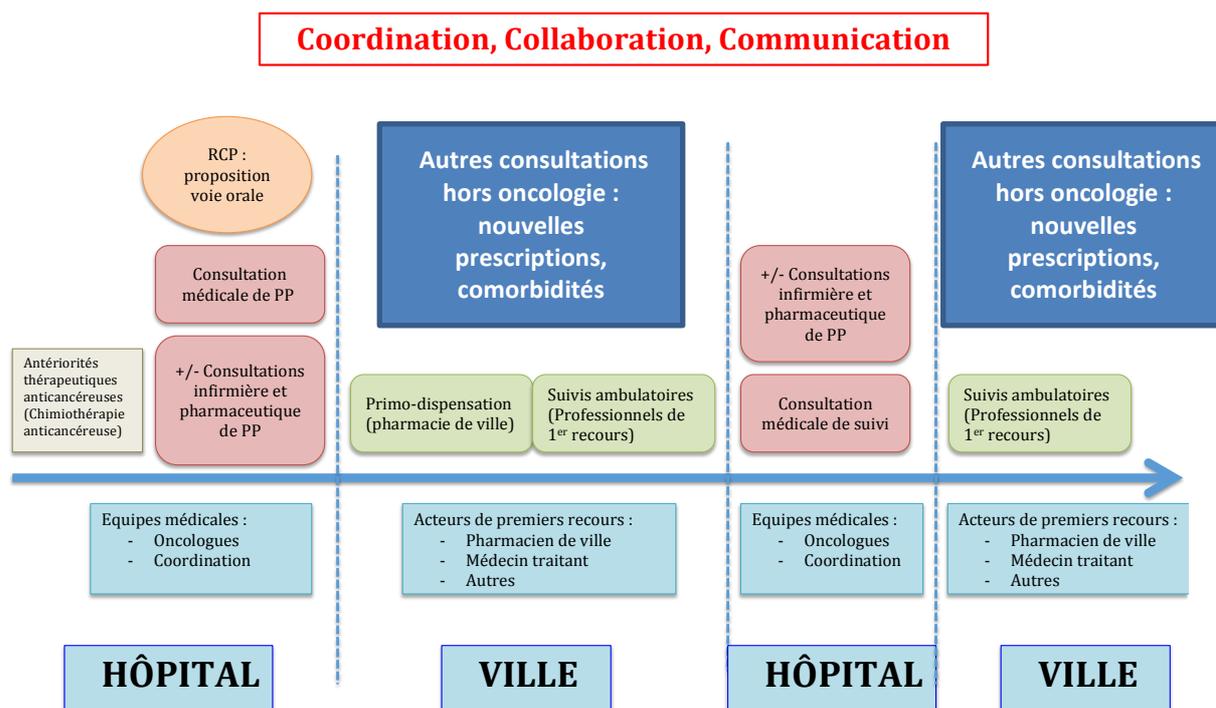


Figure 10 : Parcours de soin du patient sous thérapie orale [129]

b) Rôle du pharmacien :

Le rôle et l'impact du pharmacien clinicien dans les services cliniques et en hospitalisation de jour d'onco-hématologie sont décrits dans la littérature. [130] [131] [132] [133] [134] [135] [136] Son expertise pharmaceutique contribue à la sécurisation de la prise en charge des patients. Ce professionnel de santé exerce plusieurs missions : la gestion et la préparation des chimiothérapies anticancéreuses, l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies, la réalisation d'interventions pharmaceutiques auprès des équipes médicales, le transfert de compétences vers le patient et son entourage, les suivis cliniques des patients, les visites, les consultations pharmaceutiques ...

L'arrivée des thérapies orales n'a fait que renforcer le besoin d'une présence pharmaceutique dans la prise en charge des patients en onco-hématologie. Le pharmacien clinicien, au sein de l'équipe pluridisciplinaire des thérapies orales, permet de répondre à plusieurs enjeux que sont :

- l'amélioration de l'observance médicamenteuse,
- la prévention et la gestion des toxicités,

- l'analyse des interactions médicamenteuses (ou drug-drug interaction) entre la thérapie orale et les traitements usuels du patient (allopathiques et/ou TC)
- La coordination avec les pharmaciens d'officine

En mettant à disposition ses connaissances sur le médicament et les bénéfices attendus sur la pathologie cancéreuse, le pharmacien améliore de manière significative l'observance médicamenteuse des patients par le biais d'interview téléphoniques, de conciliations médicamenteuses, de programmes d'éducation thérapeutique ou d'entretiens pharmaceutiques. [137] [138] [139] [140][141]

Ses connaissances clinico-pharmacologiques, physio-pathologiques et pharmacocinétiques font du pharmacien un acteur privilégié pour la prévention et la gestion des toxicités. [142]

Outre l'amélioration de l'observance et de la gestion des toxicités, le risque majeur d'interactions impliquant les thérapies orales nécessite une analyse pharmaceutique approfondie, guidée à travers une recherche croisée faisant appel à des bases de données agréées par la HAS telles que Thériaque®, le Vidal® ou le thésaurus de l'ANSM®. Ces bases de données sont amenées à être complétées voire suppléées par de nouveaux outils de gestion des interactions comme la méthode DDI-predictor® (Drug Drug Interaction Predictor). En effet, seules 26% des interactions médicamenteuses relatives aux thérapies orales sont décrites dans le Vidal et près de 58% d'entre elles ne donnent pas de conduite à tenir. [143]

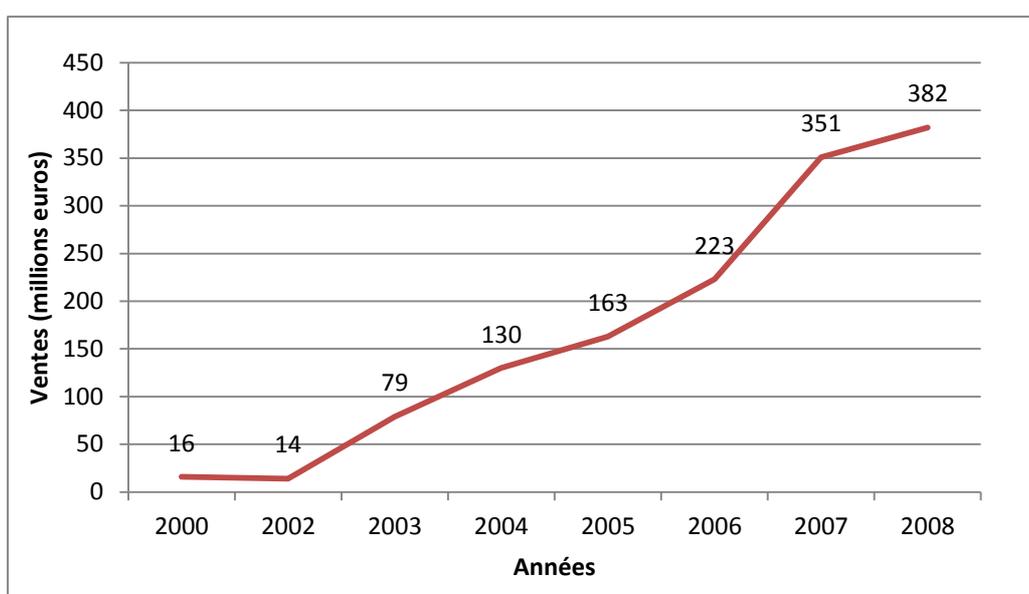
La méthode DDI predictor® est fondée sur des données *in vivo*, permettant d'estimer l'exposition d'un médicament sous l'effet d'un inhibiteur ou d'un inducteur pour un cytochrome donné et ainsi prévoir de manière quantitative les interactions médiées par ces derniers. Le renseignement du polymorphisme du cytochrome peut aussi avoir un impact sur l'AUC. [144] [145] [146] [147]

Ce nouvel outil ne répertorie pas encore toutes les thérapies orales mais il constitue une aide précieuse pour le clinicien en permettant un ajustement des posologies des co-médications ou des thérapies orales lors de la détection d'une interaction pharmacocinétique.

L'analyse des interactions thérapie orale/TC sont également sous la responsabilité du pharmacien. Le manque de pertinence clinique des données décrites dans la littérature, avec une large majorité d'études réalisées *in vitro* ou au mieux, *in vivo* chez l'animal, constitue une difficulté évidente pour les pharmaciens et les médecins oncologues. [148] Des outils ont été développés pour aider les pharmaciens dans leur recherche d'interactions avec la

phytothérapie. Le MSKCC about Herbs database®[149] a été créé par le mémorial Sloan Kettering Cancer Center par des pharmaciens et botanistes. Hedrine (Herb drug interaction database®) a été développé par l'université de Grenoble et recense les études cliniques et les cas cliniques rapportés (case reports) sur les interactions entre plantes médicinales et médicaments allopathiques [150].

De plus en plus de patients sont traités par une thérapie orale au cours de leur pathologie cancéreuse. Sachant que la majorité de ces traitements est directement disponible en pharmacie de ville, le pharmacien d'officine est un acteur de premiers recours occupant un rôle central dans le parcours de soin du patient en oncologie. Ses missions concernant le patient atteint d'une pathologie cancéreuse vont d'ailleurs être amenées à augmenter dans les prochaines années. [151]



Graphique 3 : Les ventes d'anticancéreux oraux sont en forte augmentation dans les pharmacies de villes depuis les années 2000 (millions d'euros). [152]

La participation du pharmacien officinal dans le parcours de soin du patient sous thérapie orale doit être encouragée puisque 80% des risques identifiés dans le parcours de soins des patients sous anticancéreux oraux sont liés à un défaut de formation et/ou d'information sur le traitement et sa gestion. [153]

c) Organisations pharmaceutiques améliorant le parcours de soin des patients sous thérapies orales :

Des organisations, qu'elles soient hospitalières ou ambulatoires, permettent d'optimiser et de sécuriser le parcours de soin du patient sous thérapie orale.

i) En milieu hospitalier :

Le pharmacien clinicien exerçant en oncologie, dans le cadre de son activité de pharmacie clinique, peut optimiser et sécuriser la prise en charge du patient sous thérapie orale. Il peut notamment agir par l'intermédiaire de consultations pharmaceutiques oncologiques (CPO) de primo-prescriptions, d'un programme d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP), d'analyse pharmaceutique de prescriptions dans un service de soin...etc.

- **Consultations de primo-prescriptions de chimiothérapie orale :**

La mise en place de consultations de primo-prescriptions de chimiothérapies orales (consultations de PPCO) vient répondre aux objectifs du 2^{ème} puis 3^{ème} plans cancer ainsi qu'aux axes de travail identifiés par la DGOS et l'INCA [10] [154] [155] [156] [157]. Les consultations de PPCO sont réalisées à la suite d'une initiation ou d'une modification de thérapie orale anticancéreuse. Depuis 2016, chaque consultation de PPCO déclarée dans le FICHSUP ouvre droit au versement à l'établissement de santé autorisé d'un montant forfaitaire de 45 euros (initialement 93 euros en 2016) dans le cadre de la « mission d'intérêt générale des primo-prescriptions de chimiothérapie orale (PPCO) ». [10] [158]

	Salaire moyen annuel avec charges, €	Salaire horaire moyen chargé, €	Salaire moyen chargé par demi-heure, €
Oncologue	132 914	66	33
Pharmacien	120 910	60	30
Infirmier	57 683	36	18
Secrétaire	37 959	24	12
Total		186	93

Tableau 6 : Calcul de la valorisation financière des consultations de PPCO pluri-professionnelles pour les patients initiant une thérapie orale. [158]

La dernière colonne du tableau ci-dessus a servi de base pour le financement des consultations de PPCO, en considérant 30 minutes de participation pour chaque intervenant.

Ce financement incite à la réalisation de consultations pluridisciplinaires. Selon les centres, les consultations de PPCO médicales peuvent être complétées par des consultations infirmières et/ou pharmaceutiques, permettant une meilleure prise en charge globale du patient et de sa pathologie.

Le médecin oncologue reçoit le patient pour une consultation médicale externe, pour l'informer de la proposition issue de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire concernant l'initiation d'un traitement anticancéreux par voie orale. Lorsque le patient accepte la proposition de soin, le médecin développe les principales informations relatives à la thérapie orale (modalités de prise, bénéfices attendus, observance, effets indésirables, contre-indications, ...etc) ainsi que le schéma thérapeutique qui sera formalisé dans le Programme Personnalisé de Soins (PPS). Il lui présente également les modalités du suivi du traitement à domicile, en lien notamment avec son médecin traitant, ainsi que des prochaines consultations avec lui.

Depuis 2010, 45 hôpitaux à travers la France expérimentent la personnalisation du parcours de soin du patient sous thérapie orale avec la mise en place d'un infirmier de coordination hospitalier (IDEC : infirmières diplômées d'État de coordination) [159].

De plus, selon l'organisation des établissements, une consultation pharmaceutique oncologique (CPO) peut compléter le parcours de soin du patient. La CPO, réalisée par un pharmacien clinicien spécialisé en oncologie, vient répondre à plusieurs objectifs dont la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a établi des recommandations :

- L'évaluation des connaissances du patient et/ou de l'aidant (modalités de prise, effets indésirables...) et son adhésion à sa prise en charge
- La bonne compréhension des modalités de prise par le patient
- Donner au patient les moyens d'identifier, prévenir et limiter les effets indésirables et de connaître la conduite à tenir en cas de toxicité grave
- La réalisation d'une analyse pharmaceutique du traitement médicamenteux (intégrant médicaments, phytothérapie, compléments alimentaires, médecine alternative et complémentaire)
- La participation à l'évaluation et à l'amélioration de l'observance globale [160]

Acteurs	Médecin oncologue /spécialiste d'organe	IDE	Pharmacien
Actions à réaliser de façon systématique	<ul style="list-style-type: none"> • Informe le patient de la proposition de traitement et du temps de réflexion • Evalue la faisabilité du traitement au domicile • Prescrit le traitement (posologie, plan de prise ..) • Donne des informations sur le traitement, la prévention et gestion des EI ... 	<ul style="list-style-type: none"> • Reformule les informations données par le médecin sur le traitement, la prévention et la gestion des EI • Donne des conseils pratiques pour la prévention des EI • Sensibilise le patient à l'autosurveillance des signes et symptômes des EI • Informe le patient sur la CAT en cas d'EI grave (numéro d'appel...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Réalise le bilan partagé de médication et l'analyse pharmaceutique de l'ensemble du traitement du patient y compris les traitements non liés à la maladie cancéreuse • Donne des conseils pharmaceutiques : modalités de prises, conseils de bon usage, précaution pour la manipulation, CAT en cas d'oubli et de surdosage • Sensibilise à la prévention et gestion des EI • Met en place une coordination avec le pharmacien d'officine
Actions à réaliser au cas par cas		<ul style="list-style-type: none"> • Entre en relation avec l'assistante sociale si besoin • Peut programmer des RDV de suivi (téléphonique, ...) • Peut orienter vers un réseau ou PS 	<ul style="list-style-type: none"> • Réalise le plan pharmaceutique Personnalisé
Actions transversales	Recueille les informations sur les professionnels de ville pour la mise en place d'une coordination avec la ville Evalue et informe sur un possible programme ETP		
Documents remis au patient	<ul style="list-style-type: none"> - PPS : soins de support - Contact dédié personnalisé pour le suivi (numéro de téléphone) - Fiches de bon usage - Proposition d'outils : Carnet de suivi, outil connecté 		

Figure 11 : Missions des acteurs intervenant dans le cadre des consultations de PPCO [161]

Selon les orientations choisies par les établissements, les équipes infirmières et/ou pharmaceutiques peuvent s'organiser dans le cadre d'une « coordination thérapies orales ». Cette organisation permet d'intervenir auprès de tous les patients initiant une thérapie orale au sein du centre de lutte contre le cancer (CLCC). Les informations reçues pendant la consultation médicale sont reprises avec l'infirmier de coordination et le pharmacien clinicien hospitalier. La PPCO est ainsi encadrée par une équipe dédiée et formée sur ces nouveaux anticancéreux oraux. Par ailleurs, le lien ville hôpital est initié avec les différents acteurs de premiers recours (coordination du parcours de soin).

Selon les types d'organisation, les consultations infirmières et pharmaceutiques sont réalisées le jour même de la consultation médicale de PPCO ou bien reprogrammées quelques jours après.

Les différentes consultations de PPCO, réalisées le jour même, facilitent l'organisation du patient (limitation des contraintes géographiques, patient non véhiculé ou à mobilité

réduite...). Cependant, l'addition des consultations peut être dense pour le patient et nécessite une organisation et une coordination de la part des équipes médicales, pharmaceutiques et infirmières.

Les consultations infirmières et/ou pharmaceutiques planifiées quelques jours après la PPCO permettent de pallier aux contraintes organisationnelles intra hospitalières et d'assimilation du patient (délai entre l'annonce et l'introduction de la thérapie orale). Cependant, cette organisation engendre un transport supplémentaire pour le patient (non remboursé en l'absence de consultation médicale conjointe) et autorise la sortie du patient, muni de son ordonnance de thérapie orale sans que le lien ville hôpital n'ait été fait et sans la garantie qu'il ne le débute pas avant la consultation de coordination.

Ces deux types d'organisations internes présentent leurs avantages et inconvénients et nécessitent d'être connues des différentes parties prenantes de PPCO. Il serait intéressant d'adapter l'organisation en fonction de chaque patient pour une prise en charge personnalisée.

L'enveloppe budgétaire allouée aux consultations de PPCO est nécessaire mais est actuellement insuffisante pour couvrir l'activité. Le temps pharmaceutique, pouvant aller de 30 minutes à 1 heure par consultation hors actions de coordination ville/hôpital, n'est pas entièrement couvert dans les modalités de financement prévues par la MIG. Il en est de même pour le temps infirmier et médical. Face à l'enjeu de sécurisation du parcours de soins pour les patients initiant une thérapie orale, ces organisations existent mais ce financement non adapté à l'ensemble des activités réalisées soulève la question de la pérennité des consultations de PPCO pluridisciplinaires.

- Programme d'éducation thérapeutique pour les patients sous chimiothérapies orales :

Un programme d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) est défini comme « un ensemble coordonné d'activités d'éducation, animées par des professionnels de santé ou une équipe, avec le concours d'autres professionnels et de patients. » Ce programme est destiné à des patients et à leur entourage. [162] Ils permettent d'améliorer la compliance au traitement anticancéreux oral et assurent une sécurisation dans la prise en charge.

La création d'un programme d'ETP se fait selon le respect des axes d'orientation définis par la Haute Autorité de Santé. [163] Ce programme est réalisé par une équipe multi-

professionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle. Il doit permettre au patient de répondre à différents objectifs comme comprendre sa maladie, s'impliquer dans la prise en charge de sa maladie, comprendre et gérer son traitement, prévenir et surveiller les effets indésirables du traitement et de la maladie, repérer et gérer les effets indésirables du traitement et de la maladie ...

Un Bilan Educatif Partagé (BEP) sera initié au début du programme ETP pour chaque patient. Ce BEP permettra d'identifier les difficultés du patient, ses ressources et ses priorités. Ces 3 critères permettront d'établir un Programme Personnalisé d'Education Thérapeutique (PPET) qui sera remis au patient et transmis, après son accord, aux médecins référents (médecins traitants et oncologues).

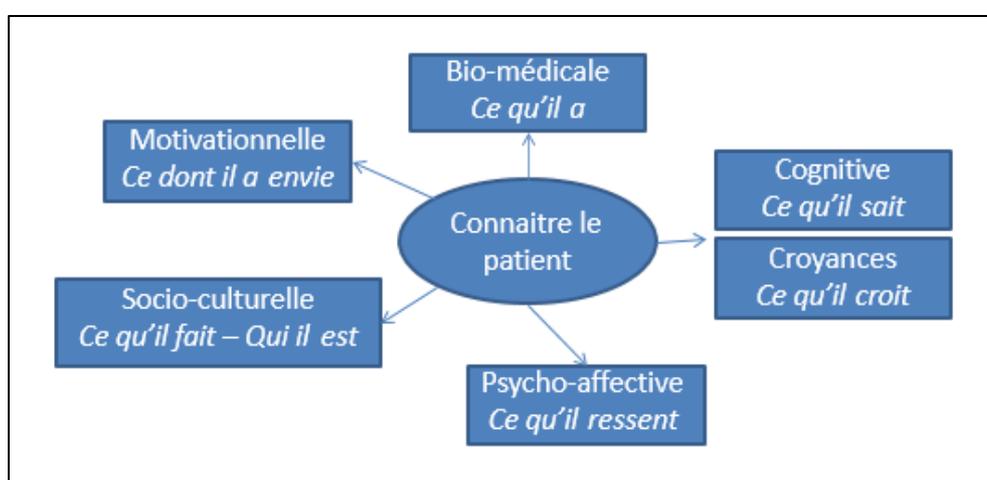


Figure 12 : Bilan Educatif partagé [164]

Les programmes d'ETP peuvent obtenir des financements publics (par l'ARS dans le cadre des SROS (Schéma Régionale d'Offre de Soins) et des SRP (Schéma Régional de Prévention) ou par des appels à projet ou par la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) dans le cadre des FNPEIS) et/ou privés (industrie pharmaceutique) [165]. Cependant, le financement d'un programme ETP reste fastidieux. Par ailleurs, la lourdeur du cadre administratif, les modalités d'auto-évaluation des programmes et les difficultés logistiques des patients constituent un frein au déploiement de ces programmes.

L'AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) met à disposition la liste des programmes ETP dédiés aux patients sous anticancéreux oraux. [166]

Ces programmes s'inscrivent dans la démarche du patient acteur. L'élaboration du BEP avec le patient lui permettra d'orienter son programme de manière personnalisée.

Le pharmacien contribue à la mise en œuvre du programme éducatif au travers de l'utilisation d'outils et d'animations pédagogiques (plannings médicamenteux, rondes de décisions, piluliers, cartes de mise en situation, quizz...). Son activité est essentiellement portée sur l'observance médicamenteuse, la sensibilisation aux risques liés à l'automédication et la prévention du risque iatrogène. Le rôle du pharmacien est essentiel au sein de ces programmes. Or, un état des lieux réalisé en 2016 sur les CLCC de France montre que seuls 70% des programmes ETP concernant les traitements ont un pharmacien dans l'équipe pluridisciplinaire. [167]

Avec l'aide des différents professionnels médicaux et paramédicaux, le patient devient ainsi acteur et expert de sa pathologie et de sa prise en charge. Il pourra développer des compétences d'auto-soins, d'autonomisation, lui donnant toutes les armes pour gérer au mieux sa maladie et par conséquent son traitement. La participation à ces programmes d'ETP permet également aux patients d'échanger sur leurs expériences personnelles avec d'autres malades.

Contrairement aux CPP, le programme ETP ne peut être proposé à tous les patients initiant une thérapie orale. Et pour cause, le nombre de participants est limité principalement pour des raisons organisationnelles et d'effectifs de personnel.

Les consultations de PPCO et les programmes ETP sont donc dans la continuité l'un de l'autre. Les consultations de PPCO permettent de donner les bases fondamentales au patient lui permettant de débiter son traitement par thérapie orale de manière encadré et contrôlé. Le programme ETP permettra d'approfondir toutes les notions déjà abordées de manière personnalisée avec des approches pluridisciplinaires qui permettront au patient de prendre en charge sa pathologie de manière globale.

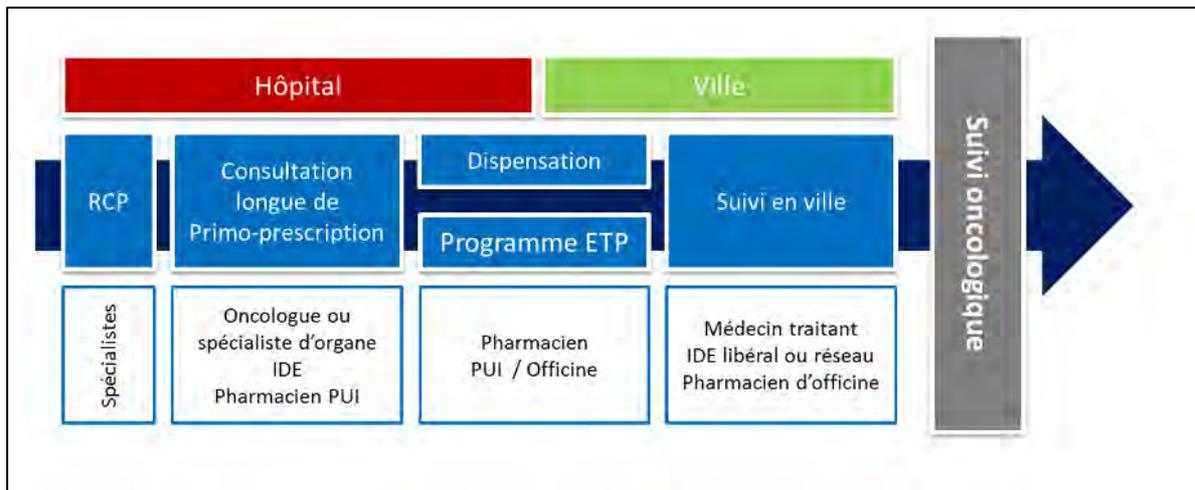


Figure 13 : Parcours de soins du patient sous thérapie orale, implications des différents acteurs [161]

ii) En milieu ambulatoire :

La facilité d'accès géographique de l'officine et la présence permanente d'un professionnel de santé sans rendez-vous et sans coût font du pharmacien officinal un acteur de premier recours sollicité par les patients. Son implication dans le parcours de soin du patient sous thérapie orale est donc justifiée et nécessaire, d'autant que la plupart des thérapies orales sont sorties de la réserve hospitalière et sont donc directement disponibles en pharmacie de ville. [168] Selon les organisations des établissements, le patient n'est pas systématiquement vu par un pharmacien hospitalier à la suite d'une PPCO. Pour certains patients, les interventions pharmaceutiques ne seront alors réalisées que par le pharmacien d'officine.

Dans le même temps, des évolutions réglementaires de la profession de pharmacien d'officine étendent leurs compétences à de nouveaux domaines, dont celui de l'oncologie.

Un avenant à la convention pharmaceutique 2018-2022 inscrit les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous chimiothérapies orales comme une des nouvelles missions du pharmacien d'officine. [151] Ces entretiens pharmaceutiques tendent à valoriser le rôle éducatif du pharmacien en s'appuyant sur des compétences de conseil, de prévention et d'information.

Bien que l'expérience acquise à travers les entretiens pharmaceutiques menés sur l'asthme et les anticoagulants puisse servir de fil conducteur, une formation initiale et continue des pharmaciens de ville ainsi qu'une coordination entre les acteurs de la ville et l'hôpital semble nécessaire. La littérature fait état d'un manque de connaissances dans le domaine de

l'oncologie de la part des pharmaciens d'officines. Seuls 5,4% des pharmaciens d'officine bénéficieraient d'une formation initiale en oncologie, et 19% d'une formation continue datant de moins de deux ans. [169]

Le pharmacien d'officine peut obtenir des informations sur le patient et sa prise en charge par deux moyens de communication informatisés : le DMP (Dossier Médical Informatisé) et le DCC (Dossier Communicant en Cancérologie).

Le DMP a été mis en place en 2004 avec la collaboration de l'Etat, la caisse d'assurance maladie et l'ASIP (Agence Française de la Santé Numérique). Il est proposé à toutes les personnes qui sont bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Il n'est pas obligatoire mais permet de regrouper l'ensemble des données médicales nécessaires au suivi des personnes comme : les comptes rendus hospitaliers et radiologiques, les résultats d'analyses de biologie, les antécédents et allergies, les actes importants réalisés et les médicaments qui ont été prescrits et délivrés... [170] Les données médicales sont consultables après accord du patient par toute personne actrice de sa prise en charge. Elles sont stockées sur un serveur informatique sécurisé agréé par le ministère de la santé. La liste des logiciels permettant l'accès au DMP est accessible sur le site suivant : www.esante.gouv.fr. Sinon, les professionnels de santé peuvent accéder au DMP par le portail national. [171] Chaque création de DMP par le pharmacien d'officine donne droit à une rémunération d'un euro. Par ailleurs, la consultation du DMP par lecture de la carte vitale est une perspective qui devrait redynamiser son utilisation par les professionnels de santé. Il est à noter que le DMP n'est pas spécifique à la prise en charge oncologique du patient. Les professionnels de santé peuvent donc avoir accès à des informations relatives à la prise en charge globale du patient.

Le DCC a été mis en place par l'INCA et l'ASIP Santé avec une phase d'expérimentation en 2009. C'est un dossier numérique visant à améliorer la coordination des prises en charge en cancérologie. L'instruction d'avril 2016 annonçait que chaque ARS devait mettre en place, en collaboration avec les réseaux régionaux de cancérologie, le DCC pour 2017 pour que chaque patient atteint d'un cancer en soit bénéficiaire. Le DCC se généralise progressivement : en 2017, 81 % des patients traités pour un cancer avaient un DCC ouvert. [172] Le DCC comprend les comptes rendus d'anatomo-cytopathologie, les comptes rendus opératoires, la fiche de RCP qui établit la proposition thérapeutique, le PPS, le PPAC (Programme Personnalisé de suivi et de surveillance dit de l'Après Cancer).

L'utilisation de ces outils permet la mise en commun des données médicales et offre une prise en charge sécurisée, efficiente et de qualité.

Bien qu'existants, ces outils ne sont pourtant pas généralisés en pratique pour la prise en charge des patients sous thérapies orales. La mise en place d'autres outils semble alors utile pour favoriser la communication entre les pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Nous venons de montrer que la prise de thérapie orale a engendré un virage ambulatoire dans le parcours de soin du patient en oncologie impliquant un suivi partagé entre la ville et l'hôpital. Le développement du lien ville hôpital pharmaceutique permet de répondre à deux grands enjeux :

- L'accompagnement du patient dans la gestion de sa prise médicamenteuse,
- La coordination entre les différents professionnels de santé prenant en charge le patient.

Ces axes d'améliorations ont incité l'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM à développer le lien ville hôpital pharmaceutique pour tous les patients initiant une thérapie orale. Il n'existe à l'heure actuelle aucun guide national validé. Si certains supports existent tel le site SFPO Oncolien® qui propose des fiches informatives sur les thérapies orales, il paraissait essentiel pour les pharmaciens de l'ICM de créer des outils internes dans le cadre de la coordination ville hôpital.

PARTIE 2 : Développement du lien ville hôpital pharmaceutique appliqué aux thérapies orales : Exemple de l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) :

A) Mise en place des consultations pharmaceutiques au sein de l'ICM :

Face à l'essor des thérapies orales dans la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses, l'équipe pharmaceutique clinique de l'ICM a mis en place des consultations pharmaceutiques dédiées en 2016. Ces consultations pharmaceutiques ont été la première étape nécessaire au déploiement du lien ville hôpital pharmaceutique.

1) Préambule de la mise en place des consultations pharmaceutiques :

Les consultations pharmaceutiques oncologiques (CPO) au sein de l'ICM ont été mises en place dans le cadre du dispositif de coordination de prise en charge des patients sous thérapies orales [10]. Devant une file active de patients débutant un anticancéreux par voie orale de plus en plus importante, une priorisation des patients concernant la réalisation de CPO a été nécessaire. De ce fait, les équipes, pharmaceutique et infirmière, prennent en charge les patients sous thérapies orales regroupant les cytotoxiques et les thérapies ciblées *per os*.

Au sein de l'ICM, les patients, pour lesquels une CPO est réalisée, intègrent le dispositif de « coordination thérapie orale » composé par les médecins oncologues, des infirmiers de coordinations et des pharmaciens cliniciens.

La mise en place de ce dispositif a pour principal objectif la sécurisation du parcours de soin du patient sous thérapie orale. Pour la partie pharmaceutique, les trois priorités sont l'autonomisation du patient vis-à-vis de son traitement, la prévention du risque iatrogène et la continuité de prise en charge du milieu hospitalier vers le milieu libéral, par l'implication des pharmaciens d'officines.

Les pharmaciens cliniciens de l'ICM se sont formés à cette nouvelle activité par la participation aux consultations médicales de suivi des patients sous thérapies orales. Cette initiative était nécessaire pour analyser les informations délivrées, comprises et enfin retenues ou non par les patients sur leur nouveau traitement. Ces analyses ont permis d'adapter les CPO aux attentes des oncologues médicaux et surtout aux besoins des patients. Les consultations de suivi ont aussi enrichi l'expérience clinique de l'équipe pharmaceutique, notamment en matière de prévention et de prise en charge des toxicités engendrées par les thérapies orales.

2) Chronologie de la mise en place des consultations pharmaceutiques au sein de l'ICM :

Après cette période de formation, les premières CPO ont débuté en Février 2016. Elles ont tout d'abord été réalisées pour les patients pris en charge par un des oncologues médicaux de l'ICM, spécialisé en pneumologie. Cette spécialité représentait, en 2016, 40% des thérapies orales prescrites au sein de l'ICM, l'établissement ne prenant pas en charge l'onco-hématologie. L'équipe pharmaceutique de l'ICM a préféré perfectionner ses entretiens pharmaceutiques au sein d'une seule spécialité, avant de les étendre à l'ensemble des spécialités d'organes.

Ainsi depuis le début d'année 2017, tous les patients de l'ICM initiant une thérapie orale (cytotoxiques et thérapies ciblées *per os*), toute indication confondue pour les cancers solides, sont éligibles aux CPO conjointement à la consultation infirmière de coordination.



Figure 14 : Synthèse de la chronologie de mise en place des consultations pharmaceutiques en oncologie au sein de l'ICM

3) Consultations pharmaceutiques oncologiques au sein de l'ICM :

Après concertation pluridisciplinaire des équipes médicales, infirmières et pharmaceutiques de l'ICM, il a été décidé de réaliser la consultation pharmaceutique en binôme avec l'infirmier de coordination, le jour même de la primo-prescription.

L'organisation binomiale permet l'optimisation des consultations infirmières et pharmaceutiques en évitant les redondances, qui peuvent s'avérer contraignantes pour le patient. En effet, l'infirmier de coordination, de par sa formation, fait un point initial avec le patient sur son contexte de vie, ses aidants, ses atouts et ses limites par rapport à sa future prise de thérapie orale. Cette contextualisation est nécessaire pour pouvoir orienter de manière pertinente la suite de l'entretien pharmaceutique. Le pharmacien pourra alors adapter son discours au patient pour que ce nouveau traitement s'intègre au mieux dans son quotidien. Par exemple, le pharmacien peut proposer au patient de prendre son traitement après son petit déjeuner pour les thérapies orales nécessitant d'avoir l'estomac plein. Cependant, si la question « prenez-vous un petit déjeuner ? » n'est pas posée au cours de l'entretien, cette information peut ne pas être prise en compte par le patient si ce dernier n'a pas pour habitude de petit-déjeuner. En adoptant une posture d'écoute, le pharmacien proposera des solutions personnalisées à chaque patient.

Au sein de l'ICM, lorsqu'une thérapie orale est prescrite à un patient, ce dernier est vu par l'équipe pharmaceutique et infirmière à la suite de sa consultation médicale. Cette organisation a été décidée suite à des contraintes logistiques et financières. L'ICM, qui est un Institut Régional du Cancer, a un recrutement sur une grande partie de la région Occitanie.

De façon générale, les CPO reprennent plusieurs éléments, d'après les recommandations précédemment listées. [160] Certains aspects vont être développés, relatifs à l'organisation des CPO réalisées au sein de l'ICM.

Au cours de la CPO, les modalités de prises de la thérapie orale sont revues avec le patient. Le pharmacien clinicien de l'ICM appuiera son discours à l'aide de la prescription médicale, d'un plan personnalisé de soin, de schémas explicatifs et/ou d'une fiche médicament sur la thérapie orale. L'utilisation de ces outils constitue une aide précieuse, notamment pour les traitements possédant un schéma discontinu. Le Palbociclib, indiqué en association dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, a une posologie de 1 gélule de 125 mg par jour, 21 jours consécutifs sur 27. Cette molécule peut être associée à du fulvestrant tous les 15 jours le premier mois puis une fois par mois. Cette association de molécules possède un schéma thérapeutique complexe. L'utilisation d'outils en complément de la CPO peut faciliter la compréhension du patient vis-à-vis de sa future prise médicamenteuse. (Cf Annexe 2)

Les conduites à tenir en cas d'incidents (oubli, vomissements) sont abordées afin que le patient ne soit pas démuni à son domicile face à ces éventuelles questions.

Le patient est ensuite sensibilisé à la notion « d'interaction médicamenteuse ». Ce terme est vulgarisé pour que le patient visualise au mieux ce concept et l'impact que ce phénomène peut avoir sur l'efficacité ou la toxicité de la thérapie orale. Un bilan médicamenteux optimisé (BMO) est réalisé : le pharmacien peut analyser en temps réel les interactions médicamenteuses entre la nouvelle thérapie orale prescrite et le traitement usuel du patient, qu'il soit de nature allopathique ou complémentaire. Pour certains types de traitements, notamment la phytothérapie, le pharmacien clinicien se réserve le droit de revenir ultérieurement vers le patient et dans certains cas vers le médecin prescripteur pour leur communiquer la présence d'une interaction médicamenteuse. La prise de contact avec l'officine permet de compléter l'analyse. Lorsqu'une interaction médicamenteuse est détectée pendant ou à la suite de la CPO, le pharmacien de l'ICM en informe systématiquement l'oncologue prescripteur. La présence d'une interaction médicamenteuse peut induire 3 situations différentes :

- la non modification de la thérapie orale et/ou du traitement habituel avec une surveillance clinico-biologique étroite du patient.

Un suivi tensionnel pourra par exemple être proposé chez un patient traité par un antidépresseur inhibiteur mixte de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline chez lequel un IK anti-VEGF sera initié. Ces deux molécules peuvent induire une hypertension artérielle. Une additivité de la toxicité peut être attendue.

- la modification de posologie de la thérapie orale.

Dans le cadre de sous-dosage potentiel de la thérapie orale et devant l'impossibilité d'arrêter le médicament en cause, l'oncologue réalise une nouvelle prescription (posologie majorée), qui sera communiquée au patient et au pharmacien de ville par l'équipe pharmaceutique de l'ICM.

En présence d'un risque de surdosage potentiel de la thérapie orale, deux possibilités sont possibles : réduction de posologie ou monitoring. Par exemple, un patient VIH + traité et équilibré depuis des années par lopinavir/ritonavir pour lequel du sunitinib est prescrit est à fort risque d'interaction pharmacocinétique. DDI predictor® prédit que l'AUC (Aire sous la courbe) du sunitinib est augmenté d'un facteur 1,71 en présence de l'inhibiteur du CYP3A4, le lopinavir. Le pharmacien clinicien pourra proposer un ajustement posologique du sunitinib à une posologie inférieure que celle habituellement prescrite pour prévenir le risque de surdosage en sunitinib et le développement d'effets indésirables. Un suivi thérapeutique pharmacologique du sunitinib peut être proposé pour vérifier l'exposition plasmatique.

- la proposition de modification du traitement habituel.

S'il s'agit d'un médicament allopathique, le médecin prescripteur est contacté par l'équipe pharmaceutique qui propose une modification de molécule ou de posologie. Par exemple, les médecins cardiologues sont fréquemment appelés pour modifier un traitement anti hypertenseur comme le diltiazem qui inhibe le CYP3A4 et donc pourvoyeur de nombreuses interactions avec les thérapies orales, principalement métabolisées par ce cytochrome.

S'il s'agit d'un médicament non allopathique comme une phytothérapie, l'équipe pharmaceutique demande au patient de la stopper en considérant le rapport bénéfice/risque défavorable. Bien que les données cliniques soient limitées concernant les thérapies complémentaires (TC), il est important d'explicitier au patient les tenants et les aboutissants de notre démarche au bénéfice de son traitement et de sa pathologie.

La présence d'une interaction médicamenteuse est systématiquement communiquée aux pharmaciens officinaux, qui pourront par ailleurs vérifier la modification thérapeutique lors des futures dispensations officinales.

Enfin, le pharmacien clinicien de l'ICM informe le patient sur les effets secondaires fréquents de la thérapie orale et des moyens permettant de les prévenir. Les conduites à tenir en cas de survenue de toxicités sont aussi vues avec le patient. D'une manière générale, la majorité des toxicités surviennent de manière progressive mais dès les premiers mois de traitement. Ce type d'effets indésirables est compatible avec une prise en charge initiale ambulatoire par le médecin généraliste, qui pourra être complétée par un appel auprès de la coordination infirmière par le patient et/ou par une consultation avancée avec l'oncologue médical. Le rôle du médecin traitant dans la prise en charge globale du patient est rappelé au cours de la CPO, et notamment pour la gestion des effets indésirables sous thérapie orale.

Les effets indésirables nécessitant une prévention primaire spécifique sont repris en détail avec le patient. Par exemple, la Capécitabine et les IK anti-VEGFR sont susceptibles de provoquer des syndromes mains-pieds (SMP). Une hydratation préventive par des corps gras au niveau des extrémités mains et pieds, le port de chaussures confortables et de gants en cas de jardinage permettent de prévenir ce syndrome. Une ordonnance type (Cf Annexes 3 et 4), élaborée en collaboration avec les oncologues médicaux, les pharmaciens cliniciens et la dermatologue de l'ICM, est remise aux patients. Cette ordonnance, préventive et/ou curative, permet de prendre en charge ce syndrome rapidement dans l'attente d'une consultation médicale.

L'enjeu pour l'équipe pharmaceutique est le bon équilibre entre la transmission d'informations utiles sur la gestion des toxicités et la majoration d'angoisse du patient concernant la future prise de sa thérapie orale, pouvant favoriser les comportements de non observance.

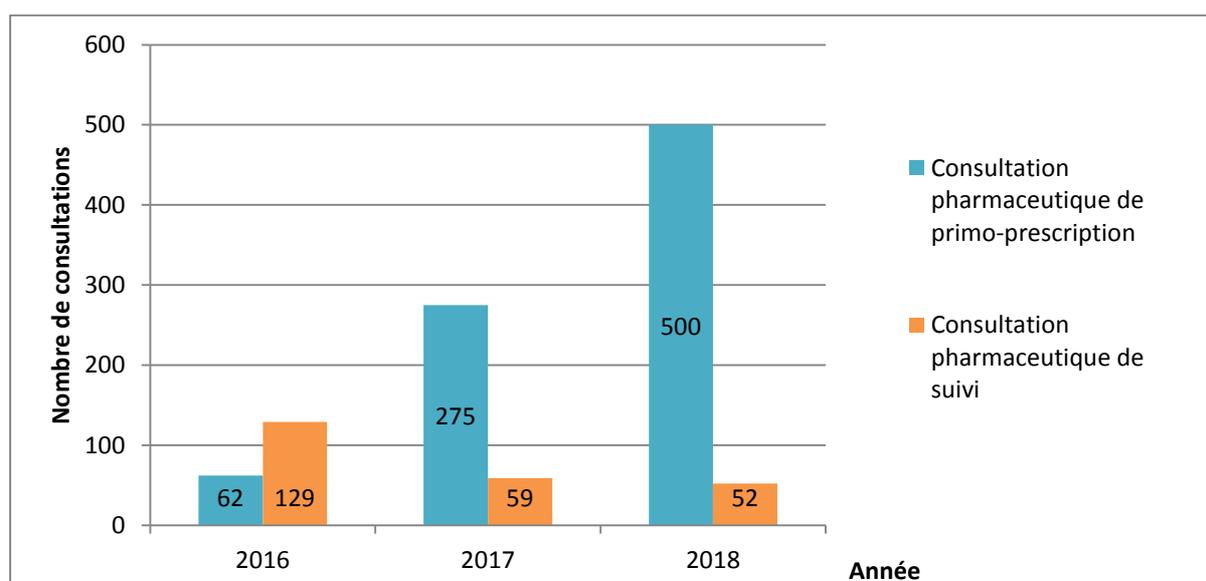
Initialement, l'équipe pharmaceutique des thérapies orales délivrait les informations relatives à la thérapie oralement sans transcription manuscrite. Depuis 2018, des outils internes ont été mis en place pour aider le patient dans la gestion de sa thérapie orale :

- Des fiches thérapies orales à destination des patients (cf annexe 5) permettent d'appuyer l'entretien pharmaceutique. Ces fiches ont été réalisées avec la collaboration de l'équipe pharmaceutique, médicale, infirmière, d'éducation thérapeutique et de communication. Elles reprennent l'ensemble des informations dispensées au cours de la consultation pharmaceutique de façon synthétique et pertinente.

- Un classeur de coordination, qui permet de centraliser toutes les informations sur le patient et sa thérapie orale. Le patient peut ainsi y insérer son plan de prise, sa fiche thérapie orale et les différentes ordonnances de l'oncologue. Les coordonnées des deux coordinations (pharmaceutiques et infirmières) sont notées. Ce classeur pourra être remis au pharmacien officinal et au médecin traitant par le patient. Ce dernier trouvera un courrier qui lui est destiné, reprenant le nom de la molécule initiée et les coordonnées des deux coordinations. Cet outil pourra également être feuilleté par tous les professionnels de santé prenant en charge le patient, si celui-ci le souhaite.

4) Bilan d'activité des consultations pharmaceutiques oncologiques de 2018 à l'ICM :

La graphique ci-dessous illustre l'augmentation importante du nombre de consultations pharmaceutiques de primo-prescription au sein de l'ICM depuis ces dernières années. Le nombre de CPO a ainsi été multiplié par deux entre 2017 et 2018, passant de 275 à 500 par an.

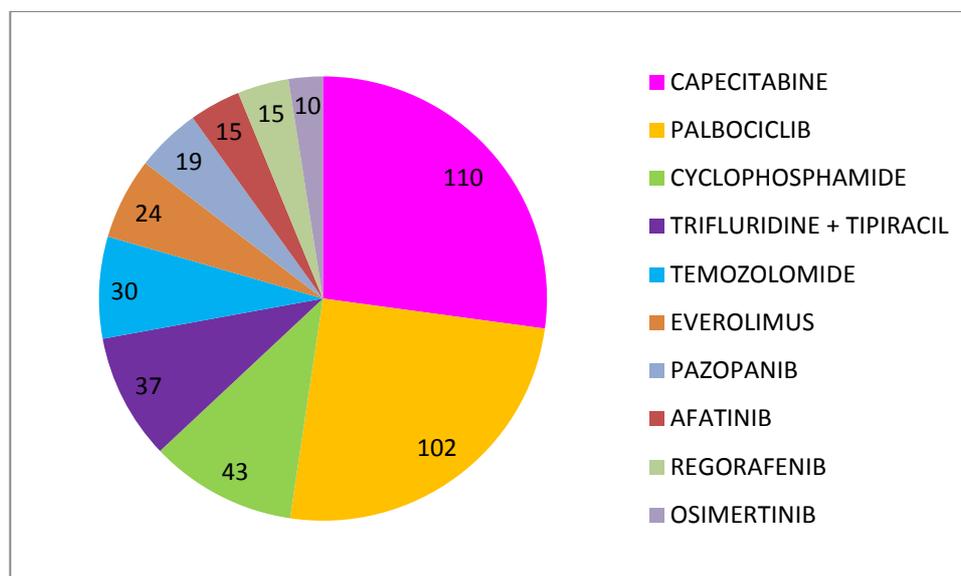


Graphique 4 : Évolution de l'activité des consultations pharmaceutiques oncologiques de primo-prescription et de suivi à l'ICM

En moyenne, le temps pharmacien dédié à la réalisation de la CPO et au lien ville hôpital avec la pharmacie de ville était de 51 minutes [10-180 min] par patient en 2018.

En 2018, 33 molécules ou associations de molécules différentes ont été prescrites. La répartition était homogène entre cytotoxiques (54%) et thérapies ciblées (46%).

Le graphique ci-dessous reprend les 10 molécules les plus prescrites au sein de l'ICM au cours de l'année 2018.



Graphique 5 : Molécules anticancéreuses *per os* les plus prescrites en 2018 à l'ICM

B) Perspectives des consultations pharmaceutiques : identification du besoin de coordination ville/hôpital :

Dès les premières CPO en 2016, l'équipe pharmaceutique de l'ICM a jugé nécessaire de mettre en place un lien privilégié avec les pharmaciens officinaux. En effet, sur 275 CPO de PP réalisées en 2017 au sein de l'ICM, 227 (82%) concernaient des anticancéreux oraux directement disponibles en pharmacie de ville. L'équipe pharmaceutique de l'ICM a donc perçu le rôle essentiel que pouvait jouer le pharmacien de ville dans la continuité et la sécurisation du parcours de soin du patient sous thérapie orale. La communication entre pharmacien hospitalier et officinal s'inscrit dans la démarche d'amélioration de la prise en charge globale des patients.

En moyenne, un patient initiant une thérapie orale à l'ICM n'est revu par l'oncologue médical qu'entre un et trois mois après le début de son nouveau traitement pour l'évaluation de la tolérance. Jusque-là, le patient doit s'organiser et démarrer les premiers cycles de son traitement à domicile. Cette organisation, rendue obligatoire devant une file active de patients toujours plus importante, peut s'avérer compliquée et délétère pour certains profils de patients.

Dans la majorité des cas, l'équipe pharmaceutique de l'ICM ne voit le patient qu'une seule fois dans son parcours de soin, lors de la CPO. Le pharmacien de ville quant à lui, verra le patient lors de la primo-dispensation puis lors des renouvellements de dispensation de la thérapie orale. Cet acteur de premier recours possède donc une grande légitimité quant à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques initiaux puis de suivis.

Les comptes rendus de consultations des patients de l'ICM sont envoyés au médecin traitant, après un délai pouvant dépasser la date d'initiation de la thérapie orale.

En complément, l'équipe pharmaceutique de l'ICM a progressivement instauré un appel vers les pharmacies de ville des patients le jour même de la primo-prescription afin d'anticiper la venue du patient à son officine. Cette nouvelle organisation a permis de transmettre plus rapidement des informations émanant de l'hôpital vers la ville.

L'appel vers les pharmaciens d'officines avait plusieurs objectifs :

- la présentation de l'équipe de coordination pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM et son souhait de développer le lien ville hôpital pharmaceutique.
- la transmission des informations nécessaires pour la commande et la primo-dispensation de la thérapie orale.
- la communication des éléments pouvant favoriser ou entraver une observance optimale de la thérapie orale initiée.

En 2017, ce sont 155 pharmaciens d'officines qui ont été contactés sur 227 CPO éligibles à l'appel téléphonique (68%).

La prise de contact avec l'officine du patient se fait après son accord et n'est pas réalisée pour les thérapies orales disponibles dans les pharmacies à usage intérieur (rétrocessions). Ces appels permettent d'identifier et d'échanger avec le pharmacien d'officine qui connaît le patient en question.

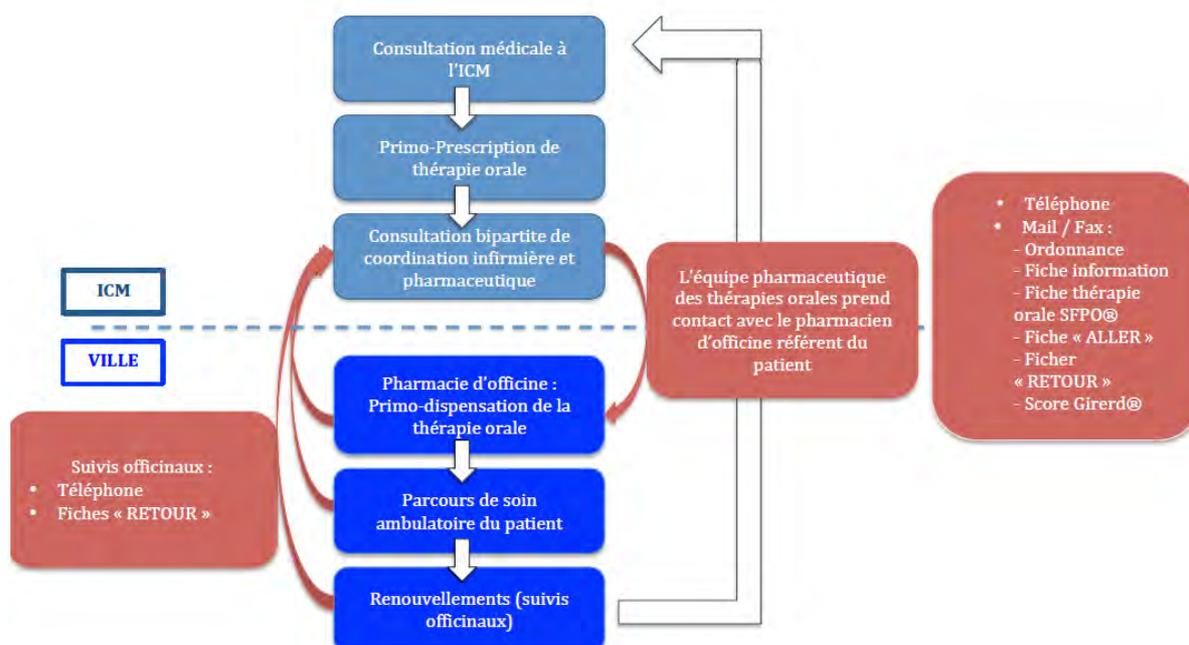
Les résidents en structures médicalisées sont exclus de cette démarche, puisque pris en charge ultérieurement par une équipe médicale et paramédicale pluridisciplinaire.

L'essor des primo-prescriptions de thérapies orales au sein de l'ICM et la généralisation des appels vers les pharmaciens d'officines ont amené l'équipe pharmaceutique des thérapies orales à contacter de plus en plus d'officines, sur un large territoire (12 départements).



Figure 15 : Départements de résidence des patients pour lesquels une thérapie orale a été prescrite en 2017 au sein de l'ICM

La prise de contact initiale et la pertinence des informations transmises aux pharmaciens de ville n'avaient jamais été évaluées par les pharmaciens de ville contactés. La création d'un groupe de travail a ainsi été proposé pour créer et valider des outils facilitant la coordination ville/hôpital pharmaceutique pour les patients initiant une thérapie orale au sein de l'ICM.



C) Méthodologie de travail :

1) Élaboration d'un groupe de travail :

En début d'année 2018, le chef de service de la pharmacie de l'ICM et l'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM ont réuni différents pharmaciens officinaux du département de l'Hérault pour la création du groupe de travail « lien ville hôpital pharmaceutique pour les patients de l'ICM initiant des thérapies orales ».

Cette initiative a notamment été soutenue par le directeur général de l'ICM, l'URPS Occitanie (Union Régionale des Professionnels de Santé) et l'Ordre des pharmaciens.

L'amélioration, l'optimisation et la dynamisation des échanges entre les pharmaciens hospitaliers et officinaux s'inscrivent dans un souhait d'amélioration et de sécurisation de la prise en charge des patients sous thérapie orale.

La composition du groupe de travail était la suivante :

- 14 pharmaciens officinaux exerçant dans l'Hérault (dont 2 représentants URPS, 1 représentant de l'Ordre)
- L'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM (3 pharmaciens et 1 interne en pharmacie)

Dans le cadre de cette thèse, l'interne en pharmacie a intégré l'équipe pharmaceutique des thérapies orales et a pu participer au groupe de travail et ainsi proposer des améliorations sur les pratiques en cours durant son stage clinique.

2) Mode de fonctionnement du groupe de travail :

Suite à la création de ce groupe de travail pluridisciplinaire, 3 réunions ont eu lieu courant 2018. Les objectifs de ces rencontres étaient la validation d'outils permettant les échanges d'informations concernant les patients initiant une thérapie orale entre les pharmaciens hospitaliers de l'ICM et les pharmaciens officinaux ainsi que la promotion d'un canal de communication sécurisé.

Les informations à échanger entre pharmaciens hospitaliers et officinaux ont été réfléchies de manière collégiale au cours de la première réunion du groupe de travail. Les outils contenant les informations relatives à la primo-prescription de thérapie orale devaient être :

- **Écrits** : pour permettre une meilleure traçabilité, afin que le pharmacien de ville puisse revenir ultérieurement après l'appel des pharmaciens de l'ICM.
- **Synthétiques** : pour que le pharmacien hospitalier et officinal puisse avoir une vision globale de la situation avec une meilleure identification des informations importantes.
- **Formalisés** : pour permettre une reproductibilité.
- **Pratiques** : pour une optimisation du temps hospitalier et officinal.

Des outils ont ainsi été créés en respectant les critères ci-dessus et ont été proposés à l'ensemble du groupe de travail pour validation.

Une phase d'essai des outils a été débutée en juin 2018. Cette phase test a été complétée par l'envoi d'un questionnaire aux différentes officines contactées depuis début 2018 pour évaluer la pertinence des informations échangées avec les pharmaciens d'officines. D'autre part, des retours spontanés de différents pharmaciens officinaux ont aussi permis d'adapter les outils.

D) Développement d'outils dans le cadre de la collaboration ville hôpital :

Les données de santé relèvent du secret professionnel. Il s'impose à tous les professionnels intervenant dans le système de santé. La loi prévoit le partage de certaines données de santé à caractère personnel. Ces échanges de données entre professionnels de santé faisant ou non partie de la même équipe de soins interviennent notamment dans le cadre de la coordination pluri professionnelle pour garantir la continuité des soins et un meilleur suivi médico-social. [173] [174]

1) Fiche d'information de mise sous traitement :

Une fiche d'information de mise sous thérapie orale a été validée par le groupe de travail (cf annexe 6). Cette fiche d'information reprend les différents outils envoyés au pharmacien d'officine. Sur ce document figure aussi les coordonnées de l'équipe de coordination pharmaceutique. Le pharmacien de ville a ainsi la possibilité de la contacter par téléphone ou par mail.

2) Fiche « ALLER », transmission des informations depuis l'hôpital vers la ville :

Une fiche dite « ALLER » destinée aux informations émanant de l'hôpital vers la ville a été créée (Cf Annexe 7). L'objectif principal de ce document est la transmission des informations pertinentes issues de la CPO de primo-prescription nécessaires à la dispensation optimisée de la thérapie orale en pharmacie d'officine. L'équipe pharmaceutique de l'ICM envoie cette fiche à l'issue de la communication téléphonique avec l'officine. La désignation d'un interlocuteur privilégié au sein de la pharmacie de ville a été retenue unanimement. Le groupe de travail a convenu qu'il s'agirait d'un pharmacien titulaire ou d'un des pharmaciens de l'équipe au vu des responsabilités que cela implique.

C'est dans cette démarche de continuité de prise en charge des patients sous thérapies orales que les différents items ci-dessous ont été proposés pour incrémenter la fiche « ALLER » :

a) Identitovigilance :

L'identification du patient est un élément clé de sa prise en charge et doit répondre à des impératifs de qualité et de sécurité. Une erreur d'identification peut entraîner de lourdes conséquences mais elle relève des risques évitables. Les exigences de fiabilité de l'identification se retrouvent au sein de la politique d'identitovigilance mise en œuvre par les établissements de santé dans le cadre de leur politique d'amélioration de la qualité. D'autre part, la HAS a érigé l'identitovigilance en pratique exigible prioritaire (PEP) dans le cadre de la procédure de certification des établissements de santé, lesquels sont invités à développer en leur sein une politique d'identitovigilance. [175]

Les traits stricts d'identification permettant d'identifier le plus sûrement un patient sont [176]:

- nom de naissance,
- nom usuel,
- date de naissance,
- sexe

Ils ont donc été identifiés comme essentiels lors de la transmission de la fiche « ALLER ». Le respect de ces critères sera simplifié par l'informatisation des outils, qui permettra de répondre à ces 4 traits stricts d'identification automatiquement, sans erreur ou oubli.

b) Informations relatives à la thérapie orale :

L'équipe pharmaceutique de l'ICM transmet au pharmacien d'officine référent le nom de la thérapie orale prescrite, sa posologie ainsi que sa date d'initiation. Ces éléments permettront une meilleure anticipation de la commande médicamenteuse et de l'entretien avec le patient lors de la dispensation. La fiche Oncolien® de la thérapie orale en question, proposée par la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) est également transmise (Cf Annexe 8).

S'il existe un antécédent de traitement du patient par thérapie orale, celui-ci est renseigné au pharmacien de ville. Ce critère peut permettre au professionnel de santé de juger de l'autonomie du patient.

L'équipe pharmaceutique a fait le choix de ne communiquer qu'une localisation primitive de la pathologie cancéreuse, à savoir d'organe. Par exemple, la localisation primitive « sein » laisse le choix au patient d'échanger plus précisément sur sa pathologie ultérieurement avec le pharmacien de ville.

Le bilan médicamenteux optimisé (BMO) concernant le traitement usuel (thérapeutiques allopathiques et complémentaires) est repris dans cette fiche. La présence éventuelle d'interactions médicamenteuses est précisée. Le pharmacien d'officine a la possibilité de réaliser un complément d'information en temps réel en cas de BMO incomplet ou erroné, sur la fiche « ALLER » en retournant le document à l'équipe pharmaceutique de l'ICM.

c) Informations relatives au patient :

Les ressources et les difficultés du patient identifiées lors la CPO sont précisées au pharmacien d'officine. L'identification d'une problématique pouvant compliquer l'observance ou le bon déroulé de la prise de thérapie orale pourra également être discutée au téléphone entre les deux professionnels de santé.

Par souci de praticité et de faisabilité, seul le bilan biologique rénal est communiqué pour les valeurs des données biologiques.

d) Identifications des interlocuteurs :

L'identification du pharmacien hospitalier expéditeur ayant réalisé la consultation pharmaceutique de primo-prescription, ses coordonnées téléphoniques, son mail et la date d'envoi de la fiche « ALLER » seront des éléments notifiés sur ce dit document.

L'identification du pharmacien de ville destinataire préalablement contacté est également notée.

L'échange entre les pharmaciens de l'ICM et officinaux, formalisé par la fiche « ALLER », garantit un meilleur accompagnement du patient à sa sortie de l'ICM. L'impact psychologique pour le patient d'une bonne coordination entre les professionnels de santé lui apportera une confiance supplémentaire dans sa prise en charge [177] [178].

Une fois cette relation de confiance établie entre le pharmacien de ville et le patient, le dialogue et le suivi du patient seront plus aisés. Ce premier échange sera le début d'une collaboration entre les deux entités pharmaceutiques tout au long du traitement par thérapie orale du patient. Le pharmacien officinal pourra alors conseiller et orienter le patient pendant son parcours de soin.

3) Fiche « RETOUR », transmission des informations depuis la pharmacie de ville vers l'hôpital :

Une fiche « RETOUR » destinée aux informations de la ville vers l'hôpital a également été créée (Cf Annexe 9). Ce document a pour objectif principal la transmission des informations pertinentes issues du suivi officinal relative à l'introduction de la thérapie orale chez le patient. Le pharmacien d'officine référent pourra réaliser ces suivis officinaux à l'aide de la fiche « RETOUR » lors des renouvellements de dispensation de la thérapie orale ou bien dès que le pharmacien et le patient le jugent nécessaire.

A la suite de ces retours officinaux, l'équipe pharmaceutique de l'ICM analyse et transmet les informations utiles concernant le suivi du patient à l'oncologue médical et/ou à la coordination infirmière puis les incrémentent au dossier du patient informatisé et les archive au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

C'est dans cette démarche de continuité de prise en charge pour les patients sous thérapies orales que les différents items ci-dessous ont été proposés par le groupe de travail pour constituer la fiche « RETOUR » :

a) Observance médicamenteuse :

L'observance médicamenteuse est une condition nécessaire mais non exclusive à l'efficacité thérapeutique sur la pathologie cancéreuse. [98] Afin d'objectiver au mieux l'observance médicamenteuse du patient sous thérapie orale, le groupe de travail a validé l'utilisation en routine du score de Girerd® (Cf Annexe 10). [179]

Cet outil est recommandé par l'assurance maladie et permet d'objectiver à l'aide de 6 questions l'observance médicamenteuse du patient. Il permet une identification rapide

d'une mauvaise observance mais ne met pas en évidence les raisons et les difficultés que rencontre le patient qui justifieraient ce défaut d'observance. Les patients peuvent être répartis en trois catégories différentes : bonne observance, faible observance et non observance. [180]

Bien qu'imparfait, le score de Girerd® est un outil simple et pratique qui permet une utilisation routinière lors des suivis officinaux. Faute d'effectif dédié, l'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM ne peut réaliser des CPO de suivi en systématique. La détection d'un défaut d'observance à l'aide de ce score permettra d'enclencher une action pharmaceutique. D'une part, le pharmacien d'officine pourra réexpliquer les modalités de prise et l'importance de suivre correctement la thérapie orale au moment de la dispensation à l'officine. D'autre part, l'équipe pharmaceutique des thérapies orales en informera l'équipe de coordination infirmière, qui pourra reprendre les modalités de prise avec le patient lors de l'appel de suivi. Toutefois, si le patient présente toujours des problèmes d'observance, une nouvelle CPO pourra être programmée à la suite de la consultation médicale de suivi.

b) Tolérance de la thérapie orale :

Les données concernant la tolérance de la thérapie orale sont remontées dès connaissance de l'événement par le pharmacien officinal à l'équipe pharmaceutique de l'ICM. Grâce à l'outil fiche « RETOUR », le pharmacien officinal a la possibilité de nommer les différentes toxicités survenant au cours de la prise de thérapie orale chez le patient dans un tableau récapitulatif. Les premières versions de l'outil permettaient au pharmacien officinal de grader les toxicités. Cependant, des retours d'expériences ont permis de mettre en évidence des difficultés sur cette gradation. Désormais, les pharmaciens officinaux peuvent renseigner l'intensité des effets indésirables à l'aide de « + ».

Une toxicité prise en charge précocement pourra, dans le meilleur des cas, être contrôlée par un traitement symptomatique et une surveillance étroite. Parfois, une diminution de posologie et/ou une pause dans la prise de la thérapie orale seront proposées, jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinico-biologique. Certains patients ayant développé des toxicités de grades trop sévères devront interrompre leur traitement pendant une longue période ou définitivement. Ces cas imagent l'intérêt des suivis officinaux combinés aux appels téléphoniques des patients auprès de la coordination thérapie orale.

La prévention et la gestion précoce des toxicités dues aux thérapies orales permettent d'éviter une discontinuité de traitement engendrant une perte de chance pronostic et garantissant la meilleure qualité de vie possible.

c) Interactions médicamenteuses :

Les traitements allopathiques et non allopathiques prescrits après l'initiation de la thérapie orale sont à communiquer à l'équipe pharmaceutique de l'ICM qui vérifiera l'absence d'interactions médicamenteuses.

L'envoi des prescriptions contenant le nom des prescripteurs facilitera les interventions pharmaceutiques de l'équipe pharmaceutique de l'ICM suite à la détection d'interactions.

D'autre part, un numéro pharmaceutique et une adresse mail dédiés sont communiqués au patient pour qu'il puisse adresser toute nouvelle prescription à l'équipe pharmaceutique de coordination.

d) Difficultés du patient :

Le pharmacien officinal peut remonter les difficultés du patient concernant la prise de la thérapie orale aux pharmaciens de l'ICM. L'Afatinib, indiqué par exemple dans les Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC) EGFR mutés, doit se prendre une heure avant ou trois heures après un repas, une fois par jour. Bien que les modalités de prise soient reprises théoriquement en CPO, certains patients peuvent éprouver des difficultés, une fois à leur domicile. La remontée de ces difficultés permet ensuite à l'équipe pharmaceutique de l'ICM de reprendre avec le patient la prise de la thérapie orale, de manière à l'incrémenter à son quotidien et non l'inverse.

Parfois, les soins de support sont peu connus des pharmaciens officinaux et la mise en contact avec les équipes médicales et paramédicales en question est d'autant plus compliquée. L'équipe pharmaceutique de l'ICM peut servir de relais et rediriger le patient vers l'équipe dédiée.

Plus globalement, toute information jugée importante par le pharmacien officinal peut être remontée aux pharmaciens de l'ICM. Le raisonnement s'applique aussi aux suivis officinaux ne présentant pas de difficultés particulières. L'équipe pharmaceutique de l'ICM est désireuse d'avoir tout retour concernant la tolérance et la gestion de ces nouvelles thérapies orales.

4) Enquête d'évaluation des pratiques :

Une enquête évaluant la prise de contact de l'équipe pharmaceutique de l'ICM auprès de pharmaciens officinaux a été réalisée. L'objectif de cette enquête était l'évaluation de pertinence des informations transmises aux pharmaciens de ville dans le cadre de l'instauration d'une thérapie orale pour leur patient.

Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire (Cf Annexe 11) créé et validé par le groupe de travail sur une période de deux mois (du 09/07/2018 au 03/09/2018) à destination des pharmaciens officinaux contactés entre Janvier et Juin 2018.

L'envoi du questionnaire a été réalisé soit par courriel électronique soit par fax. Les résultats de l'enquête sont détaillés ultérieurement.

5) Messagerie sécurisée :

Le groupe de travail a promu l'utilisation de flux sécurisé pour communiquer l'ensemble des données relatives au patient et à l'initiation de sa thérapie orale. Les nouvelles technologies appliquées à la santé constituent un atout majeur pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients et pallier certaines carences de l'offre de soins. Elles permettent d'améliorer la qualité de la prise en charge et la coordination des différents intervenants au profit d'un même patient. Ces nouvelles pratiques répondent en particulier aux besoins induits par des parcours de soins de plus en plus complexes, notamment le parcours de soins des patients sous thérapies orales, qui sont pris en charge respectivement par des professionnels de santé hospitaliers et libéraux.

Chaque acteur participant à l'exploitation, l'échange et le partage des données de santé doit prendre des mesures spécifiques pour garantir le respect du cadre juridique de la santé numérique. Le règlement n° 2016/679 ou RGPD, dit règlement général sur la protection des données, est un règlement de l'Union Européenne qui constitue le texte de référence en matière de protection des données à caractère personnel. [181]

L'Agence Française de la Santé Numérique (ASIP) en partenariat avec les Ordres professionnels propose l'espace de confiance MSSanté. L'espace de confiance est un système décentralisé, fermé et accessible à une communauté d'utilisateurs clairement identifiés, les professionnels de santé tels que référencés au sein des textes de loi (qu'ils soient libéraux ou exerçant en établissement de santé). [182] L'espace de confiance MSSanté garantit non seulement la sécurité des échanges mais aussi l'interopérabilité des systèmes.

Les messageries sécurisées de santé ayant rejoint l'Espace de confiance MSSanté permettent à leurs utilisateurs d'envoyer et de recevoir des mails de façon sécurisée conformément aux recommandations CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) qui encadrent les messageries sécurisées de santé et ceci indépendamment du choix technique ou organisationnel qui a pu être fait. [183]

En pratique, le pharmacien officinal possède trois options pour obtenir une messagerie sécurisée :

- Il peut opter pour un service de messagerie sécurisée intégrée à son logiciel métier, si l'option est disponible.
- Il peut demander auprès de sa CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) si une messagerie sécurisée pour les libéraux déployée par le Groupement régional d'appui au développement de la *e-santé* (GRADEs) existe. Cette solution a l'avantage d'embarquer des services propres au territoire. C'est le cas par exemple de Medimail, développé par l'ancienne région Midi Pyrénées. [184]
- Ou bien il peut installer la messagerie sécurisée proposée par les Ordres, opérée et déployée par l'ASIP Santé et l'Assurance Maladie : Mailiz®. Ce service est gratuit et accessible à tous les professionnels de santé, qu'ils exercent en structure ou bien à titre libéral. La création d'un compte nécessite l'utilisation d'une carte CPS (Carte de Professionnel de Santé). La messagerie donne accès à un annuaire certifié de professionnels de santé qui peuvent par la suite échanger entre eux des documents de façon sécurisée avec un chiffrement réalisé par le biais de la CPS. [185]

E) Analyse des résultats et retours d'expériences :

1) Analyse des métriques :

Les outils issus du groupe de travail « lien ville hôpital pharmaceutique » ont été utilisés en routine clinique dès la fin de la deuxième réunion du groupe de travail, en date du 5 Juin 2018. Ils ont ensuite été évalués lors de la troisième réunion du groupe de travail.

Pour rappel, après toute CPO, le pharmacien officinal référent du patient est contacté, après son accord préalable. Différents documents sont transmis au pharmacien de ville : la fiche d'information de mise sous thérapie orale, la fiche Oncolien® sur la thérapie orale, la fiche « ALLER », la fiche « RETOUR », et le score de Girerd®.

a) Analyse des résultats de l'enquête d'évaluation des pratiques :

Un questionnaire d'évaluation des pratiques a été envoyé aux pharmaciens d'officine contactés dans les six mois précédemment l'étude suite à l'instauration d'une thérapie orale pour leur patient.

Le délai de réalisation de cette enquête, de 4 mois, comprenait :

- la création puis la validation du questionnaire par l'équipe pharmaceutique de l'ICM (1 mois)
- la période d'envoi du questionnaire et de relance (2 mois)
- le temps nécessaire à la récolte et à l'analyse des réponses (3 mois)

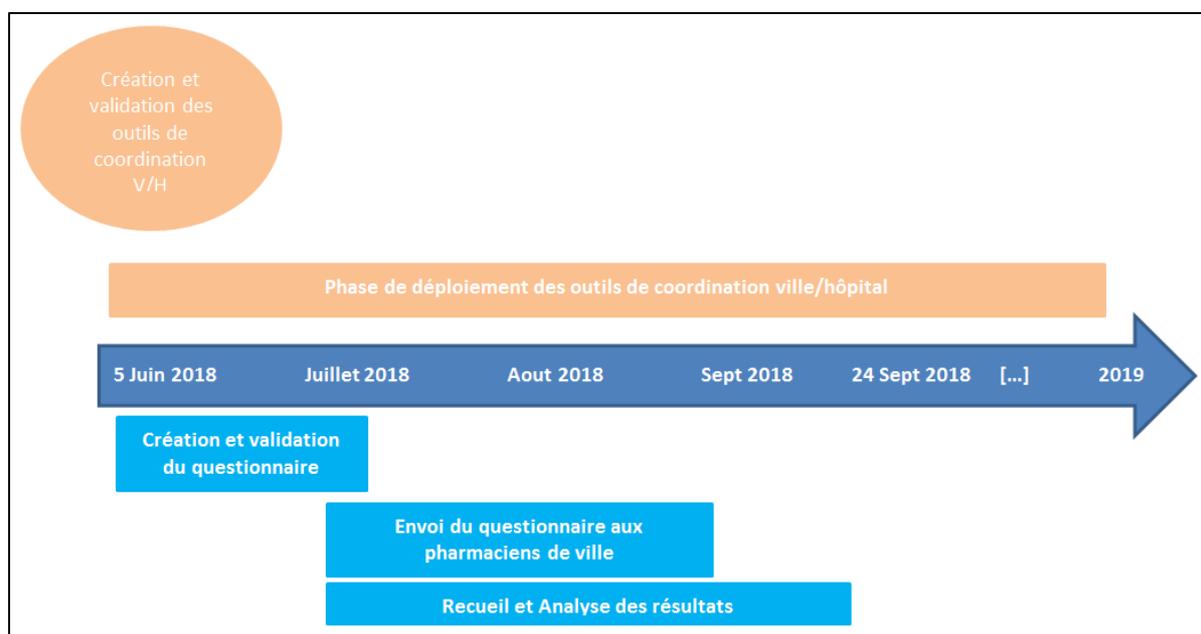


Figure 17 : Frise chronologique concernant l'enquête d'évaluation des outils utilisés auprès des pharmaciens officinaux

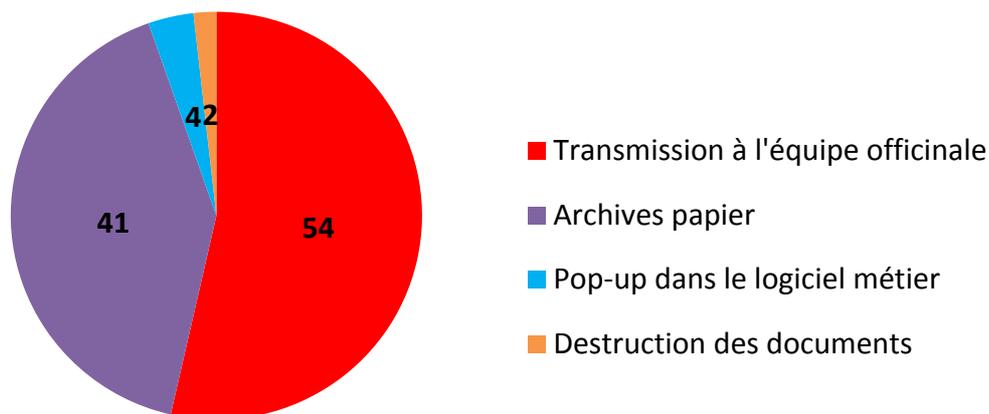
Le recueil des résultats a été obtenu par courrier électronique, fax mais également entretien téléphonique à la demande de certains pharmaciens officinaux face à des contraintes de disponibilité.

Sur 84 pharmacies de villes contactées du 9 Juillet au 9 Septembre 2018, 45 d'entre elles ont retourné le questionnaire (52% de taux de réponse).

Les résultats sont repris dans un tableau récapitulatif ci-dessous.

PRISE DE CONTACT			
	Oui	Non	Absence de réponse
Souvenir de la prise de contact par l'équipe pharmaceutique de l'ICM suite à la consultation de PPCO	37 (82%)	7 (16%)	1 (2%)

Devenir des informations transmises suite à notre prise de contact (%) :



CONTENU DES INFORMATIONS DISPENSEES PAR L'EQUIPE PHARMACEUTIQUE DES THERAPIES ORALES AUPRES DES PHARMACIENS DE VILLE

	Oui	Non	Absence de réponse
Informations pertinentes	35 (78%)	6 (13%)	4 (9%)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - La prise en charge des effets secondaires - les soins de support - fiche pratique succincte sur les thérapies orales (fiche Oncolien® faxée souvent illisible et trop longue) 		
Sources d'informations complémentaires consultées par les équipes officinales	<ul style="list-style-type: none"> - Vidal, Thériaque - Fiches OMEDIT (Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques) - Documents laboratoires - Banque de données Claude Bernard - Dexter Pharmaceutique 		

ACTIVITE AU SEIN DE LA PHARMACIE DE VILLE

	Oui	Non	Absence de réponse
Référent oncologie	7 (15%)	37 (82%)	1 (3%)
Anticipation commande thérapies orales	21 (47%)	24 (53%)	

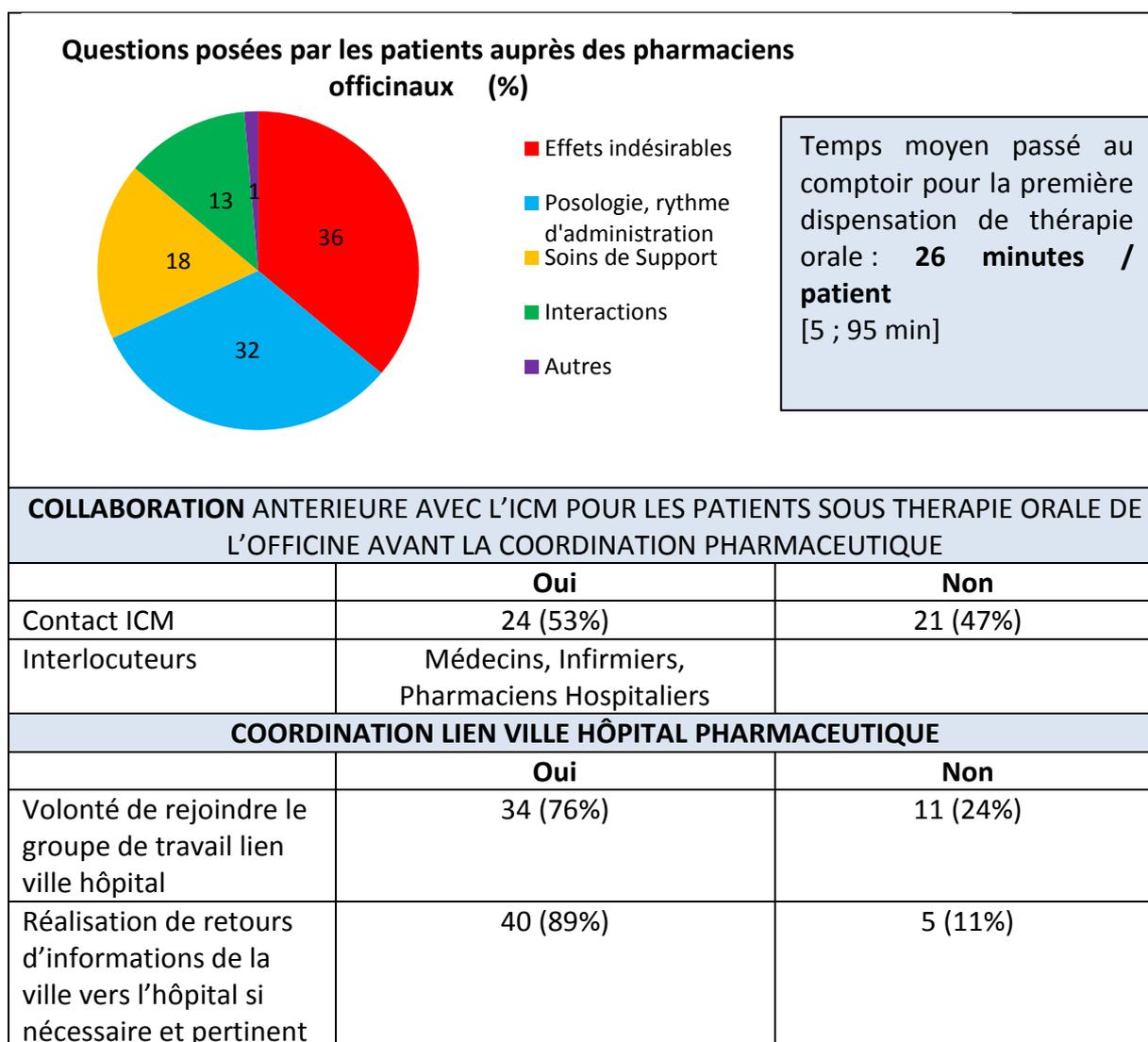


Tableau 7 : Résultats de l'enquête menée auprès des pharmaciens officinaux sur les outils transmis dans le cadre du lien ville hôpital

Le taux de réponse élevé de la part des équipes officinales (> 50%) a mis en évidence leur volonté de collaborer avec l'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM. Les résultats encourageants obtenus ont conforté l'intérêt du groupe de travail et l'intérêt que portent les pharmaciens officinaux sur le déploiement du lien ville hôpital pharmaceutique.

Le questionnaire a permis de remonter le manque de lisibilité de la fiche Oncolien®, transmise le plus souvent par fax. Dès lors que les échanges s'effectueront par mails sécurisés, l'équipe pharmaceutique de l'ICM pourra insérer le lien internet permettant au pharmacien officinal d'y accéder directement depuis son ordinateur.

Un manque de connaissance concernant la prise en charge des toxicités liées aux thérapies orales et les problématiques de soins de support liées au parcours de soins du patient a été

remontée par les pharmaciens d'officines. Le groupe de travail est en réflexion sur l'organisation de modules de formation sur les toxicités les plus fréquentes à destination des pharmaciens officinaux.

Cette enquête a également souligné la nécessité de reprendre plusieurs fois les informations relatives à la prise de la thérapie orale et à la pathologie cancéreuse auprès des patients malgré la mise en place de CPO dédiées.

La moitié des équipes officinales ayant répondu à l'enquête avaient déjà contacté un membre de l'ICM pour la prise en charge d'un de leur patient, avant la création de la coordination pharmaceutique des thérapies orales. Certains commentaires libres exprimaient des difficultés de disponibilité des interlocuteurs désirés. La centralisation des appels vers la coordination thérapie orale pharmaceutique, via une ligne téléphonique et un mail unique, apporte d'ores et déjà des améliorations à ce niveau. La communication de l'existence de la coordination pharmaceutique, à travers la fiche d'information de mise sous traitement facilite également la communication avec les pharmaciens officinaux.

b) Phase de déploiement d'envoi des outils :

Les outils envoyés aux pharmaciens d'officines par l'équipe pharmaceutique de l'ICM sont toujours en phase de déploiement depuis le 5 Juin 2018.

Ces outils ont évolué au fur et à mesure de leur utilisation et des retours d'expériences des pharmaciens officinaux.

Par ailleurs, tous ces outils ont été informatisés et sont désormais incrémentés automatiquement au dossier médical informatisé du patient. Ils sont donc accessibles aux différents professionnels de santé du CLCC. Par ailleurs, tous les pharmaciens officinaux disposant d'une messagerie sécurisée compatible MSSanté reçoivent ces outils par le biais d'un flux sécurisé.

Nom du document	Numéro de version en cours
Fiche information de mise sous thérapie orale	Version 2
Fiche « ALLER »	Version 4
Fiche « RETOUR »	Version 3

Tableau 8 : Numéros des versions pour les outils de coordination ville hôpital

Dans les outils envoyés aux pharmaciens officinaux, certains documents sont à utilisation immédiate pour la primo-dispensation de la thérapie orale comme la fiche « ALLER », la fiche Oncolien® et la fiche d'information de mise sous traitement. Les pharmaciens de ville pourront s'y référer tout au long du traitement du patient au besoin.

Les autres documents comme le score d'observance et la fiche « RETOUR » ont vocation à être retournés à l'équipe pharmaceutique de l'ICM ultérieurement tout au long du suivi officinal du patient.

c) Suivis officinaux :

Un total de 47 suivis officinaux relatifs à 35 patients a été retourné auprès de l'équipe pharmaceutique de l'ICM du 6 Juin 2018 au 6 Juin 2019.

Parmi les 35 patients, 15 étaient traités par cytotoxiques, 19 par inhibiteurs de kinases et un patient était traité par une combinaison cytotoxique/inhibiteur de kinase.

Les retours de ces suivis officinaux ont permis la mise en place d'interventions pharmaceutiques coordonnées entre les pharmaciens officinaux et hospitaliers concernant plusieurs problématiques : l'observance médicamenteuse, le risque d'interactions médicamenteuses et les toxicités dues aux thérapies orales.

Deux patients ont été identifiés comme observant faible ou modéré après réalisation du score de Girerd® au cours des suivis officinaux. Des entretiens pharmaceutiques téléphoniques ont été réalisés par l'équipe pharmaceutique de l'ICM pour reprendre les modalités de prise et les bénéfices cliniques attendus d'une bonne observance médicamenteuse. Une CPO de suivi a été réalisée pour un des deux patients.

La prescription de nouveaux traitements, après l'initiation de la thérapie orale, a concerné 11 patients : 9 avec des traitements allopathiques et deux avec des thérapies complémentaires. Seulement trois de ces prescriptions étaient à risque d'interagir avec la thérapie orale actuelle (les deux thérapies complémentaires et un traitement allopathique). Les trois interactions médicamenteuses ont nécessité l'arrêt des traitements nouvellement prescrits. Le traitement allopathique à risque était un inhibiteur de pompe à proton (IPP), potentiellement responsable d'une diminution de la Cmax du Palbociclib (41% avec du Rabéprazole) pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique. L'IPP a été remplacé par

un antagoniste des récepteurs H2 qui est moins susceptible d'interagir avec l'absorption du Palbociclib si ce dernier est pris au cours d'un repas.

Les deux autres interactions concernaient le Desmodium. Au vu de sa potentielle activité au niveau hépatique (induction des cytochromes, hépatotoxicité), il a été demandé l'arrêt total de cette TC. [186] [187] [188]

Des toxicités ont été signalées pour 30 patients et seules quatre d'entre elles ont nécessité une prise en charge adaptée par la coordination des thérapies orales car il s'agissait de toxicités spécifiques aux thérapies orales, peu connues des acteurs de premiers recours (SMP, mucites...). Les autres patients ont pu traiter leurs toxicités de bas grades, et ponctuelles, en lien avec leur médecin traitant. Pour autant, 29 patients ont pris contact avec la coordination thérapie orale pour faire part de leur toxicité.

Ce bilan permet de classer les patients en deux groupes différents :

- Un groupe interventionnel : 9 patients ont nécessité une intervention de la part de la coordination pharmaceutique suite à diverses problématiques relatives à la thérapie orale.
- Un groupe non interventionnel : 26 patients n'ont pas nécessité une intervention de la part de la coordination pharmaceutique.

Le tableau ci-dessous reprend les actions entreprises à la suite des suivis officinaux retournés entre Juin 2018 et Juin 2019.

Observance médicamenteuse				
Patient	Score de Girerd	Description	Actions entreprises	Remarques

1	3/4	Patient réalisant plusieurs oublis par mois (nombre et de fréquence).	<ul style="list-style-type: none"> - Reprise des modalités de prise au comptoir par le pharmacien de ville - Alerte téléphonique auprès de la coordination pharmaceutique - Appel téléphonique auprès de la patiente par les pharmaciens hospitaliers pour faire un point - Information du médecin oncologue + IDEC par coordination pharmaceutique - Nouveau suivi officinal alertant - CPO de suivi à l'ICM 	
2	5	Mauvaise posologie (4 fois inférieure)	<ul style="list-style-type: none"> - Reprise des modalités de prise au comptoir par le pharmacien de ville - Information du médecin oncologue + IDEC par coordination pharmaceutique - Appel téléphonique auprès du patient par les pharmaciens hospitaliers pour faire un point 	Limites du score de Girerd : patient étiqueté à 5/6. Importance du ressenti du pharmacien de ville qui a notifié sur le suivi "traitement partiellement acquis".

Nouvelles prescriptions

Patient	Type de prescription	Interactions médicamenteuses	Actions entreprises	Remarques
3	Allopathique	oui	Proposition de changement (IPP remplacé par Ranitidine) par le pharmacien hospitalier auprès du médecin traitant	Proposition acceptée
4 et 5	Thérapies complémentaires	oui	Proposition arrêt du desmodium auprès du patient	Proposition acceptée

Toxicités

Patient	Type de toxicité	Description + grade ou intensité	Actions entreprises	Remarques
6	Cardio-toxicité	Symptomatologie à type de spasmes coronaires	Information du médecin oncologue par la coordination pharmaceutique Prescription d'un bilan complet, transmission à la patiente	Résolution spontanée, absence de cardiotoxicité mis en évidence par la thérapie orale
4	AEG, digestifs, cutanés	Syndrome dépressif, envie de stopper le traitement car impact sur la qualité de vie	Information du médecin oncologue par la coordination pharmaceutique Consultation oncologique de suivi avancée avec réduction de posologie	Amélioration des symptômes et de la qualité de vie
7	Syndrome mains-pieds	Rougeurs mains et pieds	Information du médecin oncologue par la coordination pharmaceutique Prescription d'une ordonnance curative pour traiter le SMP, transmission à la pharmacie de ville	Prise en charge précoce du SMP
8	Mucites		Information du médecin oncologue par la coordination pharmaceutique Prescription d'une ordonnance curative pour traiter la mucite	Prise en charge précoce de la toxicité endobuccale

Tableau 9 : Suivis officinaux ayant induit une prise en charge spécifique par les acteurs de premiers recours et l'équipe hospitalière de l'ICM

Malgré une pertinence de l'outil, seulement 8% de suivis officinaux ont été retournés sur un an d'envoi. L'analyse de ces suivis officinaux est encourageante mais non suffisante. Des toxicités de haut grade, nécessitant des pauses thérapeutiques, ont été mises en évidence au sein de la file active des patients sous thérapies orales de l'ICM. Ces toxicités auraient pu être prises en charge plus précocement grâce à la coordination entre les pharmaciens officinaux et hospitaliers.

Face à ce peu de retour de suivis officinaux, nous identifions une anomalie entre l'attente des pharmaciens officinaux et l'outil proposé. En effet, l'enquête menée durant l'été 2018 avait permis de mettre en évidence un intérêt fort de la part des pharmaciens officinaux pour améliorer le lien entre la ville et l'hôpital. La majorité des pharmaciens officinaux ayant répondu au questionnaire étaient désireux d'intégrer le groupe de travail (76%) et de transmettre des informations sur le suivi du patient vers l'équipe pharmaceutique de l'ICM (89%).

c) Flux de communication sécurisé :

Un état des lieux sur l'utilisation des messageries sécurisées MSSanté par les pharmaciens officinaux au sein du département Hérault avait été réalisé en Juin 2018. Sur 393 officines domiciliées dans l'Hérault d'après l'ordre des pharmaciens, une vingtaine seulement disposait d'une messagerie sécurisée compatible MSSanté. [189]

Pour mieux comprendre le manque de réactivité de la part des pharmaciens officinaux d'Occitanie concernant l'installation des messageries sécurisées, il a été demandé aux 14 pharmaciens du groupe de travail d'installer ces messageries avant la troisième réunion du groupe de travail. Effectivement, plusieurs pharmaciens officinaux se sont confrontés à la difficulté d'installation de la messagerie (lecteur carte CPS, intranet du logiciel métier...).

Ce frein technico pratique a permis de mettre en avant la difficulté d'installation des messageries sécurisées et la nécessité d'en faciliter la création. L'idée d'un atelier de création de messagerie sécurisée a été proposée lors d'une future réunion d'information auprès des pharmaciens officinaux de l'Hérault.

Par souci de faisabilité immédiate, le groupe de travail a validé la continuité des transmissions d'informations par des flux non sécurisés pour les pharmaciens d'officine non équipés d'une messagerie sécurisée. Les envois par mail seront préférés aux fax, qui peuvent être à la vue de tout individu dans la pharmacie de ville. Le mail, bien que restant un flux non sécurisé, est à destination d'un seul interlocuteur donc plus sécurisé que le fax.

F) Perspectives :

Au sein de l'ICM, nous avons essayé d'enclencher un processus innovant afin d'améliorer l'expérience de communication entre les pharmaciens officinaux et hospitaliers dans le cadre de la continuité de prise en charge des patients traités par thérapie orale. Comme tout processus d'innovation ou de changement, l'approche doit être itérative, incrémentale et tout échec doit induire un apprentissage. [190]

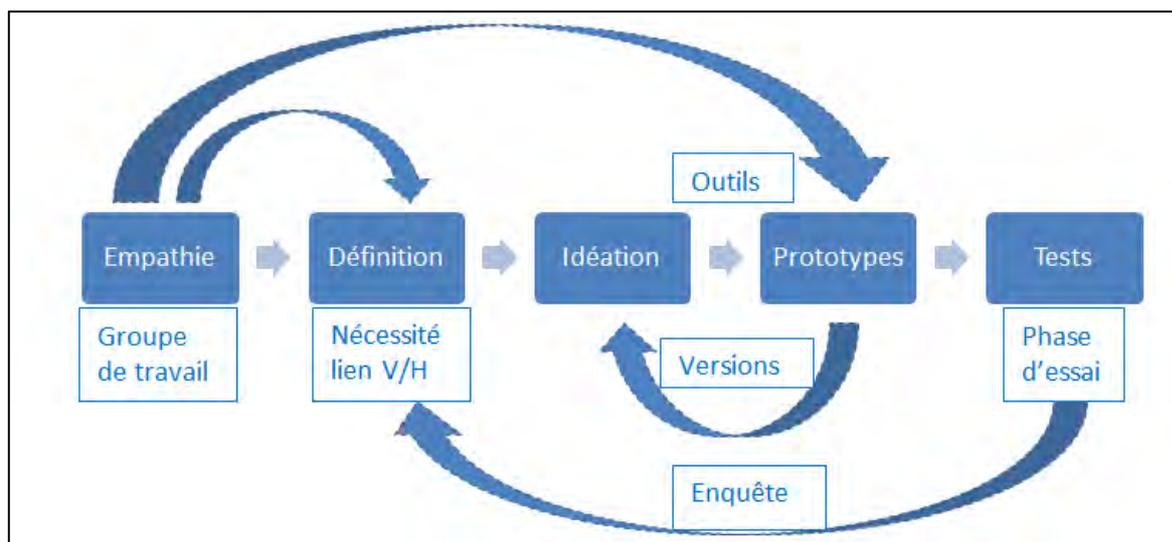


Figure 18 : Processus d'innovation ou Design Thinking [191] [192]

La première métrique ne répondant pas aux objectifs initiaux fixés par le groupe de travail concerne les suivis officinaux. Avec seulement 8% de fiches « RETOUR » réceptionnées, il convient d'étudier l'origine de la non adoption de l'outil proposé. Les hypothèses retenues sur ce manque d'adhésion sont : la multitude de documents transmis, le manque de lisibilité engendré par l'envoi par fax, le manque de temps, le défaut de rémunération...

Notre démarche est de proposer une analyse collaborative avec les utilisateurs finaux que sont les pharmaciens officinaux et indirectement les patients.

Nous proposons la réalisation de nouveaux questionnaires à destination des pharmaciens officinaux pour évaluer l'utilisation limitée de l'outil fiche « RETOUR ». En s'appuyant sur l'expérience précédente, l'envoi d'un questionnaire papier reste chronophage pour les questionnés et les interviewers. Un changement de support pourrait permettre d'optimiser cette future enquête. Il passe par la digitalisation et la dématérialisation. Par exemple, des applications permettent la construction et l'envoi de questionnaires sur smartphone ou ordinateur (Drag'n Survey®, SurveyMonkey®, Eval&Go®, Google forms®... [193] [194] [195] [196]). La centralisation des résultats et le traitement automatique des données recueillies constituerait là également un gain de temps. Le délai de mise en œuvre, comprenant la conception du questionnaire et sa validation, l'envoi puis le recueil et l'analyse des résultats, pourrait être estimé à 2 semaines contre 4 mois pour l'enquête précédente. Cette rapidité d'exécution permettrait d'avoir des retours sur ces fiches « RETOUR » plus précocement.

Ces phases de test suivies par des retours d'expériences permettent d'évaluer l'expérience des pharmaciens officinaux. Ils aideront à l'amélioration des outils existants permettant une meilleure adoption de l'outil par les pharmaciens de ville.

Une enquête de satisfaction a été réalisée auprès des patients suivis par la coordination pharmaceutique de l'ICM (Cf Annexe 12). Un item du questionnaire concernait le lien ville hôpital entrepris par la coordination thérapie orale. Sur 52 patients interrogés, 83% jugent utile d'entreprendre un lien avec les acteurs de la ville. Ce résultat conforte l'intérêt de la démarche entreprise à travers le groupe de travail « lien ville hôpital pharmaceutique ».

La deuxième métrique ne répondant pas aux objectifs initiaux du groupe de travail concerne l'utilisation de flux de communication sécurisé. Une réunion d'information concernant le développement du lien ville hôpital pharmaceutique auprès des pharmaciens Héraultais a eu lieu le 6 Décembre 2018. A la fin de cette réunion de sensibilisation, un atelier de création de messagerie sécurisée a été tenu par des membres du groupe de travail.

Le nombre de pharmaciens officinaux héraultais ayant actuellement une messagerie sécurisée, en Juin 2019 est de 67. Cette augmentation est encourageante mais non encore satisfaisante. Seuls 3 envois d'outils de coordination lien ville hôpital ont été envoyés par messagerie sécurisée, entre Juin 2018 et Juin 2019. La promotion des messageries sécurisées à travers l'URPS est en cours de réflexion par le groupe de travail.

G) Conclusion :

Le travail initié par l'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'ICM a permis d'enclencher le développement du lien ville hôpital pharmaceutique pour les patients traités par thérapies orales anticancéreuses.

A l'aide des outils créés par le groupe de travail, les patients initiant une thérapie orale bénéficient d'une coordination entre pharmaciens hospitaliers et officinaux, permettant une dispensation médicamenteuse optimisée et un meilleur suivi ambulatoire.

La coordination relative à l'initiation du traitement anticancéreux *per os*, semble acquise. Les informations nécessaires à la primo-dispensation en pharmacie d'officine, obtenues lors de la consultation pharmaceutique oncologique de primo-prescription, sont transmises au pharmacien officinal par l'équipe pharmaceutique de l'ICM.

Cependant, un travail supplémentaire est à réaliser concernant le développement du suivi ambulatoire des patients sous thérapies orales anticancéreuses. Un des futurs objectifs du groupe de travail est l'analyse et l'identification des raisons concernant le manque d'utilisation de la fiche « RETOUR ». Idéalement, un questionnaire informatisé sera utilisé. Une adaptation de l'outil proposé aux attentes des pharmaciens officinaux pourrait améliorer le suivi ambulatoire et la qualité de vie des patients sous thérapies orales.

Par ailleurs, il semble nécessaire d'harmoniser les pratiques avec une mutualisation des outils mis en place. Des pharmaciens officinaux ont exprimé leur confusion face à la réception de multiples documents, non uniformisés entre chaque centre hospitalier traitant des patients sous thérapies orales.

Concernant les consultations pharmaceutiques oncologiques de primo-prescriptions, des recommandations ont été rédigées par la SFPO. Il serait pertinent de réaliser un tel document pour le suivi ambulatoire des patients sous thérapies orales.

Dans le cadre proposé par l'Article 51 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2018 [197], Unicancer et 17 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) vont proposer une expérimentation à l'échelle nationale portant sur le suivi à domicile des patients sous thérapies orales.

Les objectifs principaux de cette expérimentation sont l'amélioration de la qualité de vie des patients et la baisse de consommation de soins liés aux complications et aux suivis des patients sous thérapies orales.

L'organisation innovante proposée pour répondre à ces exigences consiste en la mise en place pour les patients traités par anticancéreux oraux d'un circuit pluriprofessionnel ville-hôpital, appuyé par des outils numériques, pour la primo-dispensation de ces thérapies orales et pour la surveillance de l'observance et des effets indésirables à domicile.

Du point de vue économique, le dispositif expérimental propose un mode de financement innovant : le financement forfaitaire par séquence. Le parcours de soin du patient sous thérapie orale sera alors réparti en 2 séquences distinctes :

- Séquence 1 : Primo-prescription avec des consultations pluridisciplinaires en milieu hospitalier (médicales, infirmières et pharmaceutiques) puis sa primo-dispensation (pharmacie de ville ou rétrocession)

- Séquence 2 : Renouvellement de la thérapie orale et le suivi du patient. Cette séquence dure 3 mois et est renouvelable en absence de changement de prescription.

Pour chacune des deux séquences, le forfait couvrira les frais des consultations de prescription, d'accompagnement éducatif, de suivi et de coordination pluri-professionnelle.

Cette future expérimentation devrait donner lieu à l'élaboration d'un financement adapté pour les pharmaciens hospitaliers mais surtout officinaux. Une plus grande mobilisation de la part des pharmaciens de ville pourrait dynamiser la coordination interprofessionnelle dans un objectif d'amélioration et de sécurisation du parcours de soin du patient sous thérapie orale.

Annexe 1 : Effets indésirables les plus fréquents sous thérapies orales et conseils associés :

Groupe d'effets indésirables	Détails de l'effet indésirable	Molécules	Prévention et Conseils associés	Références
Altération de l'état général	Fatigue	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] Inhibiteurs de mTOR [b] ITK anti MEK [c] vemurafenib, vismodegib	Préciser au patient que l'altération de l'état général fait partie des effets secondaires attendus. Il ne doit surtout pas arrêter son traitement, mais peut le communiquer à son médecin traitant ou aux équipes de coordinations.	
Rénaux	Protéinurie	ITK Anti VEGF et VEGFR [a]	Réalisation d'un bilan pré thérapeutique puis suivi régulier pluridisciplinaire (bandelettes urinaires, biopsies) Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	[198]
Cardio-vasculaires	Hypertension artérielle : Déséquilibre ou de novo	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] ITK anti MEK [c]	Préciser au patient qu'en cas de symptomatologie inhabituelle, une prise tensionnelle au domicile ou auprès des professionnels de premiers recours (médecin traitant, pharmacien d'officine) est à réaliser.	[199] [200]
	Insuffisance cardiaque	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] TC anti HER 2 [d]	Réalisation d'un bilan pré thérapeutique (échocardiographie) puis suivi à chaque consultation Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	
	Allongements du QT	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] ITK anti ALK [e] ITK anti MEK [c] lapatinib, ITK anti BRAF [g]	Réalisation d'un bilan pré thérapeutique (ECG) puis surveillance pendant le traitement Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	
	Bradycardie	ITK Anti VEGF et VEGFR [a]	Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	
	Risque thrombo-emboliques	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] Hormonothérapie		
	Hématologiques	Modification de la numération de la formule sanguine : neutropénie, thrombopénie, anémie	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] Inhibiteurs de mTOR [b] Crizotinib Vemurafenib Palbociclib	Surveillance régulière des NFS en pré thérapeutique puis pendant le traitement. Certaines thérapies orales nécessitent des surveillances plus rapprochées. Par exemple, un patient sous Palbociclib devra réaliser une NFS tous les 15 jours à cause du risque de neutropénie.
Focus neutropénie fébrile :		Fièvre ≥ 38 °C à 2 reprises à 1 heure d'intervalle sans prise de paracétamol Moins de 500 PNN ou $< 1000/mm^3$ CAT : Réaliser une NFS + plaquettes En fonction de l'état clinique et absence point appel :		

		<p>maintien à domicile si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le MT peut assurer un suivi sur 48h - une structure d'urgence est proche - entourage présent à domicile - contact téléphonique possible - patient compliant - voie orale possible <p>Si neutropénie avérée + fièvre = Urgence thérapeutique : antibiothérapie dans l'heure</p>			
Pulmonaires	Pneumo- -pathies interstitielles	<p>Inhibiteurs de mTOR [b] Gefitinib Erlotinib</p>	<p>Prévenir le médecin traitant en cas de toux. La persistance de la toux sous antibiotiques doit faire évoquer une toxicité pulmonaire sous thérapie orale.</p>	[205]	
Digestifs	Nausées, Vomissements	<p>ITK Anti VEGF et VEGFR [a] Inhibiteurs de mTOR [b] ITK anti ALK [e] ITK anti BRAF [g] TC Anti EGFR [f] Lapatinib, imatinib, vismodegib</p>	<p>Des nausées, vomissements, diarrhées, colites, douleurs abdominales sont fréquemment rencontrées. Il faut sensibiliser le patient à contacter son médecin traitant si les symptômes ne cèdent pas au bout de quelques jours à raison de 3 vomissements/j ou 4 diarrhées/j. Le pharmacien hospitalier et/ou officinal peut aussi aiguiller le patient sur la conduite à tenir en cas de vomissements après la prise thérapeutique.</p>		
	Diarrhées	<p>TC Anti EGFR [f] Regorafenib lapatinib pertuzumab Inhibiteurs de mTOR [b] ITK anti ALK [e] Vismodegib imatinib</p>			
	Douleurs abdominales	<p>ITK Anti VEGF et VEGFR [a] Inhibiteurs de mTOR [b] lapatinib Vismodegib</p>			
	Perforations gastro intestinales, hémorragies digestives	<p>ITK Anti VEGF et VEGFR [a] vismodegib</p>			
	Mucites / Ulcérations aphtoïdes	<p>Inhibiteurs de mTOR [b] ITK anti EGFR [f] ITK Anti VEGF et VEGFR [a]</p>	<p>Des mesures symptomatiques non encore codifiées permettent de prévenir ces toxicités :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remise en état bucco-dentaire pré thérapeutique - éducation stricte à l'hygiène bucco-dentaire - Bain de bouches peu agressifs plusieurs fois par jour (bicarbonate) <p>Si apparition de lésions, débiter un bain de bouche curatif.</p>		[206] [207] [208] [209]
	Réactions lichénoïdes	<p>Imatinib</p>	<p>La corticothérapie locale permet le maintien de la thérapie. Surveillance clinique prolongée (risque</p>		[210] [211]

			de transformation maligne)	
	Langue géographique	Sunitinib Pazopanib	Réassurance du patient quant à la stricte bénignité de ces lésions. Thérapies maintenues.	[212]
Pancréas	Pancréatites	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] TC Anti EGFR [f] ITK anti ALK [e] ITK anti BRAF [g]	Surveillance clinico-biologique par le médecin oncologue et/ou traitant. Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	[213] [214]
Hépatiques	Hépatotoxiques	Inhibiteurs de mTOR [b] ITK anti ALK [e] ITK anti BRAF [g] Imatinib Pazopanib trastuzumab emtansine ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab		[215] [216]
Troubles musculo squelettiques	Douleurs articulaires	Inhibiteurs de mTOR [b] ITK anti BRAF [g] Vismodegib Afatinib Imatinib Hormonothérapie	Les professionnels de santé peuvent avertir du risque de douleurs articulaires. Cependant, il faudra que le patient puisse différencier effet indésirable d'une douleur relative à une progression de la maladie.	
Ophthalmiques	Conjonctivites	TC Anti EGFR [f] Imatinib ITK anti MEK [c] ipilimumab	Le patient doit être informé de la survenue éventuelle de troubles visuels et de certains inconforts ophtalmiques. Réassurance du patient sur l'absence de gravité de ces effets. Ils doivent cependant être alertés sur les précautions à prendre pour la conduite automobile en situation de faible luminosité (conduite nocturne et tunnel) et l'utilisation de machines.	[217] [218] [219]
	Keratite, hyposécrétion lacrymale	TC Anti EGFR [f]		
	Blépharite	TC Anti EGFR [f] Imatinib ipilimumab		
	Uvéite	Nivolumab Pembrolizumab Ipilimumab ITK anti MEK [c] dabrafenib		
Complications à la chirurgie	Retard à la cicatrisation	Everolimus	Le patient doit être averti de ce risque, notamment pour tout futur geste invasif (soins dentaires...)	
	Ostéonécrose mâchoire	ITK Anti VEGF et VEGFR [a]	Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	
Dermatologiques	Eruptions cutanées acnéiformes, folliculites	TC Anti EGFR [f] ITK anti MEK [c] ITK anti BRAF [g] Lapatinib	Ces éruptions surviennent généralement au cours du premier mois après l'initiation du traitement. La gravité des symptômes est dose dépendante. Les parties du corps les plus atteintes sont le visage, le haut du tronc et le cuir chevelu. Cet effet indésirable touche entre 50 et 80% des	[220] [221] [222] [223] [224] [225]

Dermato- -logiques			patients et son évolution est globalement favorable malgré la poursuite du traitement. En préventif : soins locaux avec émollient, doxycycline en systématique ou en cas de surinfection (dépend des pratiques)	
	Syndrome Mains Pieds	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] TC Anti EGFR [f] ITK anti MEK [c] ITK anti BRAF [g] Capécitabine  [226]	Ce syndrome apparaît 2 à 4 semaines après le début du traitement et est localisé sur les zones de pression ou de friction. Les patients souffrant de syndrome main pieds présentent des plaques hyperkératosiques et parfois des bulles. L'enjeu de ce type d'effet indésirable est la prévention. En cas de survenue, ce syndrome est généralement réversible, d'autant plus que sa prise en charge thérapeutique est précoce. Cependant, si les premiers symptômes sont négligés, une gêne fonctionnelle importante peut survenir et nécessiter un arrêt de la thérapie orale.	
	Xerose / Eczéma sec	TC Anti EGFR [f] ITK Anti VEGF et VEGFR [a] Inhibiteurs de mTOR [b] Lapatinib	Le patient peut prévenir ces sécheresses et fissures cutanées par une bonne hydratation préventive de la peau.	
	Fissures	TC Anti EGFR [f] ITK anti BRAF [g] Lapatinib		
	Inflammation péri unguéales : Paronychies	TC Anti EGFR [f] Lapatinib	La paronychie ou périonyxis est une inflammation des tissus péri-unguéraux, replis sus-unguéal et/ou latéraux. Ces paronychies vont de la simple rougeur à l'ongle incarné qui peut se surinfecter. Le patient peut couper court ses ongles à l'aide d'un coupe-ongle. En cas de survenue, prise en charge dès les premiers symptômes : désinfection, antibiotiques locaux...	
	Eruption maculo-papuleuses, kératose, proliférations épithéliales	ITK anti BRAF [g] ITK Anti VEGF et VEGFR [a] ITK anti MEK [c]	Prévenir le médecin traitant dès l'apparition des signes.	
	Hyperkératoses secondaires	ISTK anti BRAF [g]	Surveillance dermatologique mensuelle, cutanée et buccale à cause du risque de transformation maligne. Biopsie à réaliser au moindre doute.	
	Pilosité	ITK anti BRAF [g] Sorafenib Vismodegib Hormonothérapie	Réversible, rarement totale, transitoire	

	Hypertrichose	TC Anti EGFR [f]		
Métaboliques	Hypothyroïdie	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab imatinib	Surveillance biologique Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	[227] [228] [229] [230] [231] [232]
	Hypercholestérolémie Hypertri-glycéridémie	Inhibiteurs de mTOR [b]		
	Hyperglycémie	Inhibiteurs de mTOR [b] Ceritinib		
Neuro-logiques	Neuropathies périphériques	ITK Anti VEGF et VEGFR [a] ITK anti BRAF [g] Trastuzumab emtansine	Prévenir le médecin traitant en cas de symptomatologie inhabituelle	[233]

[a] ITK Anti VEGF et VEGFR : aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib, vandetanib

[b] Inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus)

[c] ITK anti MEK : cobimetinib

[d] Thérapies ciblées anti HER 2 : trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, trastuzumab-emtansine

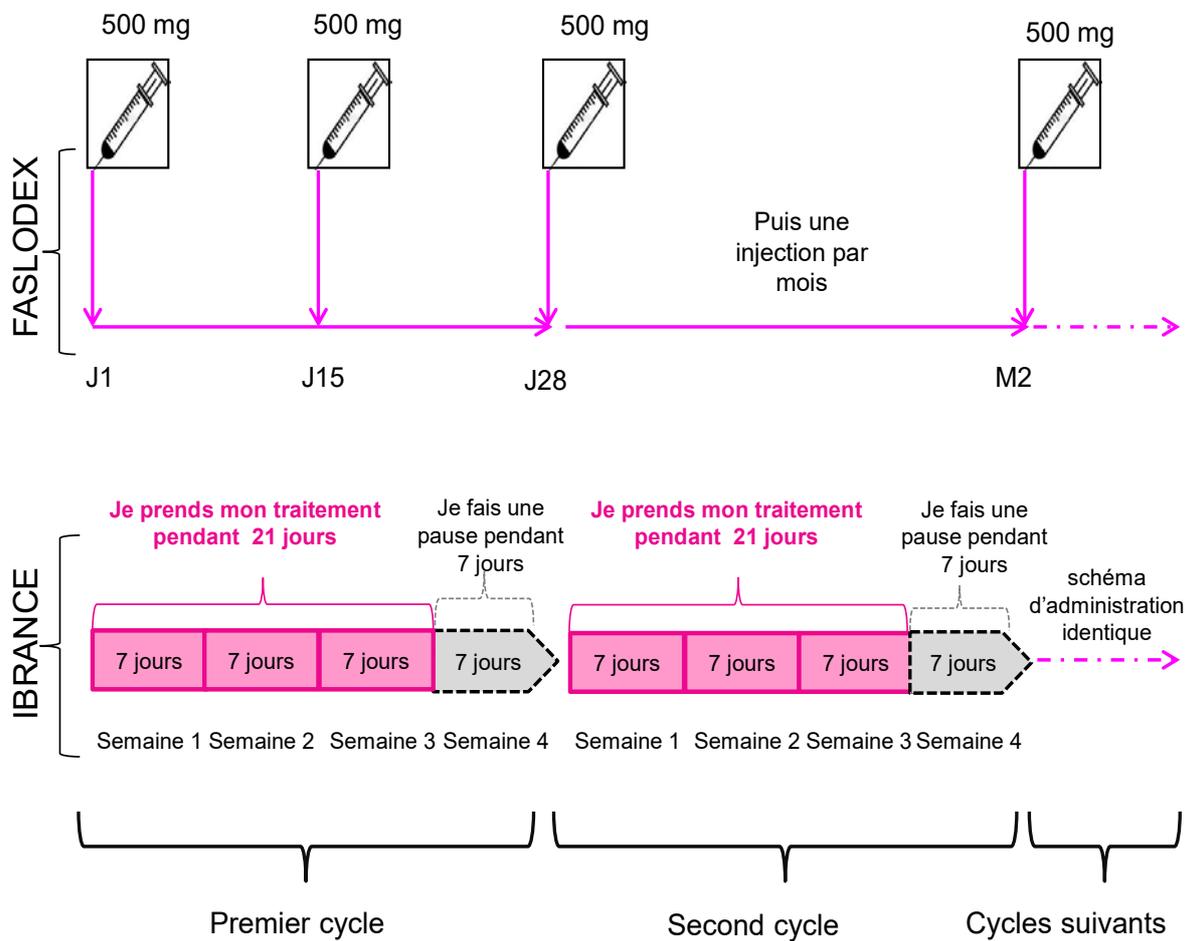
[e] ITK anti ALK : crizotinib, ceritinib

[f] Thérapies ciblées anti EGFR : erlotinib, gefitinib, afatinib, panitumumab, cetuximab

[g] ITK anti BRAF : vemurafenib, dabrafenib

Mon plan de prise:

FASLODEX + IBRANCE



Annexe 3 : Ordonnance préventive du syndrome mains-pieds pour la Capécitabine, ICM :

 N°14465*01

Ordonnance bizonne
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

<p style="text-align: center;">Identification du prescripteur <small>(nom, prénom et identifiant)</small></p>	<p style="text-align: center;">Identification de la structure <small>(raison sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINES ou SIRET)</small></p> <p style="text-align: center;">ICM Val d'Aurelle FINES: 340000207 NAF: 8610Z SIRET: 788 214 963 00027</p>
<p style="text-align: center;">Identification du patient <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif) et s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur)</small></p> <p style="text-align: center;"><small>N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))</small></p>	

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Montpellier, le

Prise en charge du syndrome mains-pieds

En préventif :

Crème lavante SYNDET type Lipikar ou équivalent : toilette 1 fois par jour

Glycérol, vaseline, paraffine liquide (DEXERYL) crème : 1 à 2 applications par jour sur tout le corps

Si complications :

BETNEVAL 0,1% crème : appliquer sur la paume des mains et la plante des pieds 1 fois par jour si rougeurs ou douleur

Crème cicatrisante type Cicalfate, Cicaplast, Cicabio ou équivalent : appliquer sur la paume des mains et la plante des pieds à volonté

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe 4 : Ordonnance préventive du syndrome mains-pieds pour les IK, ICM :

 **Ordonnance bizonne**
N°14465*01 Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur <small>(nom, prénom et identifiant)</small>	Identification de la structure <small>(raison sociale du cabinet, de l'établissement n°AM, FINES ou SIRET)</small> ICM Val d'Aurelle FINES: 340000207 NAF: 8610Z SIRET: 788 214 963 00027
--	--

Identification du patient
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur))

N° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Montpellier, le

Prise en charge du syndrome mains-pieds

En préventif :

Crème lavante SYNDET type Lipikar ou équivalent : toilette 1 fois par jour

Glycérol, vaseline, paraffine liquide (DEXERYL) crème : 1 à 2 applications par jour sur tout le corps

Crème à l'Urée 10%, préparation magistrale (**prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles**) : appliquer 1 fois par jour sur la paume des mains et la plante des pieds

Si complications :

BETNEVAL 0,1% crème : appliquer sur la paume des mains et la plante des pieds 1 fois par jour si rougeurs ou douleur

Crème à l'Urée 30%, préparation magistrale (**prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles**) : appliquer 1 à 2 fois par jour sur la plante des pieds si callosités, sur peau non lésée

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L.114-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

IMP COSTE AURENAS

S 3321b

Annexe 5 : Fiche Palbociclib à destination des patients, ICM :

Mon traitement

Palbociclib-Ibrance®



Mon médecin hospitalier spécialiste en cancérologie m'a prescrit ce traitement.
Je le trouve en pharmacie de ville sous 3 dosages : 125 mg, 100 mg et 75 mg.

Prendre mon traitement

> Comment ?

Je prends mes gélules en suivant les indications écrites sur mon ordonnance.

- ✓ Sans ouvrir, sans mâcher, ni faire fondre la gélule
- ✓ Sans jamais l'arrêter ou modifier sans l'avis de mon oncologue

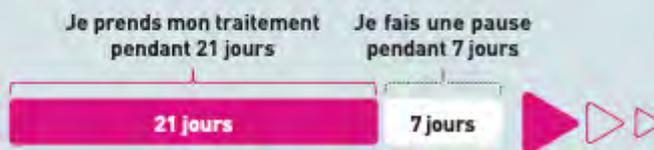


Au cours d'un repas
La gélule est à avaler entière



Si possible à la même heure chaque jour
Respecter un intervalle de 24h entre chaque prise

> Combien de temps ?



Si j'ai un taux de polynucléaire < 1 G/L, de la fièvre > 38°C, des frissons ou sueurs : **j'appelle** mon médecin généraliste puis j'en informe l'équipe de coordination de l'ICM



Si je vomis après avoir pris mon traitement :

- Je ne reprends pas le traitement
- Je ne double pas le nombre de gélules la fois suivante

Si j'oublie de prendre mon traitement :

- J'attends la prochaine prise
- Je ne prends pas de gélule supplémentaire



Interactions

Si je prends ou souhaite prendre (avec ou sans ordonnance) :

- Un médicament
- Un traitement à base de plantes, huiles essentielles (phytothérapie, aromathérapie), ...
- Certains produits (alcool, tabac, ...)

J'informe mon oncologue ou mon pharmacien car cela peut augmenter les effets secondaires et diminuer l'efficacité de mon traitement.

L'homéopathie n'est pas concernée.

Prévenir ou limiter les effets indésirables possibles

Effets possibles, par ordre de fréquence de survenue	Que faire pour les prévenir ?	Que faire en cas d'apparition ?
Signes d'infections (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) 	<ul style="list-style-type: none"> Faire les bilans sanguins prescrits par mon médecin Désinfecter soigneusement toute plaie Limiter les contacts avec les personnes malades 	<ul style="list-style-type: none"> Prendre ma température Contactez immédiatement mon médecin généraliste puis informer l'équipe de coordination en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires
Diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> Éviter : café, boissons glacées, lait, fruits, légumes crus, céréales complètes, pain complet Éviter les légumineuses (lentilles, fèves, pois) Éviter l'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> Boire si possible 1,5 à 2 litres par jour : eau, tisanes, bouillons, boissons gazeuses (en enlevant le gaz avant) Privilégier : féculents (riz, pâtes), carottes cuites et bananes Prévenir mon médecin généraliste à partir de 4 diarrhées par jour puis informer l'équipe de coordination
Nausées / Vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> Manger lentement Faire plusieurs petits repas sur la journée Boire de préférence en dehors des repas Éviter les aliments gras, frits et épicés 	<ul style="list-style-type: none"> Privilégier les aliments qui me font plaisir Prendre les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements Prévenir mon médecin généraliste à partir de 3 vomissements par jour puis informer l'équipe de coordination
Fatigue 	<ul style="list-style-type: none"> M'accorder des temps de repos dans la journée Pratiquer une activité physique même modérée 	<ul style="list-style-type: none"> Être à l'écoute de mon corps Être prudent(e) en cas de conduite de véhicule Prévenir l'équipe de coordination si ma fatigue gêne mes activités quotidiennes ou persiste même avec du repos
Cheveux, cils, poils (chute ou modifications) 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser un shampoing doux non irritant Éviter les shampoings trop fréquents Préférer des brossages doux Éviter la chaleur directe (brushing/ sèche cheveux) Raccourcir la coupe de cheveux 	<ul style="list-style-type: none"> Opter pour le port d'une perruque, d'un foulard, d'un turban ou d'une casquette si j'en ressens le besoin ou selon mes envies
Toxicités ophtalmiques (œil sec, kératites, modification des cils) 	<ul style="list-style-type: none"> Humidifier mes yeux avec des larmes artificielles en cas de besoin Porter des lunettes plutôt que des lentilles de contact 	<ul style="list-style-type: none"> Couper les cils si leur longueur gêne Prévenir l'équipe de coordination en cas de larmolement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges



Si un effet persiste dans son intensité ou sa durée, ou si d'autres effets non listés apparaissent, je contacte : mon médecin généraliste et l'équipe de coordination ou un service d'urgence.

Annexe 6 : Fiche d'information de mise sous thérapie orale, version 2 :

Annexe 4 : Fiche d'Information de mise sous Thérapie Orale, version 2 :



Institut du Cancer de Montpellier
Service Pharmacie

Service PHARMACIE

PINGUET Frédéric
Pharmacien clinicien

PERRIER Caroline
Pharmacien clinicien

LEENHARDT Fanny
Pharmacien clinicien

Interne en
pharmacie clinique

LIEN VILLE-HÔPITAL INFORMATION DE MISE SOUS TRAITEMENT DE CHIMIOThÉRAPIE ORALE

Date :

Pharmacie destinataire :

Patient :

Traitement :

Démarrage du traitement souhaité pour le

Madame, Monsieur,

Nous nous permettons de vous informer de l'initiation d'un traitement oral pour votre patient.

Il est à noter que votre patient a bénéficié d'une consultation de primo-prescription pluridisciplinaire associant médecin oncologue, pharmacien clinicien et infirmier de coordination.

Dans le souci d'améliorer la prise en charge du patient cancéreux, les pharmaciens de l'ICM souhaitent développer le lien Ville/Hôpital entre pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Dans le cadre du suivi du patient, nous vous faisons parvenir :

- le *duplicata de l'ordonnance* (le patient sera muni de l'ordonnance originale signée lors de sa venue dans votre officine).
- la *fiche thérapie orale* ou le lien Oncolien à destination des professionnels de santé (**réserve strictement à l'officine**).
- un document synthétique composé de 2 pages permettant un échange entre confrères :

- ✍ **Page 1** : Informations émanant de l'HOPITAL < VILLE : Informations issues de notre consultation pharmaceutique au sein de l'ICM.
- ✍ **Page 2** : Informations émanant de la VILLE > HOPITAL : Une feuille vous permettant de nous faire part des informations sur le patient et son premier cycle de TO (ou plus si nécessaire).

Ce document a été élaboré grâce aux efforts d'un groupe de travail ville/hôpital composé de pharmaciens officinaux et hospitaliers. Il est important de nous le retourner afin d'évaluer notre plus-value pharmaceutique officinale et hospitalière.

Nous restons à votre disposition pour toute question concernant la délivrance du médicament au **04.67.61.47.28**, et aux adresses mails suivantes :

- coordination.pharmaciens@icm.unicancer.fr (messagerie **non** sécurisée)
- coordination.pharmaciens@icm.mssante.fr (messagerie sécurisée)

Bien cordialement,

Institut du Cancer de Montpellier
Parc Euromédecine – 208, avenue des apothicaires
34298 MONTPELLIER Cedex 5

Annexe 7 : Fiche « ALLER », transmission des informations depuis l'hôpital vers les pharmaciens d'officine :

DESTINATAIRE Pharmacie d'officine: Nom/Prénom du pharmacien contacté :		PATIENT NOM: Prénom: DDN :	
---	---	--	---

Coordination pharmaceutique HÔPITAL → VILLE pour les thérapies orales

Thérapie orale (TO) :

Antécédent TO : Oui Non

Date consultation pharmaceutique :

Date instauration prévue :

Localisation (cancer) :

Insuffisance rénale: Oui Non

• Traitements allopathiques en cours :



-
-
-
-
-
-

• Thérapies complémentaires en cours :



-
-
-
-
-

Risques d'interactions potentielles : Oui Non

Si oui, quelle(s) molécule(s), par quel(s) mécanisme(s), quelle(s) conséquence(s) potentielle(s)?

Si besoin, propositions faites par les pharmaciens ICM sur les interactions :

Difficultés et ressources rencontrées et identifiées lors de l'entretien de primo-prescription pertinents pour le suivi :

Pharmacien d'Officine:

Avez-vous d'ores et déjà des rectifications/incohérences à nous rapporter?

-
-

Merci d'accuser réception par fax (04 67 61 45 96) ou par mail sécurisé

(coordination.pharmaciens@icm.mssante.fr) ou mail non sécurisé (coordination.pharmaciens@icm.unicancer.fr)

Nom du pharmacien:

Date:

Tel/Fax :

Mail :

Annexe 8 : Fiche Oncolien® Palbociclib à destination des professionnels de santé, SFPO :

Fiche Oncolien / Palbociclib – IBRANCE®



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

Palbociclib – IBRANCE®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines (CDK4 et CDK6)	75 mg 100 mg 125 mg	

Indications AMM

- **cancer du sein localement avancé/métastatique** positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur HER-2 :

– en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
– en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie
Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH)

Posologie - Mode d'administration

1 prise par 24h, pendant un repas	
Pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours	

- Posologie : **125 mg x 1/jour**
- En association au fulvestrant (500 mg en IM à J1, J15 et J29 le premier mois puis une fois par mois) ou un anti-aromatase.
- Adaptations de dose possibles de **100 mg x 1/jour** à **75 mg x 1/jour** en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli ou de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante ($t_{1/2}=28,8h$)
- Gélules **à avaler entières** avec un verre d'eau sans être ouvertes ni dissoutes ou écrasées
- Gélules **à prendre à heure fixe**, au cours d'un repas
- Conservation < 25°C à l'abri de l'humidité, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**.
- **Prescription hospitalière**, réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

Société Française de Pharmacie Oncologique - Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

page 1/5

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
HÉMATOLOGIQUE			
Neutropénie Leucopénie Anémie Thrombocytopénie	Très fréquent	1 à 4	La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Surveillance NFS régulière. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
INFECTIONS			
	Très fréquent	1 à 3	Mesures d'hygiène (contact avec des personnes malades à éviter, lavage des mains). Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C. Prescription d'une antibiothérapie en prophylaxie possible. Surveillance NFS régulière. Automédication par paracétamol à éviter.
GÉNÉRAL			
Fatigue	Très fréquent	1 à 4	Privilégier les activités indispensables et celle qui procurent un bien-être. Encourager une activité sportive adaptée et régulière.
GASTRO-INTESTINALE			
Nausées	Fréquent	1 à 3	Fragmenter les repas en plusieurs prises légères, privilégier les aliments liquides et froids et éviter les aliments gras, frits et épicés. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	Fréquent	1 à 3	Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. Prescription possible de bains de bouche (bicarbonate, antifongique) et de topiques anesthésiants
Diarrhées	Fréquent	1 à 3	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques
Vomissements	Fréquent	1 à 3	
Perte d'appétit	Fréquent	1 à 3	
CUTANÉE			
Eruption cutanée	Fréquent	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total
Alopécie non totale	Fréquent	1 à 2	
OCULAIRE			

Vision floue	Fréquent	1 à 2	
Modification de la sécrétion lacrymale	Fréquent	1 à 2	

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique important, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance modérée à sévère.
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale mineure, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance sévère.
- **Patients âgés** : aucune adaptation posologique

 <p>Bilan biologique Surveillance NFS, plaquettes, clairance de la créatinine fonction hépatique régulière</p>	 <p>Grossesse et allaitement Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement Allaitement contre-indiqué</p>
--	---

Métabolisme et transporteurs

	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C11	2D6	2E1	3A4/	P-gp	BCR	UGT	UGT	CNT	ENT	ENT	OCT	MAT
substrat																		
inhibiteur																		
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant																	
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré																	

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE PALBOCICLIB

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques et de la Cmax du palbociclib (87% et 34% respectivement avec l'itraconazole) pouvant majorer les effets indésirables**

<p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprèvir, nelfinavir, bocéprèvir, etc. Autre: cimétidine</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée</p>
---	--

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques et de la Cmax du palbociclib (85% et 70% respectivement avec de la rifampicine) pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

<p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres : efavirenz, bosentan, dexaméthasone</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée</p>
---	--

Avec les anti-acides : **Diminution de la Cmax du palbociclib (41% avec du rabéprazole) pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique. Pas d'effet cliniquement significatif si le palbociclib est administré au cours d'un repas**

<p>Anti-H2 : cimétidine, ranitidine IPP : es/oméprazole, pantoprazole, lansoprazole Pansements gastro-intestinaux</p>	<p>Conseil(s) : Gélules de palbociclib à prendre au cours d'un repas</p>
---	--

EFFETS DU PALBOCICLIB SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

<p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil AVK : warfarine, fluindione, acenocoumarol Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Analgésiques : fentanyl, buprénorphine, méthadone, morphiniques, tramadol Antidépresseurs : citalopram, imipraminiques, mirtazapine, Anxiolytiques : benzodiazépines, zolpidem, zopiclone Statines : sauf pravastatine Autres : clozapine, colchicine, cortisol, prasugrel, ticagrelor,</p>	<p>Conseil(s) : Adaptation possible de la posologie des médicaments associés.</p>
---	---

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

Inhibiteur du 3A : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Annexe 9 : Fiche « RETOUR » ou suivis officinaux, transmission des informations depuis les pharmacies d'officine vers l'hôpital :

<p>EXPEDITEUR : Pharmacie d'officine (PO) : Nom/Prénom pharmacien contacté : Tel : Fax : Mail sécurisé : Mail non sécurisé :</p>	<p>DESTINATAIRE</p> <p>Pharmacie ICM : Caroline, Fanny, Carole et Slimane Tel : 04 67 61 47 28 Fax : 04 67 61 45 96 Mail sécurisé : Coordination.pharmaciens@icm.mssante.fr Mail non sécurisé : Coordination.pharmaciens@icm.unicancer.fr</p>
---	--



SUIVI OFFICINAL THERAPIE ORALE (TO)

Document à photocopier et à transmettre à l'ICM autant de fois qu'il vous paraît nécessaire et lors du 1^{er} renouvellement

- Nom/Prénom/DDN du patient :
- Nom de la TO : Date de début du ttt :/...../.....
- Date du suivi:/...../.....
- Nom, prénom du pharmacien :
- **Observance du patient / score Girerd** (cf document joint) :
- **Compréhension du patient** vis-à-vis de son ttt: Acquis Partiellement acquis Non acquis
- **Suivi de la tolérance du traitement**

<i>Effets indésirables</i>	<i>Intensité</i> (+ à +++)

Prise en charge des effets indésirables:

- Conseils pharmaceutiques
.....
- Appel à la coordination ICM
 - IDEc
 - Pharmaciens ICM
- Appel au médecin traitant
- Renvoi vers l'oncologue

Etat général du patient :
.....

Depuis l'introduction de la TO :

- Changement de prescriptions allopathiques et/ ou thérapies complémentaires :
 - Non
 - Oui : Détaillez svp (date, prescripteur, médicament)
.....
.....
- Autres difficultés identifiées/commentaires:
.....
.....

Annexe 10 : Score d'observance de Girerd® :



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



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

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

Nom du patient : Date : ... / ... / ...

oui non

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

Compter un point par réponse notée « non » :

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

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

05-2016-studio-graphique-2016195

La santé progresse avec vous



Annexe 11 : Questionnaire envoyé dans le cadre de l'enquête menée auprès des pharmaciens d'officine

**Enquête dans le cadre du développement du lien
Ville-Hôpital pharmaceutique :**

Durée : __ min



Pharmacie contactée (A remplir svp) :	Pharmacie qui contacte = Pharmacie de l'ICM Val d'Aurelle
Nom Pharmacie d'Officine :	Téléphone : 04 67 61 47 28
Nom du titulaire :	Documents à renvoyer par FAX / MAIL svp :
Ville :	Fax : 04 67 61 45 96
Mail non sécurisé :	Mail non sécurisé : lea.rubira@icm.unicancer.fr
Mail sécurisé :	Mail sécurisé : coordination.pharmaciens@icm.mssante.fr

L'équipe pharmaceutique des thérapies orales de l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) vous a contacté téléphoniquement courant 2018 dans le cadre de l'instauration d'un traitement par chimiothérapie ou thérapie orale d'un de vos patients.

Nous voudrions évaluer cette prise de contact auprès de vous dans le but d'améliorer nos pratiques.

- Vous et votre équipe, avez-vous souvenir de cette communication ?
Oui
Non

Lors de cette communication pharmaceutique, il vous a été faxé le courrier de coordination, l'ordonnance ainsi que la fiche chimiothérapie ou thérapie orale :

- Après réception, que faites-vous de ces documents ?
Transmission à l'ensemble de votre équipe
Création d'un pop-up ou onglet d'information sur votre logiciel métier
Création d'un classeur ou dossier informatique pour archivage au sein de votre officine
Destruction
Autres :
- Pensez-vous disposer des informations nécessaires et suffisantes concernant ces chimiothérapies/thérapies orales pour le conseil des patients suite à notre envoi de documents ?
Oui
Non : Que vous manque-t-il ? :
.....
.....
- Si non, d'où viennent vos sources d'informations supplémentaires ?
Internet
Vidal, Thériaque
Fiches OMEDIT
Documents laboratoire
Documents patients
Autres :
- Avez-vous un référent oncologie à la pharmacie ?
Oui : (Nom/Prénom/Fonction/Mail/Téléphone svp)
.....
.....
Non



- Anticipez-vous la commande de ces thérapies orales ?
Oui
Non
Avez-vous des problèmes particuliers :
.....
- Avez-vous déjà contacté l'ICM dans le cadre de la prise en charge d'un de vos patients sous thérapie orale ?
Oui
Non
- Si oui, quels interlocuteurs avez-vous eu ?
Médecins
Infirmiers
Pharmaciens hospitaliers
Autres :
Difficultés pour contacter les interlocuteurs
- Quelles sont les principales questions posées par les patients ?
Posologie, rythme d'administration
Effets indésirables
Interactions
Soins de support (douleur, nutrition, sevrage tabagique)
Autres :
.....
.....
- A combien de temps estimez-vous la prise en charge de vos patients sous chimiothérapies/thérapies orales ?
(analyse ordonnance, documentations éventuelles, commande, 1^{ère} délivrance)
.....
- Un groupe de travail lien ville-hôpital pharmaceutique a été constitué par l'Institut du Cancer de Montpellier, seriez-vous prêt à y participer ?
Oui
Non
- Seriez-vous prêt à promouvoir le lien ville-hôpital en nous faisant remonter certaines informations indispensables au bon suivi du patient (toxicité, état général, nouvelle prescription) :
Oui
Non
C'est inutile
- Remarques diverses pour améliorer nos pratiques :
.....
.....
.....

Merci pour votre participation,

Bien cordialement, L'équipe pharmaceutique ICM

*Durant le traitement par thérapie orale,
le suivi par l'équipe de coordination des thérapies orales*

11/Avez-vous essayé de joindre l'équipe de coordination par téléphone ou mail?

OUI

NON

Si oui, le délai de réponse vous a semblé :

- Très satisfaisant Satisfaisant Peu satisfaisant Très peu satisfaisant

12/Selon vous, quels sont les avantages d'un suivi téléphonique à domicile ?

- Avoir un accompagnement de proximité, un interlocuteur direct
- Se sentir davantage en sécurité Meilleur suivi des effets indésirables
- Possibilité de résoudre des problèmes au quotidien Meilleur suivi des prises de médicament
- Inadapté pour moi/mon traitement Autres

13/Comment estimez-vous l'accompagnement dans le suivi:

- de la thérapie orale et des effets secondaires par l'équipe d'infirmier(e)?

- Très satisfaisant Satisfaisant Peu satisfaisant Très peu satisfaisant

- des interactions médicamenteuses avec d'autres traitements par l'équipe pharmacie ?

- Très satisfaisant Satisfaisant Peu satisfaisant Très peu satisfaisant

14/Votre satisfaction générale sur votre prise en charge par l'équipe de coordination des thérapies orales :

- Très satisfaisant Satisfaisant Peu satisfaisant Très peu satisfaisant

Auriez-vous des suggestions à nous faire part afin de continuer à améliorer votre prise en charge ou d'éventuelles remarques ?

.....

.....

.....

.....

.....

L'ensemble du Service vous remercie pour votre contribution à cette démarche d'amélioration continue.

Bibliographie :

1. Cancer [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, Delafosse P, Romain G, Grosclaude P, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol.* 2018;56:97–105.
3. UNICANCER - Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <http://www.unicancer.fr/le-groupe-unicancer/les-chiffres-cles/les-chiffres-du-cancer-en-france>
4. L'Institut publie L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019) - Actualités [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>
5. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Occitanie / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-regionales-et-departementales-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancers-en-France-2007-2016-Occitanie>
6. 2017 Les Cancers en Occitanie / Etudes et publications / Documentation / Accueil CREA-ORS OCCITANIE - Tél. 04 67 69 25 03 - CREA LANGUEDOC ROUSSILLON [Internet]. [cited 2019 Jul 24]. Available from: <http://www.creaiorslr.fr/Documentation/Etudes-et-publications/2017-Les-Cancers-en-Occitanie2>
7. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
8. SANT4 - Bulletin Officiel N°2005-3: Annonce N°34 [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
9. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
10. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
11. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>

12. Note d'analyse sur la chimiothérapie orale du cancer - Chimiothérapie [Internet]. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chimiotherapie-orale-du-cancer>
13. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux - Ref : APDEMOMED16 [Internet]. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
14. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054–61.
15. PubMed entry [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637609>
16. Im S-A, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim S-B, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol*. 2019;5:1–19.
17. Adashek JJ, Aguiar PN, Castelo-Branco P, Lopes GL, de Mello RA. PALOMA-3 clinical trial: is there a significant benefit in overall survival for breast cancer? Is it worth it? *Future Oncol*. 2019;15:1407–10.
18. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine - Ref : ADPSPTAO16 [Internet]. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>
19. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.vidal.fr/>
20. Pécuchet N, Cluzeau T, Thibault C, Mounier N, Vignot S. Inhibiteurs des histone-désacétylases : la régulation épigénétique sort de l'ombre. *Bulletin du Cancer*. 2010;97:917–35.
21. Lemal R, Ravinet A, Moluçon-Chabrot C, Bay J-O, Guièze R. [Histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies]. *Bull Cancer*. 2011;98:867–78.
22. Lemal R, Ravinet A, Moluçon-Chabrot C, Bay J-O, Guièze R. Les inhibiteurs des histone-désacétylases en onco-hématologie. /data/revues/00074551/v98i8/S0007455115305956/ [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 23]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/965387>
23. Expression of the bcl-2 gene product in follicular lymphoma. [Internet]. [cited 2019 Jul 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886507/>
24. Campos L, Rouault JP, Sabido O, Oriol P, Roubi N, Vasselon C, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood*. 1993;81:3091–6.

25. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. 2008;22:12.
26. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100:57–70.
27. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144:646–74.
28. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004;10:789–99.
29. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411:355–65.
30. Arena S, Benvenuti S, Bardelli A. Genetic analysis of the kinome and phosphatome in cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2092–9.
31. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. :14.
32. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer*. 2018;17:58.
33. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005;438:967–74.
34. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002;297:63–4.
35. Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction--a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3:448–57.
36. Broutin S. Pharmacologie moléculaire du sunitinib et du vandetanib, deux inhibiteurs d'activité kinase, dans le cancer médullaire de la thyroïde [Internet] [thesis]. Paris 11; 2011 [cited 2019 Jun 15]. Available from: <http://www.theses.fr/2011PA11T053>
37. Suau F, Girard N, Archer F, Cottin V, Croze S, Mornex J-F, et al. JSRV (jaagsiekte sheep retrovirus) et cancer du poumon associé chez le mouton. *Virologie*. 2006;10:287–99.
38. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341:164–72.
39. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996;2:561–6.
40. Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *British Journal of Cancer*. 2004;90:2250.
41. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol*. 2001;19:325–40S.
42. Wikstrand CJ, Bigner DD. Prognostic applications of the epidermal growth factor receptor and its ligand, transforming growth factor-alpha. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:799–801.

43. Bergsland EK. Vascular endothelial growth factor as a therapeutic target in cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:S4-11.
44. Herbst RS, Heymach JV, O'Reilly MS, Onn A, Ryan AJ. Vandetanib (ZD6474): an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:239-49.
45. Sedlacek HH. Kinase inhibitors in cancer therapy: a look ahead. *Drugs*. 2000;59:435-76.
46. Brasseur M. RAS:Who, how and why? *Journal de Pharmacie Clinique*. 2015;34:45-8.
47. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 2004;6:313-9.
48. Matallanas D, Birtwistle M, Romano D, Zebisch A, Rauch J, von Kriegsheim A, et al. Raf Family Kinases. *Genes Cancer*. 2011;2:232-60.
49. Groussin L. Les thérapies ciblées par inhibiteurs de l'oncogène B-Raf pour les cancers thyroïdiens réfractaires. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. 2012;3.
50. Tran KA, Cheng MY, Mitra A, Ogawa H, Shi VY, Olney LP, et al. MEK inhibitors and their potential in the treatment of advanced melanoma: the advantages of combination therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:43-52.
51. Tzika E, Moura B, Romano E, Michielin O. [New therapeutic weapons in stage IV melanoma]. *Rev Med Suisse*. 2013;9:1095-8.
52. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123-34.
53. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376:235-44.
54. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376:245-51.
55. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24.
56. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:110-5.
57. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1609-21.

58. Ishitobi M, Shibuya K, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Preferences for oral versus intravenous adjuvant chemotherapy among early breast cancer patients. *Patient Preference Adherence*. 2013;7:1201–6.
59. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:S4-7.
60. Mastroianni CM, Viscomi C, Ceniti S, De Simone R, Filice A, Gadaleta Caldarola G, et al. Preferences of patients with advanced colorectal cancer for treatment with oral or intravenous chemotherapy. *Patient*. 2008;1:181–7.
61. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes - Ref : ETATDEVANTIKOR17 [Internet]. [cited 2019 Jul 23]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>
62. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15:323–32.
63. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:358–65.
64. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;109:61–9.
65. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:444–51.
66. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248–60.
67. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:603–15.
68. Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2017;141:1249–56.
69. Wu Y-L, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC-H, Han B, Margono B, et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2017;104:119–25.

70. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *JCO*. 2013;31:3327–34.
71. Kitagawa C, Kada A, Saito AM, Ichinose Y, Saka H. Rationale and Design of a Randomized Phase 2 Trial of Gefitinib Plus Bevacizumab vs Gefitinib Alone in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Study Protocol. *Kurume Med J*. 2019;65:77–81.
72. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:629–40.
73. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:113–25.
74. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29:1409–16.
75. Mezquita L, Planchard D. The role of brigatinib in crizotinib-resistant non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:123–30.
76. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1654–67.
77. Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:569–76.
78. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin C-C, Soo RA, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1802236.
79. Zou HY, Li Q, Engstrom LD, West M, Appleman V, Wong KA, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:3493–8.
80. Joshi A, Pande N, Noronha V, Patil V, Kumar R, Chougule A, et al. ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. *Ecancermedalscience*. 2019;13:900.
81. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol*. 2012;13:e23-31.
82. Awad MM, Engelman JA, Shaw AT. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med*. 2013;369:1173.

83. Chen R-L, Zhao J, Zhang X-C, Lou N-N, Chen H-J, Yang X, et al. Crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer with concomitant ALK rearrangement and c-Met overexpression. *BMC Cancer*. 2018;18:1171.
84. Miao YL, Xu QQ. MET Y1003S point mutation shows sensitivity to crizotinib in a patient with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2019;130:84–6.
85. Zheng X, Zhang G, Li P, Zhang M, Yan X, Zhang X, et al. Mutation tracking of a patient with EGFR-mutant lung cancer harboring de novo MET amplification: Successful treatment with gefitinib and crizotinib. *Lung Cancer*. 2019;129:72–4.
86. Mo H-N, Liu P. Targeting MET in cancer therapy. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2017;3:148–53.
87. Planchard D, Giroux Leprieur E. [Biomarkers and targeted therapies in non-small cell lung cancer: present and future treatments]. *Rev Pneumol Clin*. 2011;67 Suppl 1:S36-40.
88. PCNE-classification V 8.01. :10.
89. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005;22:31–4.
90. Hénin É, You B, Tranchand B, Freyer G, Girard P. Les enjeux de l'observance pour les nouvelles chimiothérapies par voie orale : intérêt du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique. *Therapies*. 2007;62:77–85.
91. Bellamy L. L'observance thérapeutique : Mesurer, comprendre, intervenir. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. 2010;96:8–11.
92. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296–310.
93. [xeloda-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_fr.pdf
94. Booth J, Booth C, Crawford SM. Inappropriate continuation of medication when patients are admitted acutely: the example of capecitabine. *Clin Med (Lond)*. 2011;11:511.
95. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:652–61.
96. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011;66:85–96.
97. Urquhart J, De Klerk E. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. *Stat Med*. 1998;17:251–67; discussion 387-389.
98. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:487–97.

99. Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27:202–15.
100. Noens L, Lierde M-A van, Bock RD, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113:5401–11.
101. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood.* 2008;111:4022–8.
102. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28:2381–8.
103. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood.* 2011;117:3733–6.
104. Chau I, Legge S, Fumoleau P. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs.* 2004;8 Suppl 1:S41-53.
105. Marsé H, Van Cutsem E, Grothey A, Valverde S. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs.* 2004;8 Suppl 1:S16-30.
106. Jenkins GH. Drug compliance and the elderly patient. *Br Med J.* 1979;1:124.
107. Steane MA. Drug compliance and the elderly patient. *Br Med J.* 1979;1:622–3.
108. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58:397–405.
109. Weaver Cargin J, Maruff P, Collie A, Masters C. Mild memory impairment in healthy older adults is distinct from normal aging. *Brain Cogn.* 2006;60:146–55.
110. Ettinger AB, Baker GA. Best clinical and research practice in epilepsy of older people: Focus on antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav.* 2009;15 Suppl 1:S60-63.
111. Booth J, Booth C, Crawford SM. Inappropriate continuation of medication when patients are admitted acutely: the example of capecitabine. *Clin Med (Lond).* 2011;11:511.
112. [afinitor-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_fr.pdf
113. [anx_140574_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180528140574/anx_140574_fr.pdf) [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180528140574/anx_140574_fr.pdf

114. Notice patient - ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62554177&typedoc=N>
115. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223742.htm>
116. Mastroianni C, Viscomi C, Ceniti S, De Simone R, Filice A, Gadaleta-Caldarola G, et al. Preferences of Patients with Advanced Colorectal Cancer for Treatment with Oral or Intravenous Chemotherapy. *The patient*. 2008;1:181–7.
117. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (2/2). *Actualités Pharmaceutiques*. 2015;54:57–60.
118. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26.
119. Girre V, Arkoub H, Puts MTE, Vantelon C, Blanchard F, Droz JP, et al. Potential drug interactions in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78:220–6.
120. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:1453–9.
121. Médecines douces et thérapies complémentaires - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-soin/medecines-douces-therapies-complementaires/>
122. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*. 2005;16:655–63.
123. Simon L, Prebay D, Université Louis Pasteur (Strasbourg). Place des médecines complémentaires et alternatives dans la qualité de vie des patients suivis en oncologie. [S.l.]: [s.n.]; 2005.
124. Legrand A, Bagot J-L. Étude de la prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires par les patients atteints de cancer: à partir de 535 questionnaires recueillis d'avril à juin 2017 à Strasbourg. France; 2018.
125. Chimiothérapie - Les traitements [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2>
126. Le prix des médicaments anticancéreux - Ref : ETATPRIXMEDANTIK17 [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Le-prix-des-medicaments-anticancereux>

127. 2002-JEM-Analyse-cout-efficacité-Chimiothérapie-orale.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <http://rees-france.com/wp-content/uploads/2015/12/2002-JEM-Analyse-cout-efficacit%C3%A9-Chimioth%C3%A9rapie-orale.pdf>
128. Farris KB, Côté I, Feeny D, Johnson JA, Tsuyuki RT, Brilliant S, et al. Enhancing primary care for complex patients. Demonstration project using multidisciplinary teams. *Can Fam Physician*. 2004;50:998–1003.
129. Livre_Blanc_Hemopathies_malignes_Version_Numerique_Nov_16.pdf [Internet]. [cited 2019 Jul 17]. Available from: http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Livre_Blanc_Hemopathies_malignes%20_Version_Numerique_Nov_16.pdf
130. Edwards SJ, Abbott R, Edwards J, LeBlanc M, Dranitsaris G, Donnan J, et al. Outcomes assessment of a pharmacist-directed seamless care program in an ambulatory oncology clinic. *J Pharm Pract*. 2014;27:46–52.
131. Ashjian E, Salamin LB, Eschenburg K, Kraft S, Mackler E. Evaluation of outpatient medication reconciliation involving student pharmacists at a comprehensive cancer center. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2015;55:540–5.
132. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience [Internet]. *BioMed Research International*. 2015 [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/502431/>
133. Deliens C, Deliens G, Filleul O, Pepersack T, Awada A, Piccart M, et al. Drugs prescribed for patients hospitalized in a geriatric oncology unit: Potentially inappropriate medications and impact of a clinical pharmacist. *J Geriatr Oncol*. 2016;7:463–70.
134. Shah S, Dowell J, Greene S. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1527–33.
135. Bremberg ER, Hising C, Nylén U, Ehrsson H, Eksborg S. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in a Swedish hospital. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12:75–81.
136. Tuffaha HW, Abdelhadi O, Omar SA. Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:27–31.
137. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 2011;19:1009–18.
138. Wu JYF, Leung WYS, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PCY, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333:522.
139. Lelubre M, Kamal S, Genre N, Celio J, Gorgerat S, Hugentobler Hampai D, et al. Interdisciplinary Medication Adherence Program: The Example of a University Community Pharmacy in Switzerland. *Biomed Res Int*. 2015;2015:103546.

140. Ni W, Colayco D, Hashimoto J, Komoto K, Gowda C, Wearda B, et al. Impact of a pharmacy-based transitional care program on hospital readmissions. *Am J Manag Care*. 2017;23:170–6.
141. Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci*. 2006;28:165–70.
142. Takeda K, Shigematsu T, Shirai M, Yamagiwa K, Amamori K, Sunda K, et al. [Assessment of hand-foot syndrome in cancer outpatients undergoing chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39 Suppl 1:74–6.
143. Schwiertz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B. [Number and nature of drug interactions concerning antineoplastic drugs]. *Bull Cancer*. 2007;94:477–82.
144. Goutelle and Tod - Prédiction quantitative des interactions médicaments.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18701.pdf>
145. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://www.ddi-predictor.org/>
146. Fermier N, Bourguignon L, Goutelle S, Bleyzac N, Tod M. Identification of Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions at Risk in Cases of Gene Polymorphisms by Using a Quantitative Prediction Model. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1581–91.
147. Tod M, Bourguignon L, Bleyzac N, Goutelle S. A Model for Predicting the Interindividual Variability of Drug-Drug Interactions. *AAPS J*. 2017;19:497–509.
148. Goey AKL, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JHM, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:773–83.
149. About Herbs, Botanicals & Other Products [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>
150. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>
151. Avenants [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>
152. ‘Anticancéreux oraux à domicile, mode d’emploi’ - Actualités de l’IUCT Oncopole - Institut Universitaire du Cancer de Toulouse [Internet]. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.iuct-oncopole.fr/-/anticancereux-oraux-a-domicile-mode-d-emploi->
153. Renet S, Maritaz C, Lotz J-P, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. *Bulletin du Cancer*. 2016;103:345–52.

154. Circulaire n° SG/DGOS/2014/96 du 31 mars 2014 relative aux modalités de mise en œuvre du fonds d'intervention régional en 2014 - APHP DAJ [Internet]. [cited 2019 May 29]. Available from: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-sgdgos201496-du-31-mars-2014-relative-aux-modalites-de-mise-en-oeuvre-du-fonds-dintervention-regional-en-2014/>
155. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cited 2019 Jun 8]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
156. DGOS. Qualité de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cited 2019 May 29]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/qualite-de-la-prise-en-charge-des-patients-traites-par-chimiotherapie-orale>
157. lettre_decision_pc008.pdf [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/lettre_decision_pc008.pdf
158. ste_20170001_0000_0065.pdf [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-01/ste_20170001_0000_0065.pdf
159. Expérimentation du parcours - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. [cited 2019 May 29]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Experimentation-du-parcours>
160. Bertrand B, de Grasse C, Chevrier R, Perrin CJ, Maillan G, de Limoges C, et al. Membres du groupe de travail. :10.
161. Haute Autorité de Santé - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. [cited 2019 Jun 7]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601290/en/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques%3Fportal%3Dr_1482172
162. etp_-_comment_elaborer_un_programme_-_recommandations_juin_2007.pdf [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_elaborer_un_programme_-_recommandations_juin_2007.pdf
163. Haute Autorité de Santé - Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
164. Programme d'éducation thérapeutique des patients traités par anticancéreux oraux - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 May 28]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/programme-deducation-therapeutique-patients-traites-anticancereux-oraux/>

165. 81dc7ce4-0423-4841-9591-6535ec4d6c45.pdf [Internet]. [cited 2019 May 29]. Available from:
<https://services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/692042/0/Programme+ETP+Le+f+inancement+Fiche+3/81dc7ce4-0423-4841-9591-6535ec4d6c45>
166. Programme d'éducation thérapeutique des patients traités par anticancéreux oraux - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Jun 6]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/programme-deducation-therapeutique-patients-traites-anticancereux-oraux/>
167. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). *Bulletin du Cancer*. 2017;104:727–34.
168. Marmorat T, Canat HL, Préau M, Farsi F. Dispenser des anticancéreux oraux à l'officine. Contraintes professionnelles et pistes d'actions. *Sante Publique*. 2017;Vol. 29:89–93.
169. Abbott R, Edwards S, Whelan M, Edwards J, Dranitsaris G. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20:29–39.
170. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.
171. DMP : Dossier Médical Partagé [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.dmp.fr/>
172. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
173. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1) - Article 3 | Legifrance [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2002/3/4/2002-303/jo/article_3
174. Communiquer des données de santé | CNIL [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/communiquer-des-donnees-de-sante-0>
175. Haute Autorité de Santé - Cahier spécial - les thèmes de la certification V2014 : consolider des pratiques exigibles prioritaires (PEP) [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1647990/fr/cahier-special-les-themes-de-la-certification-v2014-consolider-des-pratiques-exigibles-prioritaires-pep
176. cir_37235.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37235.pdf
177. PatientEngagementHIT. Care Coordination Across Provider Networks Creates Patient Trust [Internet]. PatientEngagementHIT. 2017 [cited 2019 Jun 13]. Available from: <https://patientengagementhit.com/news/care-coordination-across-provider-networks-creates-patient-trust>

178. Hamano J, Morita T, Fukui S, Kizawa Y, Tunetou S, Shima Y, et al. Trust in Physicians, Continuity and Coordination of Care, and Quality of Death in Patients with Advanced Cancer. *J Palliat Med.* 2017;20:1252–9.
179. GIRERD X, HANON O, ANAGNOSTOPOULOS K, CIUPEK C, MOURAD JJ, CONSOLI S, et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *LA PRESSE MEDICALE.* 2001;30:1044–8.
180. questionnaire-evaluation-observance_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5396/document/questionnaire-evaluation-observance_assurance-maladie.pdf
181. RGPD & Santé : solutions de protection des données personnelles [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: <http://rgpd-2018.com/rgpd-sante.php>
182. MSSanté [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: <https://mailiz.mssante.fr/comprendre-mssante>
183. Décision 2013-037 du 25 septembre 2013.
184. Espace Medimail pour les libéraux | Espaces [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: <https://medimail.mipih.fr/infomedimail/index.php/Espaces/espace-medimail-pour-les-liberaux.html>
185. Mailiz [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: <https://mailiz.mssante.fr/>
186. Quaye O, Cramer P, Ofosuhene M, Okine LKN, Nyarko AK. Acute and Subchronic Toxicity Studies of Aqueous Extract of *Desmodium adscendens* (Sw) DC. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22:753–9.
187. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://www.snfge.org/content/atteintes-hepatiques-et-digestives-suite-la-consommation-de-complements-alimentaires-analyse>
188. NUT2007sa0171.pdf [Internet]. [cited 2019 Jul 19]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0171.pdf>
189. MSSanté [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.mssante.fr/home>
190. Mathieu F, Hillen V. Le design thinking par la pratique: de la rencontre avec l'utilisateur à la commercialisation d'un produit innovant pour les séniors. 2016.
191. METHODCARDS_FRENCH_March_2014_m.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 4]. Available from: https://dschool-old.stanford.edu/sandbox/groups/designresources/wiki/31fbd/attachments/acf2a/METHODCARDS_FRENCH_March_2014_m.pdf?sessionID=8af88fee76ecd1fb7879c915073461486c425622

192. Dam R, Siang T. 5 Stages in the Design Thinking Process [Internet]. The Interaction Design Foundation. [cited 2019 Jun 4]. Available from: <https://www.interaction-design.org/literature/article/5-stages-in-the-design-thinking-process>
193. SurveyMonkey. Bienvenue sur SurveyMonkey ! [Internet]. [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://fr.surveymonkey.com/dashboard/>
194. Créez vos questionnaires en ligne, gratuitement, en quelques clics [Internet]. [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://www.dragnsurvey.com/>
195. Créez votre Questionnaire en ligne, Essai Gratuit [Internet]. Eval&GO. [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://www.evalandgo.com/fr/>
196. Google Forms [Internet]. [cited 2019 Jun 18]. Available from: <https://docs.google.com/forms/u/0/>
197. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 51. 2017-1836 Dec 30, 2017.
198. Vigneau C, Rioux-Leclercq N. [Renal toxicity of anti-VEGF (corrected) targeted therapies]. *Nephrol Ther.* 2013;9:174–9.
199. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Néphrologie & Thérapeutique.* 2008;4:602–15.
200. El Mesbahi O, Tournigand C, Benbrahim Z. Toxicité cardiovasculaire des thérapies antiangiogéniques. *La Revue de Médecine Interne.* 2011;32:369–72.
201. Hartmann JT, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009;10:470–81.
202. Nwabudike SM, Edwards CV, Akinboro O, Quinn K, Sarosiek S, Ko N. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (Palbociclib) Induced Aplastic Anemia in a Patient with Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Hematol.* 2018;2018:9249506.
203. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Bachelot T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2018;25:17–27.
204. Anampa J, Haque T, Murakhovskaya I, Wang Y, Bachiashvili K, Papazoglu C, et al. Macrocytosis and dysplastic anemia is associated with the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in metastatic breast cancer. *Haematologica.* 2018;103:e98–102.
205. Gartrell BA, Ying J, Sivendran S, Boucher KM, Choueiri TK, Sonpavde G, et al. Pulmonary complications with the use of mTOR inhibitors in targeted cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol.* 2014;9:195–204.
206. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49:293–8.

207. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist*. 2012;17:135–44.
208. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. [Oral toxicity of targeted anticancer therapies]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141:354–63.
209. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer*. 2010;116:210–5.
210. Gómez Fernández C, Sendagorta Cudós E, Casado Verrier B, Feito Rodríguez M, Suárez Aguado J, Vidaurrázaga Díaz de Arcaya C. Oral lichenoid eruption associated with imatinib treatment. *Eur J Dermatol*. 2010;20:127–8.
211. Pascual JC, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás-Blasco J. Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol*. 2006;45:1471–3.
212. Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain J-C, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors. *Oncologist*. 2013;18:e16-17.
213. Meng Y, Sha S, Yang J, Ren H. Effects of Tec Tyrosine Kinase Inhibition on the Inflammatory Response of Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury in Mice. *Dig Dis Sci*. 2019;
214. Kattah Martínez LX, Marín Carrillo LF, Rojas Melo L. Sorafenib-Induced Acute Pancreatitis in a Patient with Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2018;7:145–8.
215. Haq MI, Nixon J, Stanley AJ. Imatinib and liver toxicity. *BMJ Case Rep*. 2018;11.
216. Béchade D, Herran C, Chakiba C, Desjardin M, Bécouarn Y, Fonck M. Toxicité hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases en cancérologie. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2018;25:416–25.
217. Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Pardiñas Barón N, Leciñena Bueno J, Gil Ruiz MDR, et al. OCULAR ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH MEK INHIBITORS. *Retina* (Philadelphia, Pa). 2019;
218. Chelala E, Hoyek S, Arej N, Kattan J, Kourie HR, Baaklily J, et al. Ocular and orbital side effects of ALK inhibitors: a review article. *Future Oncol*. 2019;
219. Davis ME. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43:235–43.
220. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:632–46.

221. de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:57.
222. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:85–96.
223. Iskandar AS, Hwang A, Dasanu CA. EGFR inhibitor-induced cut-like skin lesions of the fingers. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
224. Fujiwara Y, Yamazaki N, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Yamamoto N, Tsutsumida A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of dabrafenib in Japanese patients with BRAF V600 mutation-positive solid tumors: a phase 1 study. *Invest New Drugs*. 2018;36:259–68.
225. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46:291–8.
226. Guillot B, Montpellier C. Effets secondaires cutanés des thérapies ciblées. :41.
227. Konishi H, Shirakawa J, Arai M, Terauchi Y. Drug-induced hyperglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report database: association of everolimus use with diabetes. *Endocr J*. 2019;
228. Bouillet B, Buffier P, Smati S, Archambeaud F, Cariou B, Vergès B. Expert opinion on the metabolic complications of mTOR inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79:583–90.
229. Bono P, Oudard S, Bodrogi I, Hutson TE, Escudier B, Machiels J-P, et al. Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Develop Everolimus-Related Hyperglycemia and Hypercholesterolemia: Combined Subgroup Analyses of the RECORD-1 and REACT Trials. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14:406–14.
230. Framarino-dei-Malatesta M, Derme M, Napoli A, Iaria G, Manzia TM, Orlando G, et al. Placental, lipid, and glucidic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors: impact on fetal growth and metabolic disorders during pregnancy after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46:2254–8.
231. Lew S, Chamberlain RS. Risk of Metabolic Complications in Patients with Solid Tumors Treated with mTOR inhibitors: Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36:1711–8.
232. Busaidy NL, LoRusso P, Lawhorn K, Hess KR, Habra MA, Fu S, et al. The Prevalence and Impact of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Patients With Advanced Cancer Receiving Combination Treatment With the Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Temsirolimus and Insulin Growth Factor-Receptor Antibody Cixutumumab. *Oncologist*. 2015;20:737–41.
233. Roy B, Das A, Ashish K, Bandyopadhyay D, Maiti A, Chakraborty S, et al. Neuropathy with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Neurology*. 2019;

IMPLEMENTATION OF HOSPITAL-TO-COMMUNITY PHARMACIST COORDINATION FOR THE MONITORING OF ORAL ANTICANCER THERAPIES:

Background:

Due to the increasing prescription of oral anticancer therapies, the inpatient care pathway has shifted to an outpatient care pathway. This transformation requires an interdisciplinary coordination to provide a continuum of care and ensure therapeutic monitoring as well as patient safety.

Method:

Following a first prescription of oral chemotherapy, community pharmacists are contacted by the cancer center's hospital pharmacists. A task group named «hospital-to-community pharmacist coordination» has been set up to create tools aiming at standardizing the information exchanged between ambulatory and hospital pharmacists. Secured electronic messaging was promoted. A retrospective study examined the implementation of the tools over a period of one year.

Results:

The task group identified the expectations of all parties regarding the care pathways of patients undergoing oral chemotherapy, which lead to the creation of computerized exchange tools (integrated into the computerized patient's medical file). Over the course of this study, the cancer center pharmaceutical team contacted 425 ambulatory pharmacists regarding the prescription of oral chemotherapy to patients. A number of 47 follow-ups from ambulatory pharmacists, gathering information on 35 patients, were submitted to the cancer center pharmacists (8%). These follow-ups allowed pharmaceutical responses regarding patient compliance, drug interaction and toxicities.

Conclusion:

By 2020, half of oncology patients will be treated by oral anticancer therapies according to the data of the National Institute of Cancer (INCA). This alteration of care pathways requires both ambulatory and hospital pharmacists to participate actively in this process. Communication tools will have to be developed and implemented in order to supervise hospital prescriptions for drugs delivered in ambulatory pharmacy, such as oral chemotherapies. These preliminary results are encouraging but not sufficient. The task group will need to identify the factors preventing the tools to be fully implemented and adapt them to the clinical practice.

Keywords:

Hospital-to-community coordination, oral chemotherapy, *medication safety*, *oncology clinical pharmacist*

Léa RUBIRA

DÉVELOPPEMENT DU LIEN VILLE HÔPITAL PHARMACEUTIQUE DANS LE CADRE DES THÉRAPIES ORALES EN CANCÉROLOGIE

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr LEENHARDT Fanny

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 6 Septembre 2019

RESUME en français

Introduction : Le développement des thérapies orales anticancéreuses a modifié le parcours de soins du patient en oncologie au profit d'une prise en charge ambulatoire. Cette évolution nécessite une coordination entre les professionnels de santé afin d'assurer une continuité de prise en charge et garantir la sécurisation d'utilisation de ces thérapeutiques.

Méthode : A la suite d'une primo-prescription de thérapie orale au sein du CLCC, le pharmacien officinal est contacté par l'équipe pharmaceutique du centre. Un groupe de travail « lien ville hôpital pharmaceutique » a été mis en place et a permis la création d'outils informatisés instaurant les échanges d'informations entre les pharmaciens officinaux et hospitaliers. Les échanges par flux sécurisé ont été promus. Une analyse rétrospective des outils déployés a été réalisée sur un an.

Résultats : Le groupe de travail transversal entre ville et hôpital a permis d'identifier les attentes de chacun autour de la prise en charge du patient sous thérapie orale et a abouti à la création de documents d'échanges (intégrés au dossier médical informatisé du patient). Pendant la phase de déploiement de ces outils, 425 pharmaciens d'officines ont été contactés par l'équipe pharmaceutique du CLCC dans le cadre d'une instauration de thérapie orale. Un total de 47 suivis officinaux, relatifs à 35 patients, ont été retournés (8%). Ces retours d'informations ont permis des actions sur l'observance médicamenteuse pour deux patients, l'interception de trois interactions médicamenteuses et la gestion plus précoce de toxicités pour quatre patients.

Conclusion : D'ici 2020, la moitié des traitements anticancéreux seront administrés par voie orale d'après l'INCA. Cette évolution de prise en charge nécessite une participation active des acteurs de premiers recours dont font partie les pharmaciens, hospitaliers et officinaux. Des outils de communication sont à réfléchir et à déployer pour encadrer les PHMEV (Prescriptions Hospitalières de Médicaments délivrés En Ville) relatives aux thérapies orales. Ces premiers résultats au sein du CLCC sont encourageants mais restent insuffisants. Le groupe de travail doit identifier les freins et leviers concernant l'utilisation limitée des outils proposés et les optimiser à la pratique clinique.

TITRE et résumé en Anglais : Voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Mémoire du Diplôme d'Etudes spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Coordination ville hôpital, Chimiothérapies orales, sécurité du médicament, pharmacien clinicien en oncologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Université Paul Sabatier – Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE CEDEX