

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE

2023/TOU3/2081

THESE D'EXERCICE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Interne en PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement
par

Guillaume FLANDIN

**QUALIFICATION DES CRITERES D'ELIGIBILITE A UN ENTRETIEN
PHARMACEUTIQUE POUR LES PATIENTS ADULTES SOUS THERAPIE ORALE
ANTICANCEREUSE PRIS EN CHARGE DANS LE CADRE D'UN PARCOURS
COORDONNE EN HOSPITALISATION DE JOUR DANS LES SERVICES
D'ONCOLOGIE**

Le 09 octobre 2023

Directeur de thèse : Dr Sophie PERRIAT

JURY

Président : Dr Fabienne THOMAS
1er assesseur : Dr Florent PUISSET
2ème assesseur : Dr Christelle COUSIN
3ème assesseur : Dr Sophie PERRIAT

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		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 GADEA A.	Pharmacognosie
		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. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		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

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

Remerciements

Madame le Docteur Fabienne Thomas, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon respect.

Monsieur le Docteur Florent Puisset, merci d'avoir accepté de faire parti de ce jury de thèse. Merci aussi pour vos enseignements à la faculté et surtout pour tout ce que vous apportez aux internes qui viennent à l'IUCT.

Madame le Docteur Christelle Cousin, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. J'espère que ce travail sur l'intégration du pharmacien aux HDJ nous permettra d'échanger sur les organisations mises en places et le déroulé des consultations pharmaceutiques.

Madame le Docteur Sophie Perriat, merci pour ton encadrement à l'UPCO et durant toute cette thèse ainsi que de m'avoir inclut pleinement à ce travail sur les HDJ. Merci aussi pour ta patience avec moi, surtout sur la période de rédaction qui aurait pu se finir beaucoup plus tôt, d'avoir su me remotiver en permanence et d'avoir gardé confiance en moi. C'est un plaisir d'avoir été ton interne et de réaliser cette thèse sous ta direction.

Merci aussi au **Dr Charlotte Morel** qui m'a beaucoup aidé sur ce travail, sur le recueil des données ainsi que ses conseils sur l'analyse des données.

Merci à toute ma promotion d'internes, qui a été incroyablement solidaire sur cet internat marqué par la réforme et le COVID.

Merci aussi à tous les cointernes que j'ai pu avoir sur ces six semestres passés, tout particulièrement Samantha, pour sa gentillesse, son humour et d'avoir réussi à me supporter (ou l'inverse) sur trois semestres.

Merci aussi à l'équipe 7 du CRCT qui m'a accueilli sur cette année recherche et de m'avoir pleinement intégré à l'équipe. Merci à Marina et Romain pour leur confiance et conseils.

Merci à toute ma famille, qui a pu me soutenir depuis le début de mes études, à mes grands-mères qui ont toujours été bienveillantes avec moi, je n'ai que des bons souvenirs avec vous.

Merci à Thibault, mon frère, pour ton support depuis que je suis petit et tous les bons moments passés avec toi.

Maman, tu as tout fait pour que je puisse faire les études que je voulais. Tu as sacrifié une partie de ta vie, sans jamais te plaindre, pour que Thibault et moi ayons une enfance heureuse. Sache que je t'en serais éternellement reconnaissant et je serai toujours là pour toi, je suis fier d'être ton fils.

A mes grands-pères, Jaume et Guy, partis bien trop tôt, je pense à vous. Vous êtes des modèles pour moi.

Laurie, les mots ne peuvent pas retranscrire ce que j'éprouve pour toi. Ma vie a changé depuis que je te connais. Merci d'être là pour moi.

Table des matières

1	Thérapies orales anticancéreuses	11
1.1.1	Les cytotoxiques oraux	12
1.1.2	Les thérapies ciblées	13
1.1.3	Les interactions médicamenteuses	26
1.1.4	L'observance.....	28
2	Le patient complexe en cancérologie	33
2.1.1	Comorbidités	33
2.1.2	Polymédication	37
2.1.3	Facteurs psycho-sociaux.....	38
2.1.4	Fonctions cognitives altérées.....	39
3	L'instruction frontière 2020	41
3.1.1	Prise en charge de médecine.....	42
3.1.2	Surveillance particulière et contexte patient	43
3.2	Modalité d'initiation d'une thérapie anticancéreuse orale à l'IUCT	44
3.2.1	Parcours patient avant la circulaire frontière 2020.....	44
3.3	Nécessité de structurer le parcours HDJ pour le valoriser selon la circulaire frontière.....	47
4	Méthodologie	49
4.1	Constitution de la base de données	49
4.1.1	Type de données recueillies	49
4.2	Recueil des données	50
4.2.1	Calcul du score de Charlson ajusté à l'âge	51
4.2.2	Difficulté de compréhension et risque d'inobservance.....	52
4.2.3	Polymédication.....	52
4.2.4	Analyse d'interactions.....	53

4.3	Critères d'exclusion	53
4.4	Suivi dans le temps des patients.....	53
	Résultats.....	55
4.5	Caractéristiques des cohortes : âges et pathologies	55
4.6	Analyse du score de Charlson ajusté à l'âge.....	57
4.7	Autres indicateurs de complexité.....	58
4.8	Patients éligibles.....	61
4.9	Analyse d'interaction	63
4.10	Suivi du patient après initiation	64
5	Figures supplémentaires	68
6	Discussion.....	72
7	Conclusion.....	80
8	Bibliographie	82

Liste des Figures

Figure 1 Mode d'action d'un Récepteur à activité Tyrosine Kinase	15
Figure 2 : Voie de signalisation MAPK/ERK.....	20
Figure 3 : Voies de signalisation BTK et mTor.....	24
Figure 4 : Voie de signalisation Hedhehog.....	26
Figure 5 : Représentation schématique de l'organisation mise en place à l'IUCT lors d'une initiation de thérapie orale anticancéreuse	46
Figure 6 : Répartition des scores de Charlson ajusté à l'âge des patients (ACCI) dans les différentes cohortes	57
Figure 7 : Nombre de patients considérés comme complexes ou non complexes.....	62
Figure 8 : Thérapies initiées par les patients des différentes cohortes.....	68
Figure 9 : Caractéristiques des patients des cohortes	70
Figure 10 : Représentation schématique de l'organisation qui sera effectuée à l'Oncopole de Toulouse lors d'une initiation de thérapie orale anticancéreuse.....	81

Liste des Tableaux

Tableau 1A : Pondération des comorbidités par le score de Charlson (CCI)	34
Tableau 2 : Score attribué selon l'âge du patient lors du calcul de l'ACCI	36
Tableau 3 : Classes d'âge des patients des différentes cohortes.....	55
Tableau 4 : Pathologies des patients des cohortes	56
Tableau 5 : Patients pouvant être considérés complexes pour un seuil d'ACCI à 2.....	58
Tableau 6 : Indicateurs de complexité retrouvés pour l'ensemble des patients	59
Tableau 7 : Indicateurs de complexité retrouvés (A) et nombre de patients ayant ces critères(B) chez les patients ayant un ACCI<2	60
Tableau 8 : Nombre d'analyses d'interactions faite pour les patients complexes.....	63
Tableau 9 : Résultats des analyses d'interactions et conseil proposé par le pharmacien à l'équipe médicale	64
Tableau 10 : Nombre de patients ayant arrêté précocement la chimiothérapie orale	65
Tableau 11 : Nombre d'analyses d'interactions faites chez les patients ayant fait un arrêt précoce de la thérapie orale anticancéreuse	66
Tableau 12 : Résultats des analyses d'interactions et conseil proposé par le pharmacien à l'équipe médicale chez les patients qui ont par la suite fait un arrêt de traitement pour toxicité	66

Liste des abréviations :

ACCI : Age-adjusted Charlson Comorbidity Index

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMA : Assistance des maladies ambulatoires

ARN : Acide Ribonucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

BCR : B-cell Receptor

BTK : Bruton Kinase

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

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CCI: Charlson Comorbidity Index

DGOS : Direction Générale de l'offre de Soins

EGF : Epithelial Growth Factor

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

FGF : Fibroblast Growth Factor

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

GDP : Guanosine diphosphate

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hospitalisation de Jour

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

INCA : Institut National du Cancer

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRDES : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

IUCT : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

JAK : Janus Kinase

LCM : Lymphomes à cellules du manteau

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LZM : Lymphome de la Zone Marginale

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MEK : Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase

mTor: Mammalian Target of Rapamycin

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

Ras : Rat Sarcoma Virus

RET : Rearranged during Transfection

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

Smo : Smoothened

STP : Suivi Thérapeutique Pharmaceutique

Introduction

Un cancer est causé par la multiplication anarchique de cellules de l'organisme. Au fil des années plusieurs marques spécifiques des cellules cancéreuses ou du cancer ont été identifiées[1]. Parmi celles-ci, une résistance à l'apoptose ou une immortalité des cellules sont les plus observées. Ces caractéristiques apparaissent généralement à la suite de mutations dans l'ADN de la cellule. Des lésions de l'ADN apparaissent spontanément dans toutes les cellules de notre organisme mais sont physiologiquement prise en charge par des systèmes de réparation de l'ADN. Une mutation peut ainsi survenir lorsque ceux-ci ne réparent pas correctement les lésions. Une accumulation de mutations bénéfiques à la survie de la cellule vont participer à la formation d'un cancer, ayant des effets dans toutes des dimensions du patient : physique, psychologique, professionnel ou sociale.

D'un point de vue épidémiologique, les cancers sont la première cause de mortalité en France en 2018 avec 157 400 décès sur cette même année (données de l'INCA)[2]. Une hétérogénéité est néanmoins observée entre les cancers, la survie à 5 ans des cancers de la prostate étant de 93% en France tandis que celle des cancers du poumon n'est que de 20% malgré le développement constant de nouvelles thérapeutiques. En termes d'incidence, 433 136 nouveaux cas de cancer ont été recensés en 2023 et touchent surtout les populations les plus âgées.

Depuis le début du XXème siècle et la découverte des effets du gaz moutarde, de nombreuses thérapies ont été développées : des cytotoxiques agissant sur toutes les cellules de l'organisme aux développements de thérapies ciblées spécifiques de mutations « drivers » des cellules cancéreuses, les cliniciens disposent maintenant d'un large choix de traitements médicamenteux. Cependant, malgré le nombre de thérapies disponibles, les cancers restent mortels et impactent la qualité de vie de patients. En partant du postulat que l'observance aux thérapies anti-cancéreuses est nécessaire pour contrôler au mieux la maladie, nous nous sommes intéressés aux critères associés à une diminution de l'observance, de façon directe ou par favorisation d'une fragilité chez le patient, afin de développer un outil permettant d'identifier les patients en situation à risque et pouvant s'inscrire dans l'instruction frontière 2020 qui vise à développer le parcours d'HDJ coordonnée.

1 Thérapies orales anticancéreuses

L'oncologie est une des disciplines médicales où le traitement des patients repose toujours en grande partie sur l'utilisation de thérapies administrées par voie intraveineuse. Néanmoins, notamment depuis la commercialisation de l'imatinib comme premier médicament inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), une multitude de thérapies orales ont été développées et sont couramment utilisées dans la prise en charge des cancers. L'utilisation de la voie orale par rapport à la voie parentérale est globalement préférée par les patients[3] de par sa praticité. Le patient est traité pour son cancer sans avoir à faire de déplacements jusqu'à l'hôpital ou la structure de soin le prenant en charge, la chimiothérapie est donc faite à domicile et le patient ne perçoit que peu d'impact sur la vie professionnelle ou familiale[4]. La peur de l'injection et de la pose d'un cathéter peut être aussi un critère amenant les patients à préférer la voie orale.

Cependant, cette voie n'est pas dénuée de risques par rapport à la voie parentérale. Le patient devient maître de l'administration de son traitement et doit correctement suivre les recommandations qui lui ont été données pour une efficacité optimale, l'observance au traitement peut grandement impacter son efficacité[5]. Un schéma de prise peut ne pas être respecté, notamment lorsqu'il est complexe, et des oublis de prises peuvent survenir comme des arrêts spontanés des thérapies par le patient. Le traitement représente aussi une voire plusieurs nouvelles molécules à prendre par le patient, qui vont s'ajouter à ses autres comédications et l'entraîner vers la polymédication. De plus, lors d'un traitement par thérapie orale, le patient est moins en contact direct avec des professionnels médicaux hospitaliers par rapport à une chimiothérapie injectable répétée sur plusieurs cycles, le suivi est donc plus espacé sur le long terme. Enfin un des désavantages de la thérapie orale est liée à sa voie. L'absorption par le tractus digestif peut être modifiée par de nombreuses causes et impacter les concentrations plasmatiques du traitement[6], [7]. En effet, des facteurs physiologiques (tels que l'âge du patient, une période de jeûne ou la prise d'un repas, effet de premier passage hépatique), pathologiques (infections, inflammations du tube digestif) ou externes au patient (prise de médicaments modifiant le pH gastrique, inhibition ou induction de transporteur membranaires, etc) vont moduler l'absorption du médicament pouvant mener à un sous-dosage ou surdosage en chimiothérapie.

Parmi les chimiothérapies orales, plusieurs classes thérapeutiques sont décrites :

- Les cytotoxiques parmi lesquels on distingue les cytotoxiques alkylants, les poisons du fuseau, les inhibiteurs de topoisomérases et les antimétabolites. Ces médicaments agissent sur toutes les cellules de l'organisme.
- Les thérapies ciblées, de petites molécules pouvant rentrer dans les cellules pour aller bloquer des voies de signalisations dont dépendent les cellules cancéreuses. Elles sont majoritairement représentées par les inhibiteurs de protéine kinase.
- L'hormonothérapie qui va consister en l'utilisation d'agents permettant l'inhibition de la sécrétion des hormones stéroïdienne ou le blocage de leurs récepteurs dont certaines tumeurs dépendent. Ces traitements ne rentrant pas dans le cadre de ce travail sur l'éligibilité des patients à un parcours en HDJ, ils ne seront pas plus décrits par la suite.

1.1.1 Les cytotoxiques oraux

Les cytotoxiques sont par définition des molécules toxiques pour les cellules et fonctionnent de façon non-ciblée. En agissant sur des mécanismes intervenant lors de la réplication, la synthèse de l'ADN ou lors de la mitose, ces molécules agissent préférentiellement sur les cellules ayant un fort taux de renouvellement. Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une prolifération anarchique et sont donc fortement impactées par ces thérapeutiques. Cependant d'autres cellules, saines, de l'organisme nécessitant un renouvellement constant sont aussi affectées par les cytotoxiques, notamment les cellules hématopoïétiques et épithéliales. Leur diminution ou apoptose suite au traitement va conduire aux effets indésirables aigus de ces thérapies. Malgré ces effets indésirables qui sont potentiellement graves, les cytotoxiques ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge des cancers et restent des traitements de première intention dans de nombreuses indications.

Plusieurs mécanismes d'actions sont utilisés par les cytotoxiques oraux :

- Les alkylants : Ces molécules vont pouvoir réagir avec les nucléotides de l'ADN, en faisant des liaisons covalentes, pour empêcher la mitose. Les agents bivalents peuvent former des ponts intra ou interbrin d'ADN, empêchant la séparation et réplication de l'ADN. D'autres agents, comme le témozolomide, peuvent agir en

déposant des groupements méthyle sur les guanines de l'ADN. Les systèmes de réparation de l'ADN reconnaissent cette modification comme anormale et bloquent la réplication.

- Les anti-métabolites : En ayant une structure proche des bases nucléotidiques, ces molécules peuvent s'intégrer dans l'ADN ou l'ARN et interférer avec les processus de réplication de l'ADN et de transcription ainsi que dans la synthèse des bases nucléotidiques, impactant la prolifération des cellules.
- Les inhibiteurs de topoisomérases : Les topo-isomérases ont pour rôle physiologique d'éviter à l'ADN de subir trop de contraintes, liées à un surenroulement de l'ADN, lors des processus de réplication et transcription. Pour cela, ces enzymes sont capables de couper l'ADN, de façon transitoire, puis de le religuer une fois la tension dans l'hélice d'ADN libérée. Les inhibiteurs de topoisomérases de classe 1 (agents de la famille de la camptothécine) ou de classe 2 (étoposide) vont pouvoir inhiber ces enzymes, conduisant à une accumulation de cassures simples ou doubles brins, provoquant une apoptose de la cellule.
- Les poisons du fuseau mitotique : Les microtubules sont nécessaires aux cellules pour séparer efficacement les chromosomes lors de la mitose cellulaire. Un processus dynamique de polymérisation / dépolymérisation permet aux microtubules de capter les chromosomes en formant un fuseau mitotique. En empêchant sa polymérisation, les vinca-alcaloïdes bloquent la séparation des chromosomes et la mitose.

1.1.2 Les thérapies ciblées

La thérapie ciblée consiste en l'utilisation de traitement qui vont interagir avec des protéines spécifiques de la cellules, nécessaire à la tumorigenèse, afin de limiter la croissance tumorale[8]. Ces traitements s'inscrivent dans une stratégie de médecine de précision et, au lieu d'impacter toutes les cellules en division, vont avoir une cible définie le plus souvent exprimée ou activée uniquement dans les cellules cancéreuses. Parmi les thérapies ciblées, deux catégories de médicaments existent : les anticorps monoclonaux et les petites molécules inhibitrices de protéines kinases aussi appelées inhibiteurs de tyrosines kinases. Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie parentérale et ne seront donc pas plus détaillés.

Un aperçu non exhaustif de thérapies ciblées utilisées en oncologie et hématologie sera exposé dans la suite de ce document.

1.1.2.1 Inhibiteurs de Récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK)

Les récepteurs à activité tyrosine kinases sont une sous-classe de tyrosines kinases impliqués dans de nombreux processus cellulaires. Ils sont constitués d'un domaine extracellulaire permettant la liaison avec un ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire présentant une activité tyrosine kinase. Ces récepteurs, qui sont auto-inhibés en absence de ligand, vont pouvoir se dimériser à la suite de la liaison du ligand. Le rapprochement des dimères va permettre l'autophosphorylation des domaines tyrosine kinases intracellulaires. Ces domaines activés peuvent transduire le signal en activant diverses voies de signalisation, les plus étudiées étant la voie des MAPK/ERK, la voie PI₃K/AKT/mTOR et le voie JAK/STAT[9].

Dans le cancer, des mutations peuvent survenir dans les gènes codant ces récepteurs et entraîner leur activation constitutive. Cela peut être à la suite de mutations dans les domaines tyrosine kinases ou par des translocations permettant au domaine tyrosine kinase d'être exprimé, sans auto-inhibition, dans des cellules où le récepteur n'est normalement plus présent.

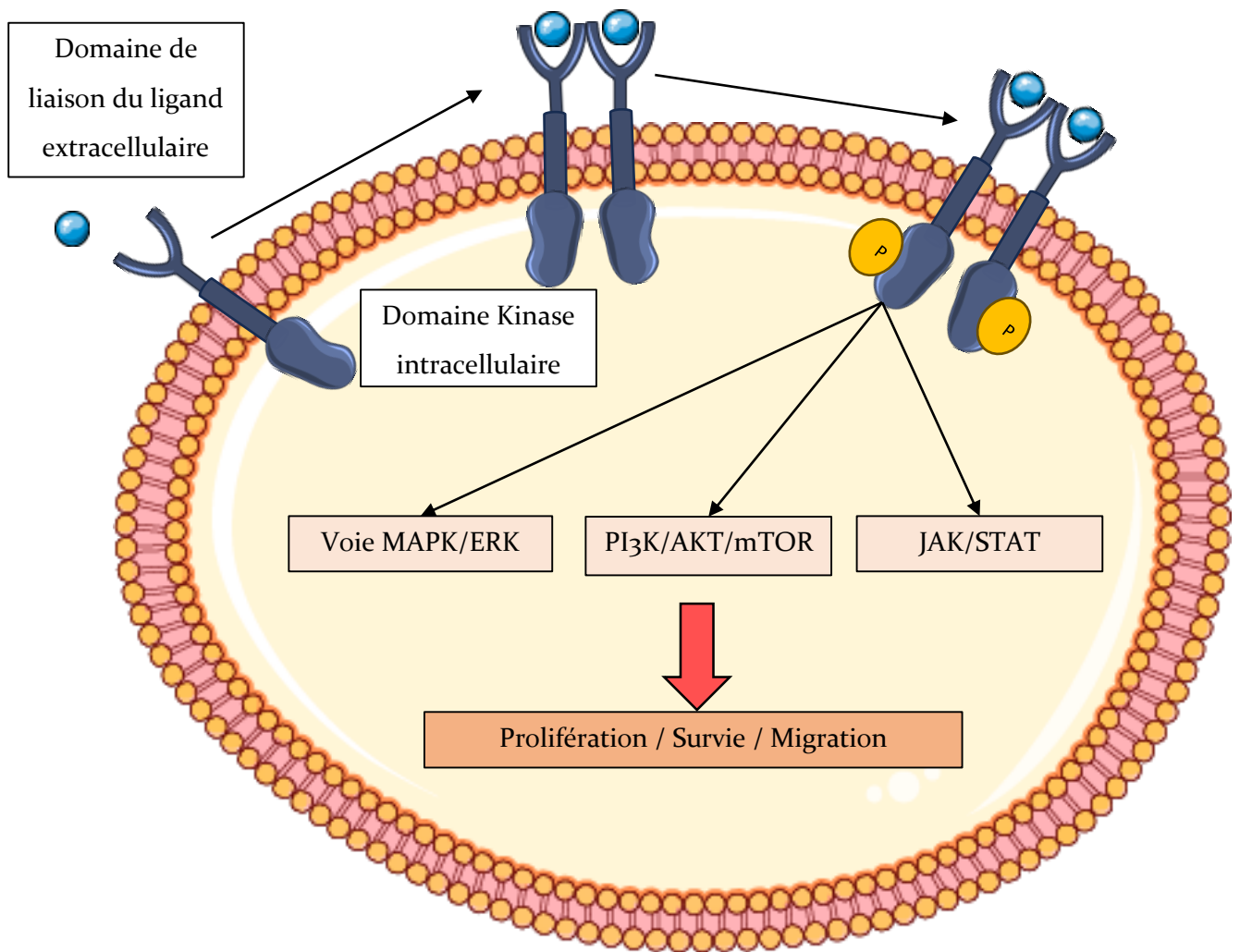


Figure 1 Mode d'action d'un Récepteur à activité Tyrosine Kinase

1.1.2.1.1 Inhibiteurs de l'EGFR

L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase de la famille ErbB. La liaison de l'EGFR à son ligand, l'EGF, un facteur de croissance, va conduire à une activation du récepteur qui va alors activer diverses voies de signalisation impliquées dans la prolifération et survie cellulaire.

Physiologiquement, l'EGFR est auto-inhibé en absence de liaison avec son ligand, cependant certaines mutations vont conduire à une activation du récepteur indépendamment de la présence d'EGF. Ces mutations, appelées activatrices, se produisent dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR. Elles sont responsables de 16% des adénocarcinomes bronchiques en Europe mais concernent près de 40% des cas dans les populations asiatiques[10], [11]. Les mutations les plus fréquemment retrouvées,

concernant 85% des adénocarcinomes mutés EGFR, sont les délétions de l'exon 19 ainsi que la substitution d'une leucine en arginine en position 858 (L858 sur l'exon 21) de l'EGFR[10], [12].

Plusieurs inhibiteurs de l'EGFR ont été développés pour faire face à ces mutations ; des inhibiteurs de première génération (gefitinib, erlotinib), permettant une inhibition réversible de l'EGFR, ainsi que les inhibiteurs de seconde génération (afatinib, dacomitinib), faisant une liaison covalente avec l'EGFR, ont permis de révolutionner la prise en charge des adénocarcinomes bronchiques mutés EGFR[13]. Cependant ces traitements ne permettent une amélioration de la survie que de quelques mois, une apparition de résistances apparaissant systématiquement[13], [14]. Parmi les mécanismes de résistance identifiés, la mutation T790M (substitution d'une thréonine par une méthionine en position 790) est retrouvée dans 50% des cas[14], [15]. L'osimertinib, inhibiteur d'EGFR de troisième génération, est actuellement la seule thérapie disponible en France permettant de cibler cette mutation. Initialement utilisé en deuxième ligne de traitement, après apparition de la mutation de résistance T790M aux anti-EGFR, cette molécule a montré une supériorité aux inhibiteurs de 1^{ère} et 2^{nde} génération[16] et est maintenant indiqué en 1^{ère} ligne de traitement lors d'une mutation activatrice d'EGFR dans l'adénocarcinome bronchique.

Parmi les 15% des mutations d'EGFR différentes de la délétion de l'exon 19 ou de la mutation L858, il peut être retrouvé des mutations dans l'exon 18, la mutation L861Q dans l'exon 21 ou des insertions dans l'exon 20 du domaine kinase de l'EGFR[17]. Cette dernière n'est pas sensible aux inhibiteurs de l'EGFR précédemment développés[18] et n'avait pas de thérapie ciblée disponible jusqu'à la commercialisation du mobocertinib[19].

1.1.2.1.2 Inhibiteur de FGFR

Le FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) est un récepteur transmembranaire ayant pour ligand le FGF. Il en existe cinq sous-types, quatre étant des récepteurs à activité tyrosine kinase (FRFG₁₋₄) et le dernier pouvant lier le FGF mais n'ayant pas de domaine kinase intracellulaire (FGFR₅). Ces récepteurs sont impliqués physiologiquement dans la cicatrisation ou la survie cellulaire par activation des voies de signalisation MAPK/ERK, AKT/mTor et JAK/STAT[20], [21].

Dans le cancer, de nombreuses altérations peuvent déréguler la signalisation par le FGFR. Une amplification du gène, majoritairement FGFR₁, est fréquemment retrouvée dans les cancers du poumon ou les cancers du sein[20], tandis que les mutations activatrices, concernant plus FGFR₂ et FGFR₃, sont retrouvées dans des cancers endométriaux, du poumon ou gastriques. Ces mutations, à la différence de l'EGFR, ne sont généralement pas dans le domaine tyrosine kinase mais plutôt dans la partie extracellulaire. Elles permettraient aux récepteurs d'avoir une meilleure affinité pour le FGF ou d'être constitutivement sous forme dimérisée. Des fusions oncogéniques des FGFR avec d'autres gènes sont possibles, notamment dans le cholangiome intrahépatique et concernerait 15% des patients. Une surexpression du FGF lors de la transition épithélio-mésenchymateuse, permettant une forte activation de ces récepteurs est aussi observée.

Deux thérapies dirigées contre le FGFR sont disponibles en France : la HAS a donné un avis favorable au remboursement du pemigatinib en 2^{ème} ligne de traitement du cholangiocarcinome intrahépatique présentant une fusion ou réarrangement du FGFR₂ sur la base des résultats de l'étude FIGHT-202[22] tandis que l'erdafitinib, inhibiteur des FGFR₁ à 4, est en accès précoce dans le traitement des carcinomes urothéliaux métastatiques.

1.1.2.1.3 Inhibiteurs de ALK

Comme les deux précédents récepteurs, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est un récepteur à activité tyrosine kinase. Cette protéine est impliquée dans le développement du système nerveux durant l'embryogenèse puis son expression décroît après la naissance, son expression chez l'adulte étant très limitée.

Il arrive cependant que des translocations surviennent entre le gène codant ALK et d'autres gènes, entraînant l'expression d'un oncogène de fusion ayant l'activité kinase de ALK. Le premier transcrit de fusion d'ALK à avoir été découvert est NPM-ALK, fréquemment retrouvé dans les Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules[23]. ALK est ainsi fusionné à la nucléophosmine (NPM) mais d'autres partenaires de fusion d'ALK existent comme EML4 (Echinoderm microtubule-associated protein(like 4) dans le cas du cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC)[24]. Des mutations activatrices de ALK peuvent aussi être retrouvées, notamment dans les neuroblastomes pédiatriques.

Le crizotinib est un ITK ayant une activité sur plusieurs cibles dont c-MET, ROS1 et ALK. Cette molécule a été la première utilisée contre les cancers présentant des réarrangements d'ALK, permettant d'allonger la survie des patients par rapport à la chimiothérapie[25], [26]. Cependant, comme pour la première génération d'inhibiteurs de l'EGFR, des résistances surviennent en quelques mois. Une deuxième génération d'inhibiteurs d'ALK (le ceritinib, l'alectinib et le brigatinib) a donc été développée pour faire face aux résistances aux crizotinib. Ces molécules ont permis une amélioration de la survie sans progression des patients par rapport au crizotinib [27], [28] avec toutefois l'apparition de nouvelles résistances, notamment la mutation G1202R, à ces traitements de deuxième génération[29]. Le lorlatinib, molécule de troisième génération, a été montré comme efficace dans le CBNPC avec réarrangement d'ALK et possède une activité sur les métastases cérébrales en plus de couvrir les mutations de résistances aux traitements de seconde génération[30], [31]. Cette activité a permis au lorlatinib d'être remboursé et utilisable en 1^{ère} ligne de traitement dans le CBNPC avec réarrangement d'ALK en 2022 par avis de la HAS.

1.1.2.1.4 Inhibiteurs de RET

RET (Rearranged during transfection) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase impliqué dans le développement physiologique des reins et du système nerveux entérique[32]. L'activation de ce récepteur conduit à une activation de voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la survie et prolifération cellulaire.

Des réarrangements de RET ont été observés dans plusieurs types de cancers dont les cancers bronchiques non à petites cellules (1 à 2% des cas)[33]. Ces réarrangements conduisent à la formation d'une protéine de fusion constituée du domaine catalytique intracellulaire de RET et de divers partenaires, permettant une activation constitutive de l'activité kinase cette protéine. Des mutations ponctuelles de RET peuvent aussi survenir et provoquer une activation spontanée du récepteur.

Deux inhibiteurs de RET ont été temporairement disponibles en France en 2020/2021 par le biais d'ATU nominatives : le selpercatinib et le pralsétinib. Ces deux molécules étaient indiquées en deuxième ligne de traitement pour le cancer bronchique non à petites cellules avec réarrangement de RET. Le selpercatinib est aussi utilisé, dans le

cadre d'un accès précoce, dans le traitement des cancers médullaires de la thyroïde avec mutation de RET.

1.1.2.2 Inhibiteurs de protéines kinases : voie MAPK/ERK

Les voies de signalisation des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) sont impliquées dans la transduction du signal de plusieurs processus cellulaires dont la prolifération cellulaire, l'apoptose ou la différenciation[34]. Plusieurs voies des MAPK existent et sont toutes composées d'au moins trois enzymes : une MAPK kinase kinase (MAPKKK), une MAPK kinase (MAPKK) et une MAPK[35]. Ainsi la voie MAPK/p38, la voie MAPK/JNK ainsi que la voie MAPK/ERK, la plus étudiée, ont été identifiées. C'est cette dernière qui est la cible de thérapeutiques.

Plusieurs signaux peuvent conduire à l'activation de la voie MAPK/ERK notamment les récepteurs à activité tyrosine kinase ou les récepteurs couplés aux protéines G. Leur activation va conduire au recrutement d'un complexe protéique au niveau de la membrane plasmique permettant d'activer Ras (Rat Sarcoma virus) dans sa forme liée au GTP. Cette protéine, une GTPase, est inactive lorsqu'elle est liée au GDP et active en liant du GTP qu'elle peut hydrolyser, cela lui permet de recruter et phosphoryler Raf[36]. A son tour Raf va continuer la transduction du signal en phosphorylant MEK (Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase), qui va activer ERK (Extracellular signal-regulated kinase)[34], [37]. Cette dernière se retrouve transloquée dans le noyau et va lier des facteurs de transcriptions impliqués dans la prolifération, la survie et la motilité cellulaire[34].

Cette voie de signalisation est souvent retrouvée dérégulée dans les cancers, des mutations pouvant survenir fréquemment sur Ras et Raf.

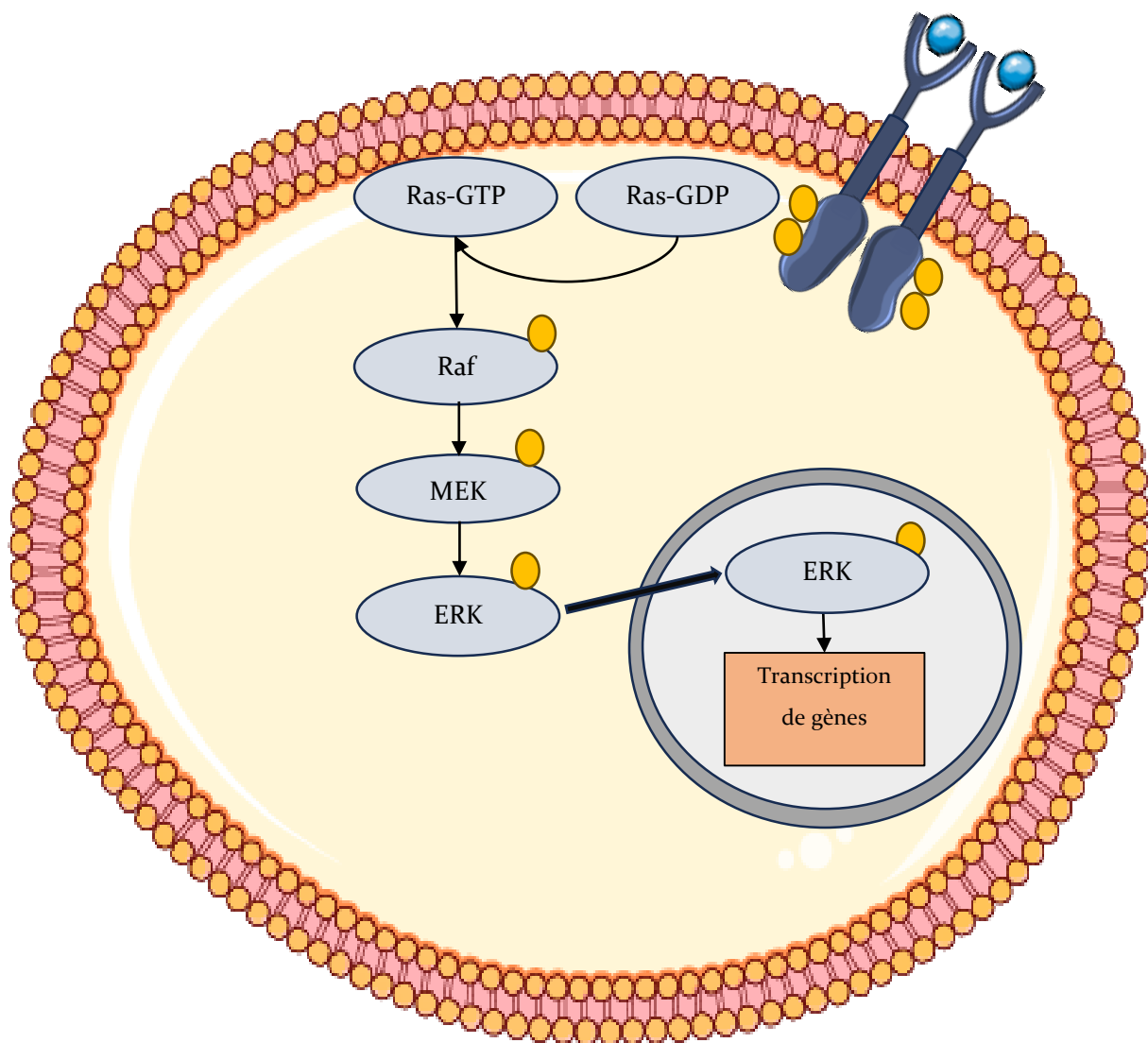


Figure 2 : Voie de signalisation MAPK/ERK

1.1.2.2.1 Inhibiteurs de K-Ras

K-Ras, une GTPase de la famille Ras, est retrouvé mutée dans près de 22% de tous types de cancers[38] avec une forte prévalence dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (66 à 85% des cas selon les études[39], [40]), les cancers colorectaux (35% des cas) et les CBNPC (15-25% des cas)[40], [41]. La majorité des mutations surviennent dans les codons 12 ou 13 de K-Ras[36], cela empêche l'hydrolyse du GTP en GDP, favorisant la forme active de K-Ras. Les mutations les plus fréquentes sont les substitutions G12D, G12V et G12C. Cette dernière est la plus fréquente dans l'adénocarcinome bronchique et a longtemps été la cible de thérapies, qui n'ont pas fonctionné.

Récemment, deux nouvelles molécules ciblant K-Ras G12C ont été développées. Elles se lient de façon covalente à K-Ras-GDP, inactif, et bloquent le passage à la forme K-Ras-GTP. Dans l'essai CodeBreak, le Sotorasib a montré une amélioration de la survie sans progression des patients atteints de CBNPC par rapport au docétaxel (5.6 mois vs 4.5 mois), en deuxième ligne de traitement tout en présentant moins d'effets indésirables graves[42], [43]. L'adagrasib, en accès précoce, a aussi été étudié dans le CBNPC et les cancers colorectaux dans des essais cliniques de phase 2[44], [45].

1.1.2.2.2 Inhibiteurs de B-Raf et de MEK

La protéine B-Raf fait partie de la famille des sérine/thréonine kinases Raf. Une étude publiée en 2002 retrouve BRAF muté dans 60% des cas de mélanomes[46], 60% des carcinomes papillaires thyroïdien[47], 10-15% des cancers colorectaux puis à une plus faible fréquence dans les autres cancers (2-5% des cas de CBNPC[48]). La mutation la plus fréquente, V600E, conduit à une augmentation de l'activité kinase de B-Raf et une activation indépendante de Ras.

Des inhibiteurs de B-Raf V600E ont été approuvés en premier pour le traitement du mélanome métastatique. L'étude BRIM3, comparant la dacarbazine au vémurafénib[49], et l'étude BREAK3, comparant la dacarbazine au dabrafénib[50], ont toutes les deux montrées une amélioration de la survie globale et survie sans progression des patients. Il est toutefois à noter que plus d'un tiers des patients traités par vémurafénib dans l'essai clinique ont nécessité des modifications de doses ou interruption de traitement (vs 18% pour la dacarbazine) et un développement de néoplasies cutanées a été observé pour 18% des patients.

Les inhibiteurs de MEK, en aval de B-Raf, ont aussi été essayés dans le traitement du mélanome mais ont montré une efficacité plus modérée que les inhibiteurs de B-Raf. Cependant leur utilisation conjointe avec ces derniers ont montré une supériorité à la monothérapie par inhibiteur de B-Raf[50], [51]. Actuellement trois bithérapies différentes sont utilisées en première ligne du traitement du mélanome métastatique : Dabrafénib/Tramétinib, Vémurafénib/Cobimétinib et Encorafénib/Binimétinib.

Suite à l'autorisation de ces traitements dans le mélanome, des études cliniques ont été réalisées dans les autres cancers présentant la mutation B-Raf V600E. L'encorafénib,

associé au cétuximab, a montré une supériorité à la chimiothérapie dans le cancer colorectal[52], permettant son utilisation en 2^{ème} ligne de traitement tandis que l'association dabrafénib/tramétinib est utilisée en deuxième ligne du traitement du CBNPC.

1.1.2.3 Inhibiteurs de protéines kinases

1.1.2.3.1 Inhibiteur de mTOR

mTOR (mammalian target of rapamycine) est une tyrosine kinase intracellulaire impliquée dans la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Après son activation, AKT, aussi appelée Protéine Kinase B, va phosphoryler plusieurs de ses cibles dont TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2), qui a pour rôle d'inhiber la voie mTOR[53]. Concrètement, la phosphorylation de TSC2 l'empêche de maintenir la GTPase Rheb dans sa conformation inactive. Cette dernière va donc pouvoir hydrolyser du GTP pour ensuite activer mTOR. Deux complexes différents comprenant mTOR et différents co-effecteurs existent, il s'agit de mTORC1 et mTORC2. Une fois activé, mTOR peut phosphoryler ses cibles pour augmenter la traduction d'ARN messagers et la survie cellulaire.

Dans les cancers, des mutations sur les protéines impliquées dans la signalisation des complexes mTOR ou dans la voie permettant l'activation d'AKT, qui est en amont, ont été identifiées, mais des mutations activatrices de mTOR sont assez peu fréquentes.

Plusieurs inhibiteurs de mTOR[54] ont été développés depuis la découverte de la Rapamycine. Ces molécules agissent en formant un complexe avec FKBP12, qui peut se fixer à mTOR pour l'inhiber. Les inhibiteurs de mTOR ont d'abord été utilisés pour leurs propriétés immunosuppressives et sont indiqués dans la prévention des rejets de greffes. Dans le cancer, l'évérolimus a été la molécule la plus étudiée et possède maintenant des indications notamment dans le traitement du cancer du rein avancé[55], [56], en deuxième ligne, ou pour le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, pulmonaire ou intestinale.

1.1.2.3.2 Inhibiteurs de BTK

BTK (Bruton Tyrosine Kinase) est une tyrosine kinase impliquée dans la voie de signalisation de divers récepteurs cellulaires et principalement étudiée pour son rôle

dans la signalisation par le BCR (B-cell receptor) des lymphocytes B[57]. Après activation du BCR, BTK est phosphorylé et va pouvoir conduire à l'activation de plusieurs voies de signalisations dont les voies MAPK/ERK et AKT/mTOR. Une mutation inactivatrice de BTK est à l'origine d'une immunodéficience, l'agammaglobulinémie liée à l'X caractérisée par un faible taux de lymphocytes B et d'anticorps chez le patient. L'activation de BTK conduit à la survie des lymphocytes B.

Dans plusieurs hémopathies malignes liées au lymphocyte B, une activation constitutive du BCR mène à une prolifération accrue et une survie des cellules cancéreuses. Une des stratégies utilisées pour contrôler ces pathologies est de cibler BTK, en aval du BCR pour bloquer sa signalisation.

Ainsi l'ibrutinib, un inhibiteur de BTK en s'y liant de façon covalente, a été développé. Cette thérapie a ainsi été étudiée dans la LLC, en rechute[58] ou en première ligne[59], dans le lymphome à cellules du manteau en rechute[60] ou dans la maladie de Waldenström[61]. L'ibrutinib est maintenant couramment utilisé en monothérapie ou en association dans le traitement de ces pathologies. Cependant, cette molécule est peu spécifique et inhibe aussi d'autres tyrosines kinases, comme les kinases de la famille TEC ou l'EGFR, cela pouvant entraîner des effets indésirables notamment au niveau cardiaque et des troubles hémorragiques.

Deux autres inhibiteurs de BTK ont été développés pour être plus sélectifs de BTK et avec une affinité moindre pour d'autres tyrosines kinases[62]. L'acalabrutinib[63] et le zanubrutinib[64] ont été étudiés dans des essais cliniques dans la LLC et provoqueraient moins d'effets indésirables cardiaques que l'ibrutinib.

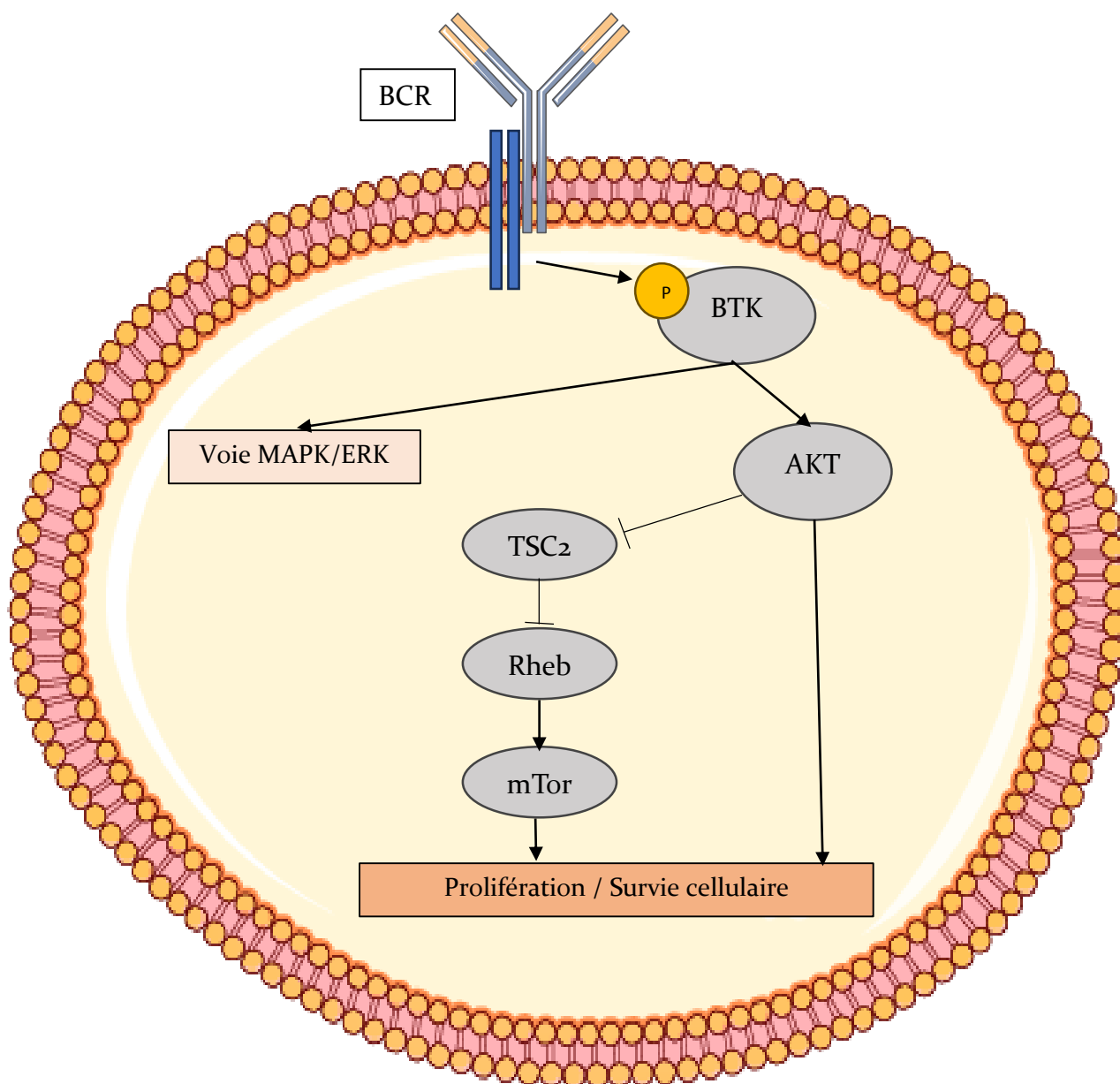


Figure 3 : Voies de signalisation BTK et mTor

1.1.2.3.3 Inhibiteurs de JAK

JAK (Janus Kinase) est une tyrosine kinase intracellulaire impliquée dans la voie de signalisation JAK/STAT, consécutive à l'activation de récepteurs aux cytokines, hormones, facteurs de croissances ou interférons[65]. Après activation de l'un de ces récepteurs, JAK qui est située à proximité, est transphosphorylé et va pouvoir phosphoryler STAT, après sa fixation au récepteur. Les protéines STAT, phosphorylées, forment alors des dimères qui vont pouvoir rentrer dans le noyau cellulaire pour activer la transcription de gènes impliqués dans l'apoptose, l'inflammation ou l'immunité.

En hématologie, des mutations de JAK sont fréquentes, avec notamment la mutation de JAK2 V617F, retrouvée chez la moitié des patients atteints de syndrome myéloprolifératifs[66]. Ainsi des inhibiteurs de JAK ont été développés pour cibler cette voie de signalisation, en cancérologie ou pour le traitement d'affections auto-immunes. Le ruxolitinib, par exemple, est utilisé dans le traitement de la myélofibrose[67] ou de la maladie de Vaquez[68].

1.1.2.4 Inhibiteurs de la transduction du signal

1.1.2.4.1 Inhibiteurs de Smo

Smo (Smoothed) est un récepteur à 7 passages transmembranaires couplé à une protéine G appartenant à la voie de signalisation Hedgehog ou Hh. Smo est physiologiquement inhibée par PTCH, un récepteur transmembranaire[69]. Lorsqu'un ligand de PTCH se lie à ce récepteur, l'inhibition exercée sur Smo est levée, permettant à ce dernier d'activer une cascade de signalisation conduisant à la translocation du facteur de transcription Gli dans le noyau de la cellule.

La voie Hedgehog a été retrouvée dérégulée dans plusieurs cancers dont les carcinomes basocellulaires, les médulloblastomes ou des méningiomes[70]. Des mutations peuvent survenir à plusieurs étapes de cette voie : les mutations inactivatrices de PTCH sont les plus courantes dans le carcinome basocellulaire, entraînant une levée d'inhibition de Smo indépendant de la présence d'un ligand de PTCH. Des mutations activatrices de Smo peuvent aussi survenir ou Gli peut être amplifié.

Deux inhibiteurs de Smo existent : le sonidegib et le vismodegib. Ces deux traitements, sur la base d'essais cliniques de phase 2[71], [72], sont utilisés dans le cadre de la prise en charge de carcinomes basocellulaires ne relevant pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

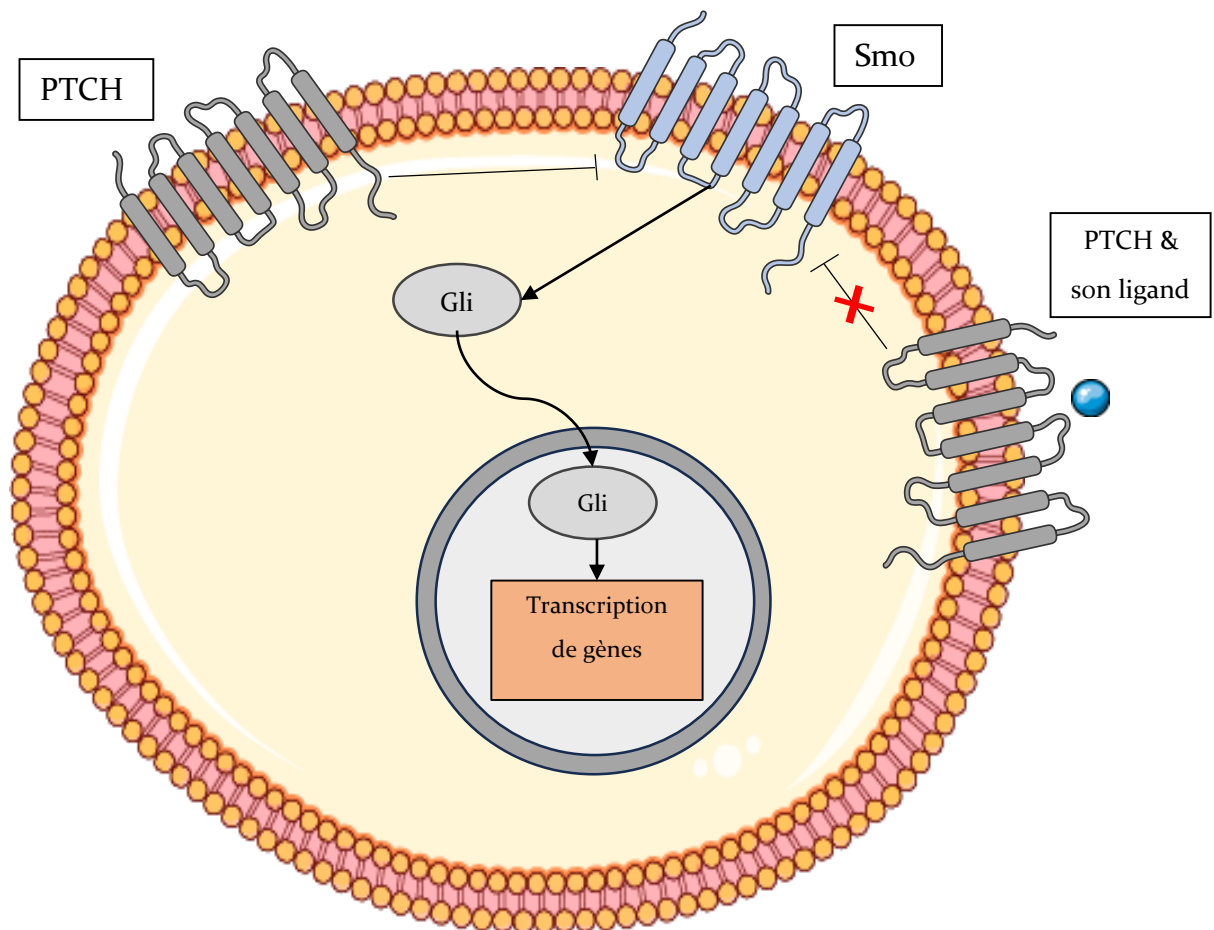


Figure 4 : Voie de signalisation Hedhehog

1.1.3 Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses résultent de l'administration concomitante de plusieurs médicaments, chez un même patient, et entraînant un effet indésirable ou une modification des effets thérapeutiques de ces traitements. Des interactions peuvent aussi survenir entre un médicament et des substances présentes dans la nourriture ou plantes (les plus connus étant le pamplemousse[73] et le millepertuis[74]).

Les interactions médicamenteuses peuvent être de différentes natures. Les interactions pharmacodynamiques surviennent quand deux traitements utilisent un même mécanisme d'action. Leurs effets peuvent s'additionner, pouvant majorer le risque d'apparition d'un effet indésirable commun, ou s'annuler si les traitements ont des effets opposés sur une même cible, leur utilité étant alors nulle. Les interactions pharmacocinétiques concernent les étapes d'absorption, distribution, métabolisation et

élimination d'un médicament et vont mener à une perturbation de l'effet thérapeutique par une exposition au traitement modifiée.

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes avec les thérapies orales anticancéreuses[75] et du fait de leur marge thérapeutique étroite, elles peuvent être potentiellement graves. Une étude réalisée sur 100 patients hospitalisés retrouve que pour 67 d'entre eux, au moins une potentielle interaction médicamenteuse est observée et 75% de ces sont interactions sont considérées comme pouvant entraîner des effets indésirables modérés ou graves[76]. Parmi les traitements anticancéreux, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont particulièrement à risque d'interactions. Des inhibiteurs de protéines kinases peuvent voir leur absorption gastro-intestinale diminuée lors de la prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à proton[77]. Les inhibiteurs de protéines kinases sont généralement des bases faibles, dont les formes ionisées, solubles, sont absorbées dans l'estomac lorsque le pH est faible. L'augmentation du pH gastrique, suite à la prise d'IPP ou d'anti-histaminiques H₂, réduit la proportion du médicament se trouvant sous forme ionisée, l'absorption est réduite, impactant les concentrations plasmatiques et donc l'efficacité du traitement[7].

L'action de transporteurs membranaires peut aussi moduler l'absorption des thérapies orales anticancéreuses. Les transporteurs d'efflux tels que la P-gp (glycoprotéine P) ou BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) s'opposent à l'absorption des traitements. En les inhibant ou en les induisant, la proportion de traitement absorbée se retrouve modifiée. Par exemple, l'erlotinib ou le gefitinib sont des substrats de la P-gp[78] et la prise concomitante d'inducteurs tels que le millepertuis ou la carbamazépine peut réduire les concentrations plasmatiques de ces traitements. Toutefois, les études d'interactions sur ces transporteurs sont généralement réalisées *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal et la pertinence clinique des interactions chez l'homme n'est pas élucidée pour l'ensemble des thérapies orales substrats de ces transporteurs. En plus d'être substrat des transporteurs d'efflux, les thérapies ciblées peuvent aussi être leurs inhibiteurs et donc impacter les concentrations plasmatiques des comédications d'un patient.

La prise en charge par des cytochromes (CYP) est une des voies principales de métabolisation des médicaments. Ces enzymes hépatiques, mais présentes aussi au niveau intestinal, sont impliquées dans des réactions oxydatives sur les xénobiotiques

afin de favoriser leur élimination. Une grande proportion de médicaments sont métabolisés par ces cytochromes et c'est donc à ce niveau que les interactions sont les plus fréquentes. Ainsi, la prise d'un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 (CYP3A4) a été montré comme pouvant multiplier l'aire sous la courbe (AUC) de l'ibrutinib d'un facteur 24 tandis que l'AUC du crizotinib est multipliée par 3.2[79]. Cette augmentation d'exposition au traitement peut favoriser l'apparition et l'intensité d'effets indésirables des thérapies orales. A l'inverse, l'induction du cytochrome 3A4, notamment par la rifampicine, peut réduire l'AUC de ces traitements de près de 90%, réduisant l'effet thérapeutique des traitements. Une grande précaution est alors à prendre lors de l'utilisation d'inducteurs ou inhibiteurs forts des cytochromes avec la prise d'ITK. Toutes les thérapies ciblées ne sont cependant pas concernées par ces interactions.

Les interactions médicamenteuses peuvent donc limiter l'efficacité des thérapies anticancéreuses ou alors favoriser l'apparition d'effets indésirables, ces derniers étant un frein à l'observance des patients.

1.1.4 L'observance

L'OMS, dans un rapport intitulé : « Adherence to long-term therapies : evidence for action »[80], définit l'observance comme « l'importance avec laquelle les comportements d'un individu (prendre ses médicaments, suivre un régime particulier, et/ou exécuter des changements dans le mode de vie) correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé ». Cette définition ne se limite pas à la prise du médicament et inclut le patient. En effet, le patient doit suivre les conseils et recommandations qu'il a au préalable acceptés. Cela implique que ce choix ne lui a pas été imposé mais que le patient le suit de son plein gré. Quand le patient a un comportement qui diffère avec les recommandations qu'il a reçues, il est considéré comme non-observant.

Aucun seuil ou définition précise de l'inobservance n'existe. Une étude sur l'observance dans l'hypertension artérielle utilise un seuil de 80% des prises pour différencier les patients observants de ceux ayant une faible observance[81]. Les auteurs retrouvent que près d'un patient sur deux n'a pas une bonne observance à son

traitement. Dans la dépression, l'observance après 3 mois de traitement par antidépresseur n'était que de l'ordre de 30%[82].

Pour mesurer l'observance, plusieurs approches existent[83]. Les plus utilisés sont :

- L'observance rapportée par le patient par le biais d'un questionnaire : un des questionnaires les plus utilisés est celui de Morisky[84]. Le patient doit répondre à huit questions, qui chacune vont être associées à un score de 0 ou 1 selon la réponse. En fonction du total du questionnaire, il est facile et rapide de déterminer si le patient est observant à son traitement. Plusieurs versions de ce questionnaire existent avec 4 (MMAS4), 8 (MMAS8) ou 9 questions (MMAS9). En France, un autre questionnaire a été développé, il s'agit du score de Girerd[85], qui repose sur le même principe. En six questions, le professionnel de santé peut déterminer si le patient a une bonne, faible ou non-observance. Ces questionnaires ont l'avantage d'être rapide à réaliser et facilement compréhensibles mais dépendent des réponses des patients, qui peuvent sur ou sous-estimer leur observance. La fiabilité en ces questionnaires est donc perçue comme faible même si des études ne retrouvent pas de différence entre l'observance rapportée par les patients et les autres méthodes de suivi de prises[86].
- Le décompte des traitements restants : Le patient doit ramener ses traitements pas encore pris à chaque visite pour qu'ils soient comptés. Si le patient a plus de comprimés qu'il ne devrait avoir, il a sûrement oublié une ou des prises de traitements. Cependant cette méthode implique que le patient ne doit pas oublier de rapporter ses traitements à chaque visite. Certains biais à cette méthode existent : un patient non-observant ayant perdu ou jeté ses traitements peut au final avoir le nombre attendu de comprimés et être considéré observant par l'équipe médicale[87].
- La mesure électronique (Medication Event Monitoring Systems ou MEMS) : Un système électronique est connecté au conditionnement du médicament, généralement un flacon. Lorsque le patient ouvre son flacon, le système l'enregistre, en considérant que le traitement a été pris par la suite. Comme pour la méthode précédente, l'ouverture du flacon ne signifie pas toujours prise du

traitement. Cette méthode est considérée comme celle de référence dans l'étude de l'observance lors d'essais cliniques, néanmoins la nécessité d'utiliser un système électronique, relativement onéreux, pour faire le décompte limite son utilisation en pratique courante.

- Utilisation de données informatiques de délivrance ou remboursement : Le nombre de jours de traitements dispensés est comparé au nombre de jours de traitements nécessaires sur une période donnée. Plusieurs méthodes utilisent cette approche, avec des calculs différents, le MPR (Medication Possession Rate) et le PDC (Proportion of Days Covered) sont les plus utilisées.
- Le dosage plasmatique : Cette méthode directe permet de doser dans le plasma du patient la molécule thérapeutique ou un de ses métabolites. Si les concentrations obtenues sont trop faibles par rapport aux valeurs attendues, cela peut indiquer que le patient n'a pas pris son traitement et n'est donc pas totalement observant. Cependant, les thérapies ciblées étant majoritairement métabolisées par les cytochromes au niveau hépatique, une faible concentration en traitement peut être retrouvée, du fait d'une variabilité métabolique chez les patients, et être le signe plutôt d'un sous-dosage que d'une mauvaise observance.

L'OMS distingue cinq causes différentes pouvant influencer sur l'observance d'un patient et donne quelques exemples[80] :

- Facteurs sociaux économiques : l'âge, la pauvreté, l'illettrisme, un faible niveau d'éducation, le chômage ainsi que l'accès à des transports et l'éloignement des centres de soins peuvent impacter l'observance des patients.
- Facteurs liés au système de soin : une bonne relation entre le patient et le médecin améliore l'observance tandis que des systèmes de soins peu développés, des professionnels médicaux non suffisamment formés sur la pathologie, une bonne relation avec l'équipe soignante ou des consultations trop courtes influent également sur l'observance du patient[88]. Le prix des médicaments est aussi un frein à l'observance, les traitements n'étant pas remboursés par un système de santé seront moins accessibles aux patients les plus démunis.
- Facteurs liés à la maladie du patient : La gravité de la maladie et de ses symptômes ainsi que les handicaps qui en découlent vont influencer l'observance au

traitement. Par exemple, des études retrouvent que les patientes ayant un score de Charlson supérieur à 2 ont plus de chances d'être non-observantes à un traitement par anti-aromatases[89]. La dépression a aussi été souvent étudiée et montrée comme un facteur de risque de non-observance[89]–[91]. Celle-ci peut être présente avant le cancer ou déclenchée au cours de sa prise en charge.

- Facteurs liés aux traitements : Les effets indésirables[92], les schémas de prise complexes, un nombre important de traitements à prendre ou de prises au cours de la journée[93], [94] et la durée du traitement[95] sont des facteurs pouvant diminuer l'observance.
- Facteurs liés au patient : ce sont les connaissances, comportements, croyances et attentes du patient. La tendance à l'oubli de prises, le stress psychosocial, ainsi que la perception de la maladie influent sur l'observance[96]. La perception du patient vis-à-vis de l'efficacité ou de la toxicité du traitement conditionne aussi ses prises[97]. Le patient peut aussi minimiser l'importance de son traitement ou ignorer les effets d'un oubli[88].

Les conséquences d'une non-observance sont évidemment une progression de la maladie traitée. En effet, l'observance aux chimiothérapies orales a été corrélée à une meilleure survie des patients[5]. En 2015, Bhatia et al[98] ont montré que les patients traités pour une LAL et qui avaient une non-observance (moins de 95% des comprimés pris) à la 6-Mercapto Purine avaient 2.7 fois plus de chances de rechutes que les patients ayant une bonne observance. De nombreuses études paraissent aussi sur l'observance au traitement par ITK et montrent une relation entre la réponse moléculaire du cancer et l'observance des patients[99]. Une étude réalisée dans la LLC[100] explore l'impact des arrêts temporaires de traitement par ibrutinib. Les patients ayant arrêté leur traitement pendant 8 jours ou plus avaient une survie sans progression significativement diminuée par rapport à ceux n'ayant pas eu d'interruption de traitement. Dans la LMC, l'observance à l'imatinib est le critère principal conditionnant la réponse cytogénétique[101]. Les auteurs retrouvent qu'une observance totale au traitement après 6 ans de traitement est associée à une plus grande chance d'atteindre une réponse moléculaire complète, un marqueur pronostique de la survie de cette pathologie.

Plusieurs stratégies existent pour améliorer l'observance aux thérapies. L'étude ADAGIO retrouve la bonne connaissance de la LMC et de l'imatinib comme critère limitant la non-observance[95]. Cette éducation peut se faire par les professionnels médicaux, qui en même temps peuvent conseiller les patients sur la gestion des effets indésirables. Un rappel des traitements à prendre peut être effectuée par appel téléphonique ou message téléphonique. Cette stratégie a déjà été utilisée dans plusieurs pathologies[102], [103] ainsi qu'en cancérologie[104], [105] cependant les résultats semblent varier selon les études[106], [107], l'amélioration de l'observance n'étant pas toujours durable dans le temps ou efficace sur toutes les populations[108]. Cette méthode permet de limiter la non-observance non-intentionnelle (oublis de prises) principalement mais ne modifie pas la non-observance intentionnelle liée aux autres causes de non-observance précédemment décrits. Une stratégie utilisée en hématologie à Toulouse repose sur le programme AMA (Assistance des maladies ambulatoires)[109], où des appels sont passés régulièrement par des IDE aux patients traités par chimiothérapie R-CHOP pour suivre l'état général du patient et le conseiller sur les conduites à tenir lors d'effets indésirables. Bien que cette étude ne soit pas comparative, la proportion de patient ayant nécessité une réduction de la dose intensité ou des arrêts de traitement a été inférieure aux taux observés en pratique courante. Les auteurs supposent que l'aide apportée par les AMA dans la gestion des effets indésirables, réduisant aussi le risque d'hospitalisation secondaire au traitement par R-CHOP, a permis une meilleure observance au traitement par les patients. L'éducation du patient sur sa pathologie et son traitement est aussi une méthode efficace de favoriser l'observance. Plusieurs études incluant des infirmiers ou pharmaciens dans la prise en charge du patient, par le biais d'entretiens, retrouvent une amélioration de l'observance des patients[110]–[113].

2 Le patient complexe en cancérologie

L'observance aux thérapies orales, à la dose optimale, est fondamentale pour contrôler la maladie et prolonger la survie du patient. Pour cela, le contrôle des effets indésirables est indispensable. Dans la suite de ce chapitre, plusieurs critères pouvant limiter l'observance d'un patient, directement ou par la favorisation d'effets indésirables, seront décrits.

2.1.1 Comorbidités

Une comorbidité est définie comme la présence d'une maladie ou d'un facteur de risque coexistant avec une maladie primaire. Dans le cadre d'un cancer, certaines comorbidités peuvent s'expliquer par la présence d'un facteur de risque commun au cancer et à la comorbidité : par exemple, le tabac est un facteur de risque pour le cancer du poumon mais aussi pour la bronchopneumopathie obstructive chronique et donc ces deux conditions peuvent coexister. Cependant, ce n'est pas toujours le cas et un patient peut présenter des comorbidités n'ayant pas de lien avec son cancer.

Les comorbidités vont influencer sur la prise en charge et l'évolution d'une pathologie. Un des exemples les plus récents est avec la Covid-19 où par exemple la trisomie 21, la mucoviscidose, une insuffisance rénale terminale ou un âge supérieur à 60 (l'âge pouvant être considéré comme un facteur de comorbidité) ont été montrés comme exposant les patients à un plus grand risque d'hospitalisation et de mortalité[114]. Ces comorbidités augmentant le risque pour les patients, ceux-ci se sont retrouvés éligibles à un schéma vaccinal et thérapeutique non recommandé aux personnes n'ayant pas ces comorbidités. De façon opposée, un clinicien voudra parfois limiter l'agressivité d'un traitement chez un patient présentant des pathologies chroniques[115] afin de ne pas l'exposer à la toxicité des chimiothérapies.

Afin d'étudier l'impact des comorbidités sur la mortalité de patients ou sur une durée d'hospitalisation, de nombreux scores ou index ont été développés depuis la fin des années 1980, permettant aussi de stratifier les patients dans des études cliniques.

Le score de Charlson aussi appelé CCI (Charlson Comorbidity Index)[116] est un des premiers scores à avoir été développé. Il a été créé par Mary E. Charlson à partir de données de mortalité à un an de patients d'un service de médecine interne. Le CCI a

initialement été développé pour pouvoir stratifier les patients présentant des comorbidités lors d'études longitudinales mais sa facilité d'utilisation lui a permis d'être utilisé en clinique pour évaluer rapidement le risque de mortalité d'un patient selon ses antécédents. Ce score se base sur 19 critères pondérés de 1 à 6 (Tableau 1A) selon leur impact sur la mortalité des patients. La somme des différentes comorbidités va donner le score de Charlson pour lequel une mortalité à 1 an et 10 ans est associée (Tableau 1B).

Tableau 1A : Pondération des comorbidités par le score de Charlson (CCI)

Comorbidité	Score
<i>Infarctus du myocarde</i>	1
<i>Insuffisance cardiaque congestive</i>	1
<i>Pathologie vasculaire périphérique</i>	1
<i>Accident vasculaire cérébral ou Accident ischémique transitoire</i>	1
<i>Démence</i>	1
<i>Pathologie pulmonaire chronique obstructive</i>	1
<i>Pathologie des tissus conjonctifs et connectivites</i>	1
<i>Ulcère peptidique</i>	1
<i>Pathologie hépatique légère (sans hypertension portale)</i>	1
<i>Pathologie hépatique modérée ou sévère</i>	3
<i>Diabète non compliqué</i>	1
<i>Diabète avec atteinte d'organes cibles</i>	2
<i>Hémiplégie</i>	2
<i>Insuffisance rénale modérée ou sévère</i>	2
<i>Leucémie</i>	2
<i>Lymphome</i>	2
<i>Tumeur localisée</i>	2
<i>Tumeur métastatique</i>	6
<i>SIDA</i>	6

Tableau 1B : Corrélation entre le score de Charlson (CCI) et la survie globale des patients

<i>Score de Charlson</i>	<i>Mortalité à 1 an</i>
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥5	85%

<i>Score de Charlson</i>	<i>Mortalité à 10 an</i>
0	8%
1	25%
2	48%
≥3	59%

Sept ans après cette publication, Charlson et al ont publié un nouveau score de calcul des comorbidités en prenant en compte l'âge des patients[117]. Lors de ces travaux, 218 patients ont été suivis sur cinq ans à l'issue desquels la mortalité a été étudiée en fonction du score CCI et de l'âge des patients. La combinaison de l'âge et des comorbidités en un seul score a été montrée comme un marqueur pronostique significatif de la survie des patients. Ce nouvel index ajusté à l'âge, appelé ACCI (Age-adjusted Charlson Comorbidity Index), reprend les pondérations attribuées aux comorbidités comme pour le CCI (Table 1A) tout en considérant l'âge comme une comorbidité. Pour toute décennie supérieure à l'âge de 40 ans, le score attribué à l'âge va augmenter de 1 (Tableau 2).

Tableau 2 : Score attribué selon l'âge du patient lors du calcul de l'ACCI

<i>Age du patient</i>	<i>Score</i>
40-49 ans	0
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-89 ans	4
90-99 ans	5

Parmi les autres scores les plus utilisés pour caractériser les comorbidités d'un patient, l'index de Elixhauser [118] a été créé à partir de bases de données hospitalières afin de prédire la mortalité des patients ou la durée d'hospitalisation en se basant sur 30 critères. Moins utilisé, le Chronic Disease Score (CDS) se base sur les co-médications dans le calcul du score. Le CDS[119] repose sur les prescriptions de traitements de maladies chroniques à un patient pour établir un score permettant de prédire la mortalité à un an des patients. Pour cela, une valeur de 1 à 3 est associée à chaque classe thérapeutique utilisée dans le traitement des 17 comorbidités identifiées par les auteurs. Plus ce score augmente, plus le risque d'hospitalisation ou de décès dans l'année est important.

En 2012, une revue de littérature[120] a recensé 21 approches différentes permettant de mesurer les comorbidités d'un patient atteint de cancer, chacune ayant ses avantages et inconvénients. Les auteurs ont ensuite noté ces méthodes de calcul de comorbidité en fonction de divers critères dont la fréquence d'utilisation sur les populations de patients atteints de cancer, la pertinence des critères de score par rapport au cancer, ou la facilité d'utilisation. Il a été identifié 8 approches différentes ayant au moins une note moyenne dans toutes catégories dont 5 ont été réalisés pour un cancer spécifique. Les trois restants, pouvant être utilisés dans tous types de cancers sont le score de Charlson (CCI), l'index d'Elixhauser ainsi que le score National Cancer Institute Comorbidity index (NCI Comorbidity index), ce dernier ayant été développé à partir de population de patients atteints de cancer de la prostate ou de cancer du sein[121]. Cependant, l'utilisation de ces différents scores existants n'est pas encore standardisée et l'utilisation dépend du cancer étudié, des données médicales disponibles ainsi que de leur facilité d'utilisation.

En cancérologie, ces index sont fréquemment utilisés pour étudier l'impact des comorbidités sur le risque de toxicité des chimiothérapies et sur la survie des patients. En utilisant l'index CCI, Zauderer et al. ont identifié que les patientes présentant un score supérieur à 1 étaient plus à risque d'effet indésirables de grade 3 ou 4 lors d'une chimiothérapie adjuvante de type dose-dense du cancer du sein par rapport aux patientes sans comorbidités[122]. Similairement, une étude prospective réalisée sur les patients ayant reçu une chimiothérapie a retrouvé qu'un ACCI supérieur à 3 est un facteur de risque prédictif du risque d'hospitalisation liée à la chimiothérapie[123]. A l'inverse, en utilisant le score CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score – Geriatrics), LoConte et al n'ont pas retrouvé que la présence de comorbidité ni l'âge d'un patient pouvaient être prédictif d'une toxicité dose-limitante dans les essais cliniques de phase 1[124].

2.1.2 Polymédication

La présence de pathologies chroniques chez le patient nécessite la plupart du temps la mise en place d'un traitement spécifique pouvant inclure une prise en charge médicamenteuse. Le patient se retrouve avec un ou plusieurs médicaments pour traiter chacune de ses pathologies, conduisant à une polymédication. L'OMS définit en 2004 la polymédication comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments » sans toutefois en déterminer le nombre. En 2019, l'OMS précise sa définition de la polymédication comme « l'utilisation régulière de plusieurs médicaments. Même s'il n'y a pas de définition standardisée, la polymédication est souvent décrite comme l'usage courant de cinq médicaments ou plus ».

En 2014, l'IRDES estime que la polymédication concerne 14 à 49% des 75 ans et plus en France, selon la définition de polymédication utilisée[125]. En 2018, une étude retrouve une proportion de polymédication de 31% chez les plus de 65 ans en France[126]. L'étude de l'IRDES se base sur les dossiers médicaux de patients en cabinet médical et ne prend pas en compte l'automédication tandis que l'étude de Midão et al est faite à partir d'un questionnaire adressé aux patients de leur cohorte d'étude, qui devaient répondre oui ou non à la question « Prenez-vous au moins cinq différents médicaments par jour ? ». Par omission ou confusion, certains patients ont pu minimiser leur consommation de

médicaments, le taux de polymédication retrouvé étant probablement sous-estimé par rapport à la réalité.

Au cours de cette même étude, les auteurs mettent en évidence que la proportion de patients polymédiqués augmente avec l'âge des patients[126], cela pouvant s'expliquer par l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques lors du vieillissement. Les populations âgées se retrouvent les plus impactées par la polymédication. Celle-ci est associée à une majoration du risque de chutes[127] et à une fragilité des patients âgés[128].

De plus, en augmentant le nombre de médicaments pris par un patient, le risque d'apparition d'effet indésirable est augmenté ainsi que le risque d'interaction médicamenteuse[129]. Dans une cohorte de patients âgés (>70 ans), Ramsdale et al ont observé que près de 61% des patients avaient une polymédication et un quart des patients présentaient au moins une potentielle interaction médicamenteuse non liée à la chimiothérapie[130]. Ils retrouvent que la polymédication est associée à un risque majoré d'interaction médicamenteuse.

Enfin, des publications paraissent sur le lien entre polymédication et la réponse aux thérapies anti-cancéreuses. Une première étude retrouve une association entre la polymédication, la présence de comorbidités et une diminution du taux de réponse cytogénétique dans la leucémie myéloïde chronique[131]. Cependant cette étude repose uniquement sur 16 patients, traités par inhibiteurs de tyrosine kinase. Une plus grande population d'étude permettrait de confirmer et donner plus de valeur à ces observations. Dans la leucémie aigüe myéloïde, une autre publication observe une association entre la polymédication et un plus faible taux de réponse complète à la chimiothérapie[132]. A l'inverse, en se basant sur une cohorte de 296 patients âgés de plus de 75 ans, atteints de LMC et traités par imatinib, Iurlo et al ne retrouvent pas de lien entre la polymédication et la réponse cytogénétique[133].

2.1.3 Facteurs psycho-sociaux

Plusieurs facteurs psychosociaux, déjà identifiés par l'OMS dans son rapport sur l'observance, peuvent avoir un impact négatif sur le patient atteint de cancer. L'environnement social du patient, englobant la composition du foyer, la catégorie

socio-professionnelle ou ses revenus, a été exploré dans une étude récente en France pour étudier son effet sur les patients atteints de cancer[134]. Une diminution de la survie globale à 5 ans est retrouvée chez les patients les plus défavorisés dans la majorité des tumeurs solides.

Dans l'environnement social du patient, le fait de vivre seul est aussi associé à une augmentation du risque de développer une dépression dans le cancer du poumon[135] et à une augmentation de la non-observance chez les patients âgés[136]. La solitude est aussi un des critères associés à une diminution de l'observance à l'Imatinib[95].

L'anxiété et la dépression, sont aussi des facteurs de risques de non observance aux thérapies anti-cancéreuses[91] en plus de favoriser une fatigue associée au cancer, elle-même ayant un impact négatif sur la vie socio-professionnelle des patients[137]. D'après les données de l'INCA, 20% des patients atteints de cancer ne travaillent plus 5 ans après le diagnostic de cancer tandis que 24% sont en temps partiel thérapeutique.

2.1.4 Fonctions cognitives altérées

Les fonctions cognitives regroupent les facultés mentales se rapportant à la cognition et nous permettant d'interagir avec l'environnement. Parmi ces facultés, on dénombre l'attention, la mémoire, les fonctions exécutrices, le langage et les capacités visuelles et spatiales. Au cours du vieillissement, ou lors de pathologies, ces capacités peuvent décliner limitant donc les possibilités qu'à une personne de prévoir, anticiper ou réagir à une information. Ainsi, une personne âgée a plus de risque d'avoir des fonctions exécutrices diminuées ainsi que des troubles de la mémoire[138]. Des pathologies peuvent aussi diminuer précocement les facultés cognitives. Les démences vont fortement impacter la mémoire des patients, pouvant les rendre totalement dépendant dans la gestion de leur vie quotidienne.

Plusieurs études en cancérologie ont étudié les liens entre perte des fonctions cognitives et cancer. Une revue de littérature[139] recense 21 études portant sur cette problématique, principalement dans le cancer du sein, et parmi lesquelles 17 mettent en évidence un déclin des capacités cognitives à la suite d'une chimiothérapie. Les capacités qui ont été retrouvées diminuées sont principalement la mémoire[140], [141], la vitesse d'exécution de tâches[141] et l'attention[142].

En plus d'être exacerbé par le cancer, la perte de fonction cognitives peut être associée à une diminution d'observance des patients à leurs traitements. Une étude effectuée chez des patientes atteintes de cancer du sein ne retrouvent pas de modification d'observance entre les patientes ayant des fonctions cognitives altérées (Alzheimer, démences ou perte modérées de capacités cognitives) et celles n'en ayant pas[143]. Cependant les auteurs retrouvent une augmentation de la mortalité chez ces patientes, qu'elle soit liée au cancer ou non. Les auteurs expliquent ce résultat par un retard dans la prise en charge, certains signes cliniques du cancer étant masqués par les démences et une tendance des médecins à vouloir traiter à une dose intensité moindre ces patientes. Deux autres études menées sur l'observance aux anti-oestrogènes (étude Co-STAR)[144] ou aux thérapies orales utilisées dans la cancer de la prostate[91] retrouvent que les patients les moins observants sont aussi ceux qui ont des capacités cognitives les plus diminuées. L'étude Co-STAR retrouve aussi qu'une mémoire verbale défaillante est liée à une non-observance et pourrait être utilisée comme critère pour identifier les patients à risque de non-observance, et pouvoir les aider en leur fournissant des supports utilisant d'autres types de mémoire pour la gestion de leur traitement (documents écrits, fiches rappels, vidéos).

La perte de fonctions cognitives des patients en cancérologie peut donc engendrer une non-observance aux thérapies orales. De plus, ces patients nécessitent aussi plus d'accompagnement de la part des équipes médicales et paramédicales pour la gestion du traitement et de la maladie, ces patients nécessitant plus de temps lors des explications données par les équipes médicales. La présence d'aidants, sur lesquels repose parfois les prises médicamenteuses, n'est pas systématique mais peut être un frein à la non-observance.

3 L'instruction frontière 2020

Le 10 septembre 2020, le ministère de la santé et de la prévention a publié une instruction relative à la gradation des prises en charge ambulatoires (Instruction N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52). Cette instruction s'inscrit dans un contexte de virage ambulatoire des établissements de santé où ceux-ci vont se recentrer sur la prise en charge des patients plutôt que leur hébergement notamment par des hospitalisation et durées de séjour adaptées aux besoins de patients. Pour cela, un développement des activités ambulatoires est nécessaire. Pour inciter les établissements à suivre ce virage ambulatoire, une modification de la tarification en unité d'hospitalisation de courte durée et dans les hospitalisations sans nuitées, aussi appelées hospitalisations de jour (HDJ) est effectuée.

Ce document, aussi appelé instruction (ou circulaire) frontière 2020, composé de 6 annexes révisé les modalités de facturation à l'assurance maladie, par les établissements de santé, les prises en charges ambulatoires réalisés.

Dans son annexe 4, l'instruction décrit « les conditions de facturation des groupes homogènes de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières sans nuitées ».

Pour pouvoir justifier la facturation d'un GHS d'hospitalisation de jour, le patient doit être admis dans une structure d'hospitalisation à temps-partiel comme décrit par l'article D6124-301-1 du code de la santé publique. Ces structures sont prévues pour des prises en charges d'une durée inférieure ou égale à douze heures, n'ont pas d'hébergement et doivent disposer de locaux, personnels et matériels propres à la structure. Toutefois, une tolérance est accordée, de manière dérogatoire, si des raisons liées à la prise à charge de médecine nécessitent l'hospitalisation du patient dans une unité autre que celle d'hospitalisation de jour.

En plus de cette condition commune, les prises en charges hospitalières sans nuitées doivent répondre à divers critères pour justifier la facturation d'un GHS.

La prise en charge doit être caractérisée par :

- La réalisation d'un acte classant.
- La réalisation d'un geste d'anesthésie générale ou loco-régionale.

- La réalisation d'au moins trois interventions distinctes, coordonnées par un professionnel médical. Ce troisième point est aussi dénommé « Prise en charge de médecine » dans cette instruction.
- Une surveillance particulière ou un contexte patient.

Ces deux derniers points, pouvant englober la réalisation d'un entretien pharmaceutique avec le patient, seront détaillés par la suite.

Enfin, les établissements de santé sont tenus de tracer les éléments permettant de caractériser l'hospitalisation de jour dans le dossier du patient. Le document précise que « le dossier du patient doit également permettre d'apprécier les éléments de contexte patient et de surveillance particulière ».

3.1.1 Prise en charge de médecine

Cette prise en charge doit être coordonnée par un professionnel médical (médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme) qui fera ensuite un compte-rendu de l'hospitalisation dans le dossier du patient. La circulaire frontière précise ensuite deux modes différents de facturation selon le nombre d'interventions réalisées.

- La facturation d'un GHS « intermédiaire », qui sera nommé HDJ intermédiaire pour la suite de ce travail, si trois interventions sont réalisées. Celle-ci est facturée près de 380 euros (selon la mise à jour des tarifications de forfaits GHS en date du 31/03/2023^[145]), dans le GHM 23M20T : Autres motifs de recours aux soins de la CMD23, très courte durée.
- La facturation d'un GHS « plein », ou HDJ pleine, si au moins quatre interventions sont réalisées ou alors dans le cadre d'une surveillance particulière ou d'un contexte patient particulier. Celle-ci est facturée 763,48 euros.

Les interventions doivent se caractériser par un acte CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux), non classant, ou par une intervention réalisée directement auprès du patient par les professionnels médicaux, paramédicaux ou socio-éducatifs. Il est aussi précisé dans le document « L'intervention du pharmacien, en tant que clinicien réalisant des entretiens pharmaceutiques directement auprès du patient peut être dénombrée », confirmant le rôle du pharmacien dans la prise en charge multidisciplinaire des patients lors de ces HDJ.

3.1.2 Surveillance particulière et contexte patient

Dans le cas où la prise en charge du patient nécessite un temps plus long ou des précautions particulières, liées au patient, une facturation d'un GHS « plein » peut être justifiée, même si moins de trois interventions sont dénombrées. Pour cela, l'établissement doit justifier la présence d'une surveillance particulière ou d'un contexte patient.

La surveillance particulière est liée à la prise en charge et fait référence à :

- La réalisation d'un prélèvement complexe
- La nécessité d'isolement prophylactique
- Le recours à un environnement de type bloc opératoire ou interventionnel ou nécessitant des conditions d'asepsie spécifiques
- La nécessité d'une surveillance prolongée du fait du risque de complication
- Le cas échéant, d'autres situations qui seront précisées dans le dossier du patient

Le contexte patient est lié à la condition du patient au moment de la prise en charge et entraîne la mise en place de soins adaptés ou précautions particulières nécessaires à la prise en charge.

Certains exemples de contexte patient sont décrits :

- Age du patient
- Handicap
- Pathologie psychiatrique
- Etat grabataire
- Antécédents du patients (présence d'une autre pathologie ou d'un traitement, échec ou impossibilité de la réalisation d'un acte en externe)
- Précarité sociale
- Difficulté de coopération ou incapacité à s'exprimer
- Suspicion de maltraitance chez majeur protégé / chez le mineur ou mise en place de mesures de protection d'une femme victime de violence au sein du couple
- Prise en charge réalisée en urgence ou de manière non programmée en dehors de l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

- Le cas échéant, en raison d'autres situations qui seront précisées dans le dossier du patient

Plusieurs de ces critères ont été précédemment décrit dans ce document et sont associés à une observance diminuée ou un risque majoré d'effets indésirables et de fragilité chez le patient.

3.2 Modalité d'initiation d'une thérapie anticancéreuse orale à l'IUCT

3.2.1 Parcours patient avant la circulaire frontière 2020

Le parcours du patient débute par la consultation d'initiation de thérapie orale séquencée en deux étapes. La première avec l'oncologue qui lui explique les modalités de prises du traitement, ses effets indésirables ainsi que le suivi à réaliser. Puis dans la seconde étape, le patient va rencontrer l'Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) d'annonce dont la dénomination varie en fonction des services de soin d'affectation : Coach, Assistance des malades ambulatoires (AMA), IDE de coordination ou encore de parcours. Ces IDE, que l'on nommera IDE thérapie orale dans le cadre de ce travail, vont s'assurer de l'assimilation des explications délivrées par l'oncologue auprès du patient, détailler la conduite à tenir en cas d'effet indésirable et recueillir les comédications prises par le patient.

L'IDE thérapie orale est un interlocuteur clé dans la prise en charge du patient : contacts téléphoniques ou mails permettant le suivi des toxicités, centralisation des résultats biologiques et accompagnement du patient concernant diverses questions pouvant favoriser le maintien de l'observance. Ces informations sont tracées dans le dossier informatique du patient pour s'assurer d'un suivi, permettant ainsi de garantir la transmission d'informations entre les intervenants médicaux et paramédicaux participant à la prise en charge de ce dernier.

Suite à la consultation d'annonce :

- l'IDE thérapie orale peut, selon le service où elle exerce, contacter la pharmacie d'officine pour recueillir l'intégralité des traitements délivrés au patient et ainsi permettre la réalisation, par la Pharmacie à Usage

Intérieur (PUI) de l'Oncopole, d'une analyse d'interactions médicamenteuse à partir du bilan médicamenteux obtenu..

- Un pharmacien de la PUI de l'Oncopole va ensuite réaliser cette analyse si le bilan médicamenteux a pu être réalisé en amont, ou contacter la pharmacie d'officine du patient si cela n'a pas pu être fait par l'IDE thérapie orale. L'identification d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques est une étape importante dans l'accompagnement du patient dans la gestion de ses traitements et des potentiels effets indésirables. Le pharmacien hospitalier transmet les résultats de l'analyse réalisée et les éventuellement préconisations d'optimisation thérapeutique à l'IDE tout en conservant les résultats dans un fichier Excel interne d'analyse et de traçabilité.
- Si une interaction est décelée et nécessite une adaptation de prise ou une modification des comédications, l'IDE thérapie orale revient vers l'oncologue référent du patient pour l'informer de la proposition d'adaptation du traitement ou du suivi proposé par le pharmacien. Cependant, il arrive que certaines analyses d'interactions ne soient pas réalisées par la pharmacie, par défaut d'information concernant l'initiation d'un traitement anticancéreux oral, le plus souvent.

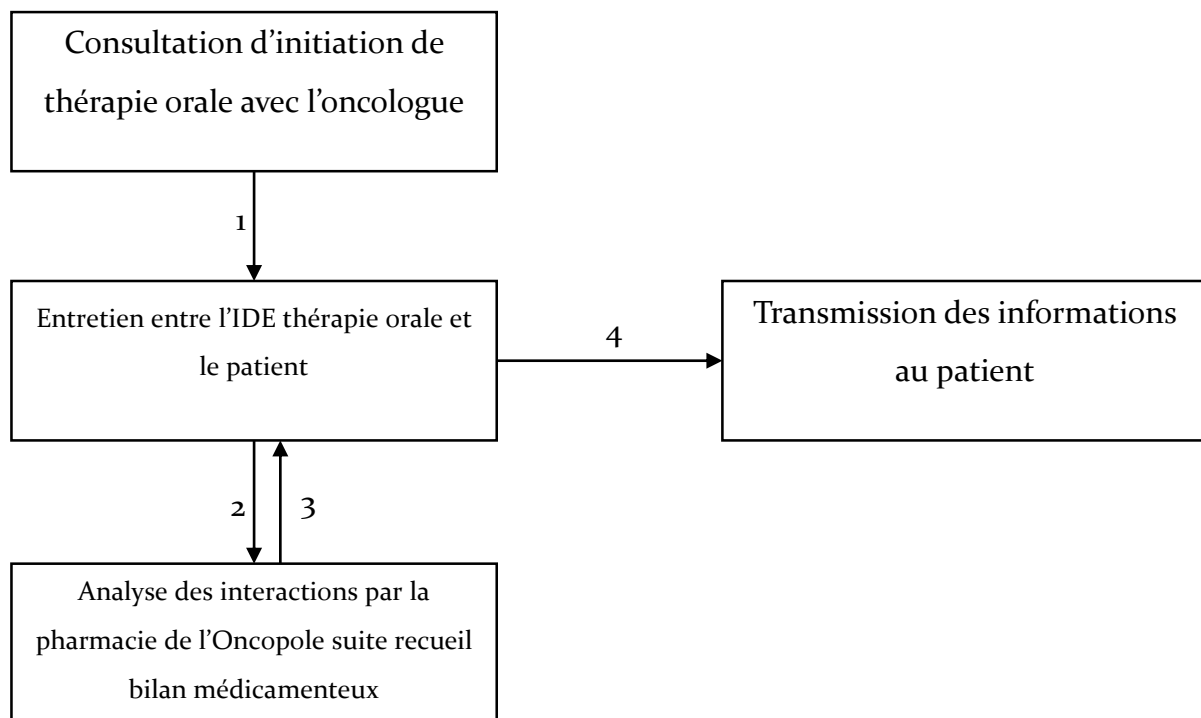


Figure 5 : Représentation schématique de l'organisation mise en place à l'IUCT lors d'une initiation de thérapie orale anticancéreuse

En plus de cette consultation lors de l'initiation, l'oncologue et l'IDE rencontrent à nouveau le patient un mois après l'initiation (consultation M₁) pour s'assurer de la bonne tolérance au traitement et de la gestion des effets indésirables ainsi qu'à M₃.

Lors de ce parcours, le pharmacien n'est jamais en contact direct avec le patient. Les conseils sur une adaptation du plan de prise ou de la gestion des effets indésirables sont transmis au patient par le biais de l'IDE thérapie orale. De plus l'analyse d'interaction est réalisée par l'équipe de la PUI sans aucune valorisation spécifique. En effet, une analyse pharmaceutique peut mobiliser un temps pharmacien conséquent selon les médicaments prescrits au patient et la réalisation (ou pas) en amont du bilan médicamenteux. L'ensemble de toutes les étapes précédemment décrites est facturé à l'assurance maladie comme une primo-prescription de thérapie orale (représentant 58 euros en plus du tarif de consultation auquel 35 euros sont ajouté pour valorisation de la consultation pharmaceutique). Cette facturation ne correspond pas actuellement à la réalité de l'activité clinique réalisée.

3.3 Nécessité de structurer le parcours HDJ pour le valoriser selon la circulaire frontière

Afin de s'assurer de la bonne tarification des interventions réalisées en HDJ, certaines organisations ont dû être adaptées à l'Oncopole de Toulouse afin de rentrer dans le cadre de l'instruction frontière.

Un article a récemment été publié par des pharmaciens exerçant dans des hôpitaux de France sur l'instruction frontière[146] et son application dans les structures de santé. Plusieurs points de vigilance sont énoncés pour s'assurer de la conformité du parcours mis en place aux textes officiels :

- La cohérence de la prise en charge : les interventions qui sont réalisées auprès du patient doivent être personnalisées, avec une inter-disciplinarité de la prise en charge. Le parcours d'HDJ ne doit pas être un simple regroupement d'actes faisables en externes mais ceux-ci sont généralement des prestations habituellement effectuées lors d'hospitalisation à temps complet.
- La prise en charge doit être coordonnée par une seule personne, qui rédige ensuite le compte-rendu d'hospitalisation. Celui-ci comporte les changements thérapeutiques effectués et la conduite à tenir pour la suite de la prise en charge du patient. Toutes les interventions effectuées sont tracées dans le dossier du patient.
- Le patient doit être admis dans une UE spécifique d'HDJ, même si des dérogations sont possibles pour des raisons tenant à l'organisation des services.

En plus de ces points, le patient doit justifier d'un contexte complexifiant la prise en charge. Les cancers sont des pathologies potentiellement mortelles et qui ont des effets physiques, psychologiques et sociaux sur les patients. A l'échelle d'un hôpital, un patient présentant un cancer pourrait être systématiquement considéré comme ayant un contexte complexe par rapport aux autres patients. Cependant, à l'échelle d'un Centre de Lutte Contre le Cancer, tous les patients présentant un cancer ne peuvent être jugés comme complexe dans leur prise en charge. Une sélection est donc nécessaire afin que seuls les patients les plus à risques soient inclus dans le parcours d'HDJ, nécessitant plus de temps par patient des professionnels de santé, et que les moins à risques restent dans

un parcours « standard ». De plus, la sélection des patients, sur la base de critères définis, permet de mieux justifier la tarification d'un parcours HDJ auprès de l'assurance maladie.

Notre travail a donc porté sur l'élaboration d'un outil destiné aux cliniciens permettant d'identifier rapidement les patients les plus à risques, sur la base des critères précédemment décrits. En l'appliquant aux patients ayant initié une thérapie orale anticancéreuse en 2020 et/ou 2021, nous avons pu obtenir une estimation de la proportion des patients qui seraient éligibles à un parcours d'HDJ.

4 Méthodologie

4.1 Constitution de la base de données

Les initiations de thérapies orales anti-cancéreuses étant prescrites lors de consultations médicales et les demandes d'analyses d'interactions médicamenteuses n'étant pas systématiques pour tous les patients, la PUI de l'Oncopole ne possède pas un recensement exhaustif des patients initiant ce type de thérapeutique. Les listes de patients ayant initié une thérapie orale anti-cancéreuse ont été fournies par les IDE thérapie orale des différents services de cancérologie.

Cette analyse a été menée sur deux périodes différentes 2020 +/- 2021 dans trois services distincts de l'IUCT, qui seront dénommées par la suite « cohortes » : le service d'onco-dermatologie, hématologie (LLC et lymphomes) pour les initiations faites en 2021 et onco-pneumologie pour les initiations faites en 2020 et 2021.

4.1.1 Type de données recueillies

Pour tous les patients, les données suivantes, si elles étaient disponibles, ont été recueillies :

- Date de naissance et âge du patient lors de l'initiation du traitement
- DCI du traitement anticancéreux initié
- Date d'initiation
- Effets indésirables liés au traitement renseigné dans le dossier du patient
- Arrêt de la thérapie anti-cancéreuse ainsi que le motif et la date d'arrêt
- Décès du patient
- Pathologie, stade et ligne thérapeutique
- Comorbidités, qui ont été utilisées pour calculer le score de Charlson du patient
- Nombre de comédications orales utilisées en traitement chronique lors de l'initiation de la thérapie
- Présence de métastases cérébrales
- Difficultés de compréhension lors de l'initiation du traitement
- Fragilité psychologique notée explicitement dans le dossier médical du patient (dépression diagnostiquée, forte anxiété sur la maladie et traitements)

- Fragilité sociale notée explicitement dans le dossier médical du patient (isolement social, nécessité d'aides spécifiques pour assurer la poursuite de la prise en charge notamment au domicile du patient)
- Compte rendu de l'analyse d'interaction si elle a été réalisée par la pharmacie
- Addictions

Hormis les analyses pharmaceutiques, réalisées à la PUI de l'Oncopole lors de l'initiation ou en consultation en service, les décès ou informations liées aux modalités de thérapie initiée (tolérance, toxicité, arrêt précoce), toutes les données relevées sont en lien avec l'état physio-pathologique du patient avant l'initiation de la thérapie orale anticancéreuse. Les comorbidités, comédications ou critères de risques que les patients auraient pu avoir après l'initiation de la thérapie orale n'ont pas été relevés pour limiter les facteurs de confusion.

4.2 Recueil des données

Les dossiers médicaux des patients ont été utilisés pour recueillir les données jugées nécessaires à l'analyse à l'aide des logiciels métiers Orbis et Trakcare (Cohortes onco-dermatologie et Hématologie uniquement). Les données saisies dans les comptes-rendus de RCP, disponibles sur le Dossier Communiquant de Cancérologie (DCC) d'Occitanie ont aussi été utilisées. Les informations notées par les IDE thérapie orale mais non saisies dans les logiciels métiers ont également été utilisées lorsque le dossier médical d'un patient nécessitait d'être complété pour réaliser correctement l'analyse.

Certains patients peuvent avoir plusieurs initiations successives de thérapies orales sur la même cohorte à la suite d'une décision médicale. En considérant que ces patients ont modifié leur thérapie orale anti-cancéreuse et que les modalités de prises ou spectre d'interactions se retrouvent modifiés, il a été considéré que ces patients étaient éligibles à un parcours d'HDJ pour chacune des initiations (s'ils présentent des critères de complexité). Pour plus de facilité d'analyse, au lieu de se référer en nombre d'initiations dans la cohorte, les patients qui ont eu plusieurs initiations différentes de traitement ont été considérés comme des patients différents ayant chacun une initiation. Dans la suite de ce manuscrit, nous nous exprimerons en nombre de patients et non en nombre d'initiations.

Les données recueillies ont été saisies dans des fichiers Excel, un par cohorte, par la même personne.

Nous avons ensuite, au regard de la littérature, définis un ensemble de critères simples permettant de sélectionner les patients sur l'angle de la complexité (contexte patient), comme évoqué dans la circulaire frontière : les critères retenus ont ensuite été appliqués à nos cohortes afin d'en analyser la pertinence.

4.2.1 Calcul du score de Charlson ajusté à l'âge

Suite à notre recherche bibliographique, le score de Charlson adapté à l'âge nous a semblé être le score le plus adapté et facilement utilisable pour évaluer la fragilité de nos cohortes de patients.

Il a été calculé à partir des comorbidités des patients ainsi que leur âge lors de l'initiation du traitement. Cette version modifiée du score de Charlson original prend en compte l'âge du patient en ajoutant une valeur de 1 au score total pour toute décennie débutée à partir de cinquante ans (*Exemple : Ajout de 1 au score total pour un patient ayant cinquante ans, ajout de 2 pour un patient ayant soixante ans*). Néanmoins, ce score prenant en compte la présence d'un cancer dans son calcul, tous les patients de nos cohortes auraient eu un score au minimum de 2 (2 pour les cancers localisés ou d'onco-hématologie, 6 pour les cancers métastatiques) et aucune discrimination n'aurait pu être faite pour distinguer les patients complexes de ceux ne nécessitant pas d'un parcours particulier. Nous avons donc fait le choix de retirer le critère « cancer » de notre calcul hormis si les patients étaient suivis pour plusieurs cancers, ; la valeur du second cancer est alors comptabilisée dans le calcul. Nous avons déterminé, pour la suite du travail, qu'un score de Charlson supérieur ou égal à deux, hors cancer pour lequel le patient initie la thérapie orale, pourrait représenter un critère de complexité pour les patients et donc une éligibilité au parcours d'HDJ.

Pour exemple, un patient initiant une thérapie dans le cadre d'une LLC et ayant aussi une tumeur digestive métastatique aura un score de Charlson de six, à additionner à ses autres comorbidités et valeur liée à son âge.

4.2.2 Difficulté de compréhension et risque d'inobservance

Le critère de difficulté de compréhension a été établi en se basant sur le compte-rendu de la consultation d'initiation de thérapie orale ainsi que sur les notes saisies par les IDE thérapies orales lors de leurs entretiens avec les patients. Toute mention de troubles à comprendre l'utilité, les modalités de prises du traitement ou une nécessité de les réexpliquer plusieurs fois a été considérée comme une difficulté de compréhension.

Le risque d'inobservance est un critère subjectif qui repose sur plusieurs données recueillies. Un patient présentant des métastases cérébrales actives a été codifié comme étant à risque d'inobservance, sauf si le dossier médical du patient mentionnait des capacités cognitives conservées. En effet, selon la localisation de la métastase cérébrale plusieurs fonctions neurologiques peuvent être altérées, dont les capacités cognitives ou mnésiques. Ces patients sont donc plus susceptibles d'avoir une moins bonne observance médicamenteuse.

Les patients ayant rencontré des difficultés de compréhension lors de l'initiation ont aussi été considérés comme à risque d'inobservance. Le patient devant initier son traitement chez lui, à la suite de la consultation médicale ; un défaut de compréhension dans les modalités de prises ou gestion des effets indésirables peut conduire à une observance diminuée au domicile voire à un arrêt précoce.

Toute mention dans le dossier médical du patient d'un potentiel risque d'inobservance a également servi pour coder ce critère.

4.2.3 Polymédication

Les traitements anticancéreux initiés ont été pris en compte dans le calcul du nombre de comédications prises par le patient car les thérapies orales participent à la chronicisation de la maladie. Le nombre de comédications pour pouvoir considérer un patient en situation de polymédication a été fixé à partir de cinq médicaments oraux différents utilisés en traitement de fond incluant donc les anticancéreux et thérapies ciblées anticancéreuses.

4.2.4 Analyse d'interactions

La pharmacie de l'IUCT effectue ses analyses d'interactions à partir d'un fichier Excel développé en interne à la Pharmacie. Ce fichier permet de mettre en évidence les cytochromes et transporteurs empruntés ou impactés par une molécule ainsi que les éventuels allongements du QT et l'impact d'une modification du pH gastrique. Les données sont actualisées à partir des brochures investigateurs pour pouvoir intégrer les traitements en accès précoce. Toutes les analyses faites sur ce fichier sont archivées avant d'être communiquées au service de soin. Les patients qui n'ont pas été retrouvés sur ce fichier ont été considérés comme n'ayant pas eu d'analyse d'interaction de la part de la pharmacie de l'IUCT.

4.3 Critères d'exclusion

Les patients présents dans les bases de données pour lesquels l'initiation de la thérapie orale a été faite dans le cadre d'un essai clinique ont été exclus de l'analyse.

Le profil d'interactions du Temozolomide étant restreint et l'analyse d'interaction n'étant pas faite lors de l'initiation du traitement par la PUI car étant peu relevante, les patients ayant initié ce traitement, notamment dans la cohorte dermatologie pour les mélanomes métastatiques au niveau cérébral, n'ont pas été inclus dans l'analyse des données. Le risque d'inobservance ou de difficulté de compréhension du schéma de prise sera en revanche à évaluer au cas par cas.

En raison d'un manque d'informations dans les Dossiers Patient Informatisés et dans les notes des IDE thérapie orale d'hématologie, ne permettant pas d'analyser avec certitude les données, deux patients de la cohorte Hématologie ont été exclus de l'analyse.

4.4 Suivi dans le temps des patients

Afin d'étudier les arrêts et toxicités précoces des traitements, les dossiers des patients ont été consultés dans leur intégralité. Chaque cohorte a été recueillie et analysée de façon successive et non synchrone.

Une date limite de suivi des patients d'une cohorte a été fixé arbitrairement, par ordre d'analyse des cohortes. Les cohortes de dermatologie et hématologie sont composées des initiations de thérapie orales faite entre le 01/01/2021 et le 31/12/2021, tandis que la

cohorte de pneumologie se base sur les initiations de thérapies orales anticancéreuses faites entre le 01/01/2020 et le 31/12/2021. L'analyse des données et le recueil du suivi des patients ont été effectués jusqu'au 01/06/2022 pour la dermatologie, le 01/07/2022 pour la pneumologie et le 10/10/2022 pour l'hématologie. Des toxicités ou arrêts de traitements fait après cette date n'ont pas été relevés dans l'analyse

Résultats

4.5 Caractéristiques des cohortes : âges et pathologies

La cohorte de pneumologie comporte le plus grand nombre de patients (98 patients), suivi de la dermatologie (n=87) où toutes les catégories d'âge sont représentées (**Tableau 3**). C'est en dermatologie qu'il est retrouvé la plus grande proportion de patients de moins de 50 ans (15 patients soit 17,2%). Il est aussi à noter que plus de la moitié des patients ont 60 ans ou plus (52 patients soit 59,8%), la catégorie d'âge la plus représentée étant les 70-79 ans. Cette catégorie d'âge est aussi la plus représentée dans les cohortes d'hématologie ainsi qu'en pneumologie.

La cohorte hématologie est celle qui a la plus grande proportion de patient de plus de 60 ans avec 84,8% des patients.

Tableau 3 : Classes d'âge des patients des différentes cohortes

Age \ Nombre de patients	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
20-29	3	-	2
30-39	6	-	-
40-49	6	2	7
50-59	20	5	15
60-69	16	10	28
70-79	24	19	33
80-89	8	10	13
90-99	4	-	-
Total	87	46	98

La seconde étape a été de déterminer la pathologie pour laquelle les patients ont été traités (**Tableau 4**).

Les patients de la cohorte dermatologie sont majoritairement traités pour des mélanomes (67 patients soit 77% du total) ou pour des carcinomes basocellulaires (16

patients soit 18,4%). Plus marginalement, quelques patients ont été traités pour des carcinomes trichoblastiques, carcinome de Merckel ou cancer de la thyroïde mutés BRAF.

La cohorte hématologie est majoritairement représentée par les Leucémies Lymphoïdes Chroniques (36 patients soit 78,3% des patients). Le reste des patients a été traité pour des maladies de Waldenström (n=6), Lymphomes à cellules du manteau (LCM, n=3) ainsi qu'un Lymphome de la Zone Marginale (LZM, n=1). Les patients de cette cohorte sont uniquement traités par des inhibiteurs de BTK, le traitement standard des LLC. De par la sectorisation des spécialités et de l'hyper spécialisation des hématologues sur le site de l'Oncopole, dans cette cohorte ne figurent aucun patient atteint d'autres pathologies hématologiques telles que le Myélome Multiple, la Leucémie Myéloïde Chronique ou la Leucémie Aigue Myéloïde où l'utilisation de thérapies orales est fréquente mais aussi associée à des thérapies parentérales.

En pneumologie, la pathologie la plus couramment rencontrée dans les cohortes est l'Adénocarcinome Bronchique avec 85 (86.7%) patients traités pour cette indication. Dans les autres pathologies, on retrouve le Carcinome épidermoïde, le Thymome ainsi que la Tumeur Carcinoïde mais qui ne concernent qu'une minorité des patients de la cohorte.

Tableau 4 : Pathologies des patients des cohortes

COHORTE	NOMBRE DE PATIENTS (%)	
DERMATOLOGIE		87
	Mélanome cutané	67 (77)
	Carcinome basocellulaire	16 (18,4)
	Carcinome de Merckel	1 (1,15)
	Cancer de la thyroïde	1 (1,15)
	Carcinome trichoblastique	2 (2,3)
HEMATOLOGIE- LLC		46
	LLC	36 (78,3)
	LCM	3 (6,5)

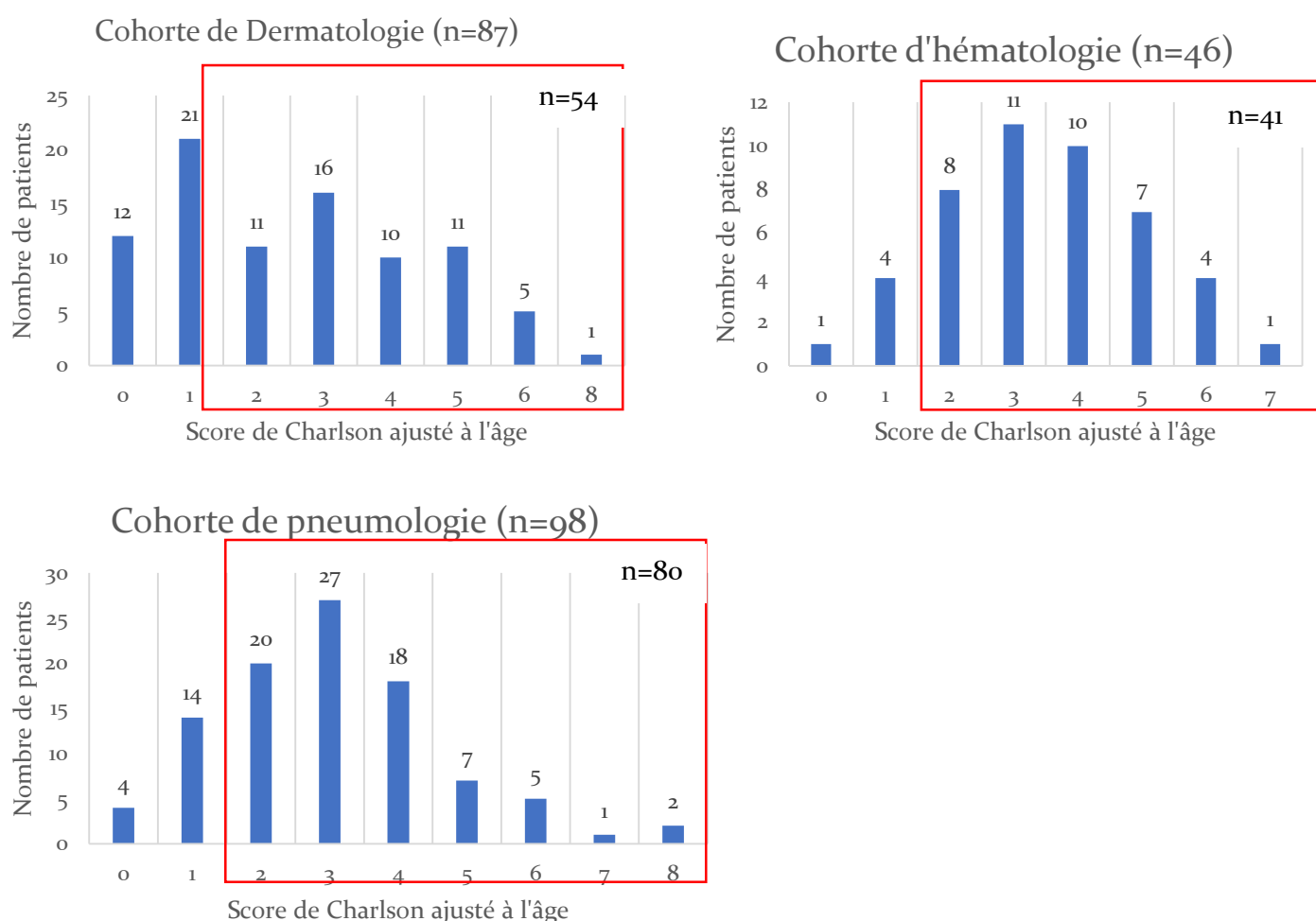
	LZM	1 (2,2)
	Waldenström	6 (13)
PNEUMOLOGIE		98
	Adénocarcinome bronchique	85 (86.7)
	Carcinome épidermoïde	4 (4.1)
	Thymome	4 (4.1)
	Tumeurs carcinoïdes	5 (5.1)

4.6 Analyse du score de Charlson ajusté à l'âge

La **Figure 6** reprend les scores de Charlson ajustés à l'âge des patients des différentes cohortes, sans prendre en compte le score apporté par le cancer du patient.

Le calcul du score de Charlson modifié prenant en compte l'âge des patients (ACCI), les populations les plus âgées ont automatiquement un score plus élevé.

Figure 6 : Répartition des scores de Charlson ajusté à l'âge des patients (ACCI) dans les différentes cohortes



Dans la cohorte dermatologie, les trois scores les plus fréquents sont 1 (24,3%), 3 (18,4%) et 0 (13,8%) parmi les patients. Le score le plus élevé est de 8 et a été atteint par uniquement un seul patient. Pour les autres cohortes, un score de 3 est la valeur la plus fréquemment retrouvée suivie des valeurs de 2 et de 4. Les scores les plus élevés sont aussi de 8 dans la cohorte de pneumologie et de 7 en hématologie.

À la suite de cette analyse des scores, la proportion de patients qui aurait été considérée comme plus à risques en se fixant un seuil de 2 à l'ACCI a été étudiée (**Tableau 5**). Le plus fort taux de patients sujet à des comorbidités est retrouvé dans la cohorte d'hématologie ou presque neuf patients sur dix auraient été incluables dans le parcours d'HDJ directement par leur score de Charlson ajusté à l'âge. En pneumologie, la proportion de patients ayant un ACCI ≥ 2 est de 81.6%. La cohorte de dermatologie, en lien avec sa population plus jeune, est celle où le pourcentage de patients considérés comme complexe, sur le critère ACCI, lors de l'initiation de la thérapie orale est le plus faible avec uniquement 62,1% des patients.

Tableau 5 : Patients pouvant être considérés complexes pour un seuil d'ACCI à 2

Nombre de patient (% du total) Score de Charlson	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie LLC	Cohorte pneumologie
<2	33 (37,9)	5 (10,9)	18 (18,4)
≥ 2	54 (62,1)	41 (89,1)	80 (81,6)
Total	87	46	98

4.7 Autres indicateurs de complexité

Les autres indicateurs de complexités ont été analysés dans les populations des trois cohortes. Ces indicateurs qui ont été observés sont la polymédication, le risque d'inobservance, une situation sociale ou psychologique à risque, la présence d'une addiction (à des stupéfiants, antalgiques opiacés ou à l'alcool) ainsi que la nécessité pour le patient d'avoir une prise à charge algologique renforcée. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 6** qui recense tous les indicateurs relevés chez tous les patients, ceux-ci pouvant présenter plusieurs critères de risques à la fois.

L'indicateur le plus fréquent, dans toutes les cohortes, est la polymédication. Le traitement en dermatologie associant pour la majorité des cas deux inhibiteurs de tyrosines kinases, les patients qui avaient 3 traitements de fonds ou plus se retrouvent en situation de polymédication lors de l'initiation de la thérapie anticancéreuse. Plus de la moitié des patients de cette cohorte (57,5%) affiche ce critère de complexité.

Le second critère le plus fréquent dans cette cohorte est le risque d'inobservance du fait du schéma complexe de prise des deux traitements associés avec 20 patients (23%) qui le présentent. Les patients des autres cohortes présentent moins ce risque avec uniquement 13 patients (13,3%) en pneumologie et 2 patients en hématologie (4,1%).

Les situations sociales ou psychologiques à risques ont aussi été retrouvées dans les cohortes, notamment en dermatologie où 17 patients à risque au niveau social ont été identifiés et 10 patients fragiles sont le plan psychologique. On retrouve aussi 10 patients avec des situations psychologiques à risque en pneumologie et ce critère n'est pas retrouvé en hématologie. Le critère social est aussi moins fréquemment retrouvé dans les cohortes de pneumologie et hématologie qu'en dermatologie.

Sur tous les patients des cohortes, uniquement 3 présentent des addictions pouvant compliquer la prise en charge du patient (1 en dermatologie et 2 en hématologie). Enfin le critère de prise en charge algologique renforcée ressort en pneumologie (14 patients) et dermatologie (7 patients) mais n'est pas présent en hématologie.

Tableau 6 : Indicateurs de complexité retrouvés pour l'ensemble des patients

	Cohorte dermatologie N=87	Cohorte hématologie N=46	Cohorte pneumologie N=98
Polymédication	50 (57.5)	22 (47.8)	46 (46.9)
Risque d'inobservance	20 (23)	2 (4.3)	13 (13.3)
Situation sociale à risque	17 (19.5)	2 (4.3)	7 (7.1)

Situation psychologique à risque	10 (11.5)	0 (0)	12 (12.2)
Addiction	1 (1.1)	2 (4.3)	0 (0)
Prise en charge algologique renforcée	7 (8)	0 (0)	14 (14.3)

Afin de définir exactement la population qui serait à risque et éligible à un parcours d'HDJ, il a ensuite été regardé la présence des critères de risques plus spécifiquement chez les patients ayant un ACCI inférieur à 2 (**Tableau 7A**) et donc pas considéré comme complexe sur ce critère. A partir de ces résultats, les nombres exacts de patient présentant au moins un critère de complexité et ceux n'en présentant pas ont été déterminés (**Tableau 7B**).

Tableau 7 : Indicateurs de complexité retrouvés (A) et nombre de patients ayant ces critères(B) chez les patients ayant un ACCI<2

(A)

	Cohorte dermatologie N=33	Cohorte hématologie N=5	Cohorte pneumologie N=18
Polymédication	14 (42.4)	1 (20)	10 (55.6)
Risque d'inobservance	6 (18.2)	1 (20)	3 (16.7)
Situation sociale à risque	11 (33.3)	1 (20)	2 (11.1)
Situation psychologique à risque	7 (21.2)	0 (0)	4 (22.2)
Addiction	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prise en charge algologique renforcée	4 (12.1)	0 (0)	1 (5.6)

(B)

	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
Aucun critère de complexité	12 (36,3)	4 (80)	7 (38,9)
≥1 critère de complexité	21 (63,7)	1 (20)	11 (61,1)
Total	33	5	18

Sur cette analyse des patients avec un ACCI<2, le premier critère de complexité retrouvé dans toutes les cohortes est la polymédication. En hématologie, les trois critères retrouvés sont une polymédication, un risque d'inobservance ainsi qu'une situation sociale à risque. Ces critères ont tous été retrouvés chez le même patient qui est donc le seul présentant une complexité chez les patients avec un score de Charlson ajusté à l'âge inférieur à 2. En dermatologie, près de la moitié des patients présentent une polymédication (12 patients soit 42,4%). 11 patients ont une situation à risque (33,3%) et 7 (21,2%) une situation psychologique à risque dans les patients de la cohorte dermatologie avec un ACCI<2. Ces chiffres sont relativement proches des valeurs obtenues sur la cohorte totale de dermatologie (respectivement 17 et 10) indiquant que plus des deux tiers des patients qui présentent ces critères ont un ACCI<2 et sont donc en situation de complexité même s'ils ne présentent pas de comorbidités.

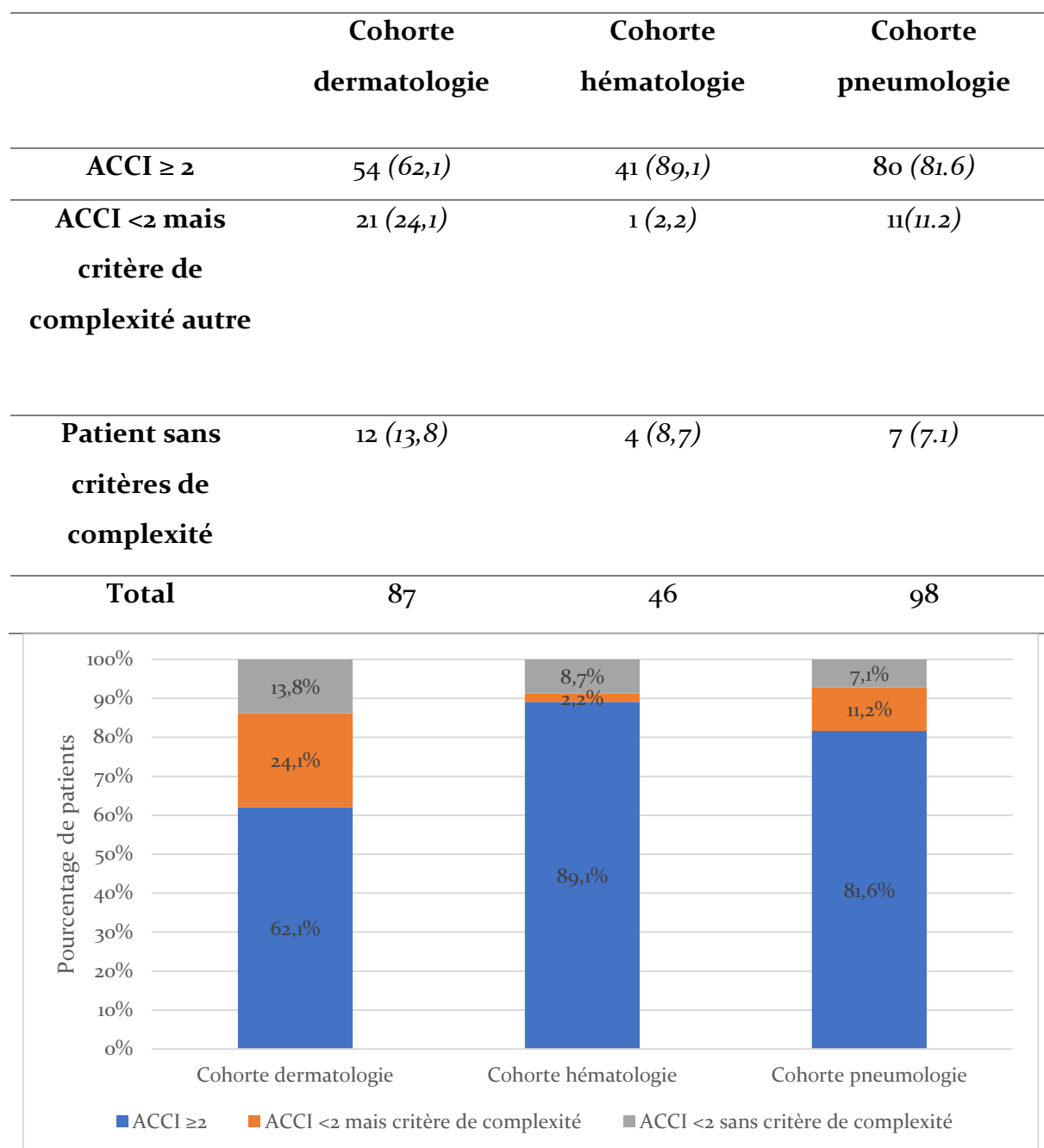
Après analyse de l'ensemble critères de risque pour les patients avec un ACCI <2, près des deux tiers des patients suivis en onco-dermatologie et onco-pneumologie présentent au moins un de ces critères.

4.8 Patients éligibles

Le nombre de patients ayant sur un score de Charlson ajusté à l'âge ≥ 2 a été ajouté au nombre de patients non éligibles sur ce critère mais présentant d'autres critères de

complexité pour obtenir le total de patients qui auraient pu être inclus dans un parcours d'HDJ (Figure 7).

Figure 7 : Nombre de patients considérés comme complexes ou non complexes



La cohorte de dermatologie présente 75 patients pouvant être considérés complexes soit 86,2% de la cohorte. C'est la proportion la plus faible de toutes les cohortes, le maximum étant en pneumologie avec 91 patients sur 98 soit 92,8% du total. En hématologie, on retrouve des valeurs proches avec 91,3% des patients qui aurait pu suivre un parcours d'HDJ.

4.9 Analyse d'interaction

Par la suite, nous avons voulu étudier si la pharmacie de l'IUCT avait déjà effectué des analyses d'interactions pharmacologiques sur les patients considérés complexes en suivant leur initiation de thérapie orale (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Nombre d'analyses d'interactions faite pour les patients complexes

	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
Analyse faite	61 (81,3)	28 (66,7)	61 (67)
Pas d'analyse retrouvée	14 (18,7)	14 (33,3)	30 (33)
Total	75	42	91

Pour la cohorte de dermatologie, une analyse d'interaction a été retrouvée pour 81% des patients (n=61). C'est le plus haut taux parmi les trois cohortes. Ensuite viennent la pneumologie avec 67% des patients pour lesquels une analyse a été faite et l'hématologie avec 66,7% des initiations.

Au total, dans chaque cohorte, les analyses ont trouvé au moins une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique dans plus de 60% des patients (**Tableau 9**). En pneumologie, 51 analyses ont détecté des interactions (83,6%). Un quart de celles-ci concernent l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton (n=13). Ces médicaments sont généralement instaurés lors d'une affection gastro-intestinale ou en prévention d'un ulcère gastrique mais ne sont que très rarement arrêtés. Les IPP se retrouvent utilisés sans réelle indication chez les patients et influent sur l'absorption des autres comédications orales, notamment anticancéreuses[147]. Les conseils les plus fréquemment donnés au prescripteur ou à l'équipe médicale suivant le patient ont été une adaptation du plan de prise (50,8%) ou un suivi des effets indésirables liés à la thérapie orale anticancéreuse ou aux comédications (75,4% des analyses). Dans les deux autres cohortes, la proportion des analyses pharmaceutiques ayant décelé une interaction est plus faible mais concerne tout de même 60 à 70% des analyses d'interactions médicamenteuses. Dans ces cohortes aussi, les recommandations faites

par le pharmacien sont surtout des adaptations de plan de prise et un suivi renforcé du patient.

Plus rarement des réévaluations ou modifications de comédications ont été prônées par la pharmacie notamment pneumologie (11,9% des ordonnances où ont été trouvées des interactions). Un suivi des dosages plasmatiques (STP) de la thérapie ciblée a aussi été proposé en dermatologie (n=1, 1.6%) et pneumologie (n=14, 23% des analyses faites).

Tableau 9 : Résultats des analyses d'interactions et conseil proposé par le pharmacien à l'équipe médicale

Résultat des analyses d'interactions (% du nombre d'analyses)	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
Aucune interaction	22 (36,1)	8 (28,6)	10 (16.4)
Interaction décelée	39 (63,9)	20 (71,4)	51 (83.6)
Adaptation du plan de prise	15 (24.6)	17 (60.7)	31 (50.8)
Surveillance des effets indésirables	29 (47.5)	6 (21.4)	46 (75.4)
Réévaluation d'une comédication préconisée	3 (3.3)	2 (7.1)	6 (9.8)
Suivi thérapeutique pharmacologique	1 (1.6)	0 (0)	14 (23)

4.10 Suivi du patient après initiation

La dernière étape de ce travail a été d'essayer de suivre l'évolution des patients à la suite de l'initiation des thérapies orales anticancéreuses dans le temps et de quantifier les arrêts de traitement en raison d'une toxicité médicamenteuse chez les patients avec un critère de complexité. Une différence a été faite entre les arrêts directement liés à une toxicité du traitement et un arrêt lié à une autre cause (progression de la maladie, passage en soins de confort uniquement, le décès du patient a aussi été comptabilisé dans cette catégorie si le patient était toujours sous traitement à ce moment-là).

Tableau 10 : Nombre de patients ayant arrêté précocement la chimiothérapie orale

Nombre de patients (% des patients complexes)	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
Pas d'arrêt	28 (37,3)	35 (83,3)	36 (39,5)
Arrêt de traitement pour toxicité	24 (32)	5 (11,9)	15 (16,5)
Arrêt de traitement pour une autre raison	23 (30,7)	2 (4,8)	40 (44)

En premier lieu, à la différence des autres cohortes, il y a très peu d'arrêts de traitements dans la cohorte hématologie (**Tableau 10**). Plus de 83% des patients étaient toujours sous leur thérapie orale à l'issu du recueil de données fait en 2022 alors que l'initiation était en 2021, soit une médiane de traitement de 382 jours au moment de la fin d'analyse des résultats. La première cause d'arrêt est liée à la toxicité médicamenteuse, les arrêts de traitement ont été causés par des effets indésirables cardiaques (n=2, fibrillation atriale), des cytopénies (n=2, anémie, thrombopénie) et des crampes invalidantes (n=1).

Dans les autres cohortes, la proportion de patient n'ayant pas arrêté le traitement près d'un an après l'initiation est inférieure à 50% avec un taux de 39.5% pour la cohorte pneumologie et 37.3% pour la cohorte dermatologie. En pneumologie, la principale cause d'arrêt est en lien avec une progression de la maladie avec 40 arrêts de traitements sur 55 (44%). En dermatologie, il y a une répartition proche entre le nombre de patients n'ayant pas fait d'arrêts, ceux ayant eu des toxicités limitant la prise de la thérapie et les patients qui ont interrompu le traitement pour d'autres raisons.

Dans les patients ayant fait des interruptions de traitements pour toxicité, nous avons ensuite recherché si les patients avaient fait l'objet d'une analyse d'interactions (**Tableau 11**). Dans les cohortes, il y a une majorité des patients qui ont eu une analyse d'interactions En dermatologie uniquement 3 patients ayant fait un arrêt de traitement

pour toxicité sur 24 (12,5%) n'ont pas eu d'analyses d'interactions par le pharmacien. On peut noter aussi qu'en pneumologie 40% des arrêts pour toxicité n'avaient pas fait l'objet d'analyses au préalable sans toutefois présumer que la cause de l'arrêt est liée à une interaction médicamenteuse.

Tableau 11 : Nombre d'analyses d'interactions faites chez les patients ayant fait un arrêt précoce de la thérapie orale anticancéreuse

	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
Analyse faite	21 (87,5)	4 (80)	9 (60)
Analyse non faite	3 (12,5)	1 (20)	6 (40)
Total	24	5	15

Pour les patients qui avaient bénéficiés d'une analyse, les résultats ainsi que les conseils du pharmacien au prescripteur ont été dénombrés et sont disponibles dans le **Tableau 12**.

Tableau 12 : Résultats des analyses d'interactions et conseil proposé par le pharmacien à l'équipe médicale chez les patients qui ont par la suite fait un arrêt de traitement pour toxicité

Résultat des analyses d'interactions (% du nombre d'analyses)	Cohorte dermatologie	Cohorte hématologie	Cohorte pneumologie
Aucune interaction	5 (23,8)	1 (25)	3 (33,3)
Interaction décelée	16 (76,2)	3 (75)	6 (66,7)
Adaptation du plan de prise	7 (33,3)	2 (50)	5 (55,6)
Surveillance des effets indésirables	12 (57,1)	1 (25)	6 (50)
Réévaluation d'une comédication préconisée	2 (9,5)	0 (0)	3 (25)

Suivi thérapeutique pharmacologique	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)
--	-------	-------	----------

En pneumologie, trois analyses faites n'avaient pas détecté d'interactions chez les patients qui ont par la suite fait des toxicités liées à la chimiothérapie orale. En revanche pour les autres cohortes, plus des trois quarts des patients ont eu des interactions qui avaient été signalées par le pharmacien. Il est à noter que 2 réévaluations de comédications ont été proposées en dermatologie et 3 en pneumologie. Des STP ont aussi été proposés dans cette cohorte pour 4 patients.

5 Figures supplémentaires

Figure 8 : Thérapies initiées par les patients des différentes cohortes

Thérapies initiées		Dermatologie	Hématologie	Pneumologie
Inhibiteurs de Braf / MEK	Dabrafenib / Trametinib	39		7
	Encorafenib / Binimétinib	22	-	0
	Cobimetinib	6		0
	Trametinib	1		0
Inhibiteurs de l'EGFR	Afatinib			6
	Erlotinib			1
	Gefitinib	-	-	1
	Osimertinib			37
	Mobocertinib			3
Inhibiteurs de ALK	Alectinib			4
	Brigatinib	-	-	7
	Lorlatinib			9
Inhibiteurs de RAS	Sotorasib	-	-	8
Inhibiteurs de RET	Pralsetinib	-	-	1
Inhibiteurs de Smo	Sonidegib	10		
	Vismodegib	8	-	-
Inhibiteurs de BTK	Acalabrutinib		17	
	Ibrutinib	-	26	-
	Zanubrutinib		3	
Inhibiteurs de mTOR	Everolimus	-	-	8

Inhibiteurs multikinases	Cabozantinib			1
	Crizotinib	-	-	3
	Sunitinib			1
Cytotoxique	Etoposide	1		0
	Capécitabine + témodal	0	-	1

Figure 9 : Caractéristiques des patients des cohortes

	Dermatologie	Hématologie	Pneumologie
Age médian lors de l'initiation de la thérapie orale	68	72.5	70
Métastatique	40 (46)	0 (0)	92 (93.9)
Présence de métastases cérébrales	23 (27)	0 (0)	29 (29.6)
ACCI <2	33 (37.9)	5 (10.9)	18 (18.4)
ACCI ≥2	54 (62.1)	41 (89.1)	80 (81.6)
Décès	16 (18.4)	1 (2.2)	19 (19.4)
Perdus de vue	13 (15)	3 (6.5)	16 (16.3)
Patients avec un ACCI ≥2			
Polymédication	36 (66.7)	21 (51.2)	36 (45)
Risque d'inobservance	14 (25.9)	1 (2.4)	10 (12.5)
Situation sociale à risque	6 (11.1)	1 (2.4)	5 (6.25)
Situation psychologique à risque	3 (5.56)	0 (0)	8 (10)
Addiction	1 (1.9)	2 (4.8)	0 (0)
Prise en charge algologique renforcée	3 (5.56)	0 (0)	13 (16.25)

Patients avec un ACCI <2			
Polymédication	14 (42.4)	1 (20)	10 (55.6)
Risque d'inobservance	6 (18.2)	1 (20)	3 (16.7)
Situation sociale à risque	11 (33.3)	1 (20)	2 (11.1)
Situation psychologique à risque	7 (21.2)	0 (0)	4 (22.2)
Addiction	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prise en charge algologique renforcée	4 (12.1)	0 (0)	1 (5.6)

6 Discussion

L'objectif de ce travail était d'identifier des critères de risques ou complexité chez les patients initiant une thérapie orale anti-cancéreuse dans le but de créer un outil d'aide à la décision médicale concernant le parcours du patient. Cet outil, qui se doit d'être facile et rapide d'utilisation pour s'assurer d'une utilisation systématique lors de la consultation d'annonce, permettrait de flécher les patients complexes vers un parcours d'HDJ, tandis que les patients sans critères de complexité suivraient le parcours classique d'initiation de thérapie orale.

La complexité est définie dans l'instruction du 10 septembre 2020 de la DGOS par un contexte patient particulier, lié à la fragilité intrinsèque du patient et à son terrain à risque, nécessitant une prise en charge renforcée de la part des professionnels de santé. Dans la suite de l'instruction quelques exemples de contexte patient pouvant justifier d'un parcours d'HDJ sont donnés tels que l'âge, les pathologies psychiatriques, une précarité sociale ou des difficultés de coopération.

Nous avons donc repris ces critères pour vérifier dans les cohortes de patients d'onco-hématologie de 2020 et 2021 d'une part, la proportion de patients vérifiant notre choix de critères et leur cohérence avec la prise en charge en parcours d'hospitalisation de jour et d'autres part une estimation du nombre de patients pouvant intégrer un parcours d'HDJ en supposant que les cohortes de 2021 soient représentatives des populations des années à venir. L'instruction de la DGOS mentionne qu'un terrain à risque du patient peut justifier un contexte patient particulier. Il est intuitivement accepté que le cancer est un des terrains les plus à risque existant, cependant dans un but de discrimination fine des patients réellement complexes au sein de cette population, ce critère n'a pas été pris en compte dans la justification d'une complexité du patient pour notre étude.

Plus d'une vingtaine de score de comorbidité existent[120], certains développés uniquement pour la cancérologie. Le score de Charlson est un des plus fréquemment utilisés et permet d'identifier des patients à risques, au niveau de leurs comorbidités, en seulement 19 critères pondérés. Une des critiques qui peut être faite à ce score est qu'il a été établi dans les années 1980 et que la pondération des différentes comorbidités se base sur des observations de mortalité à cette époque-là. L'évolution de la médecine et

de la prise en charge globale des patients ayant évolué sur les quarante dernières années, la pondération ou liste des comorbidités peut se retrouver faussée par rapport à la réalité clinique de nos jours. Parmi les autres scores existants, il y a le score de Elixhauser ou le Chronic Disease Score (CDS). L'inconvénient de ces scores par rapport à celui de Charlson repose dans la facilité et rapidité d'utilisation. En effet, le score d'Elixhauser repose sur 30 critères pondérés, cela nécessitant plus de temps au clinicien de définir si le patient est à risque ou non. Le CDS se calcule à partir des comédications prises par le patient. Pour un pharmacien, cela représente un score intéressant et justifiant pleinement de sa participation, cependant en réalité clinique le prescripteur n'a pas l'exhaustivité des comédications prises par le patient lorsqu'il fait la consultation d'initiation de thérapie orale. Cela peut être dû à une méconnaissance du patient ou à des oublis et peut limiter l'évaluation par le médecin de risque liée aux comorbidités, une conciliation médicamenteuse étant nécessaire pour avoir l'intégralité des traitements du patient. Le CDS semble donc difficilement utilisable pour un outil voué à rapidement définir la complexité d'un patient.

L'âge étant un critère de contexte patient particulier, nous avons choisi d'utiliser le score de Charlson ajusté à l'âge, celui-ci intégrant l'âge du patient dans le calcul du score. Nous avons choisi un ACCI seuil de 2 pour discriminer les patients complexes des non complexes en raison de précédents travaux réalisés au CHU de Toulouse pour définir des critères de fragilité chez des patients en gériatrie où le score de 2 avait été utilisé comme seuil avec le score de Charlson (non ajusté à l'âge). Le seuil de 2 permet aussi d'identifier un patient âgé selon les critères de l'OMS qui qualifie une personne âgée comme ayant 60 ans ou plus. Un choix de seuil plus bas n'aurait pas permis de faire une réelle discrimination entre les patients réellement à risques et ceux ne l'étant pas tandis qu'un seuil plus élevé aurait sans doute qualifié des patients jeunes réellement complexes de par une poly-comorbidité comme non complexes.

Le recueil de données a permis d'identifier des profils de patients différents selon les cohortes. La cohorte de dermatologie est très hétérogène, elle comporte la plus grande proportion de patients de moins de 60 ans, avec notamment des patients très jeunes de moins de 30 ans (mais ne rentrant pas dans la catégorie des Adolescents – Jeunes adultes, soit entre 15 et 25 ans). Cela est en concordance avec les données nationales indiquant

que le mélanome est le cancer le plus fréquent chez l'adulte jeune[148]. Cela s'explique par le fait que le mélanome est le cancer ayant la plus forte incidence chez les adultes de moins de 50 ans en France actuellement[148]. On retrouve aussi des patients très âgés avec des patients de plus de 90 ans (2 patients atteints de mélanome et 2 atteints de carcinome basocellulaire). La population française étant vieillissante grâce à une amélioration de l'espérance de vie, les personnes âgées décèdent moins de pathologies cardio-vasculaires ou infectieuse et on observe donc une augmentation de l'incidence des cancers lors du vieillissement et le diagnostic de nouveaux cas dans des populations très âgées. Selon l'INCA, 11% de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués le sont chez des personnes de plus de 85 ans en France. Les cohortes de pneumologie et hématologie semblent plus proches avec une majorité des patients entre 60 et 80 ans, la proportion de patients hors de ces âges étant faible. Ces données sont aussi en accord avec les données nationales où l'âge moyen de découverte d'un adénocarcinome bronchique est de 66 ans[148] tandis que celui de la LLC est de 72 ans[149], [150].

L'ACCI prenant en compte l'âge, il y a un fort taux de scores supérieur à 2 dans les cohortes les plus âgées où près de 80 à 90 % des patients seraient considérés comme complexes uniquement par ce critère en hématologie et pneumologie. En dermatologie, 33 patients ont un ACCI inférieur à 2. Ce nombre est très proche des 35 patients des moins de 60 ans, les patients jeunes n'ayant que peu de comorbidités et donc moins de risque de fragilité sont discriminés par notre seuil de l'ACCI.

L'utilisation des autres critères de complexité (fragilité sociale, fragilité psychologique, risque d'inobservance) permet d'identifier les patients n'ayant pas de fragilité liée à leur âge ou comorbidités. Ceux-ci peuvent comporter certains biais dans leur étude. En effet, notre analyse repose sur un recueil de données fait sur les dossiers informatiques des patients, ceux-ci étant complétés par les médecins, infirmiers et autres personnels participant à la prise en charge du patient. Notre recueil repose majoritairement sur des situations que l'équipe soignante a jugé suffisamment importants pour être notifié dans le dossier patient plutôt que sur des réelles évaluations psychologiques, cognitives ou de fragilité sociale (ces évaluations n'étant pas fréquemment retrouvées dans les dossier patients). Ces critères sont donc subjectifs et peuvent parfois indiquer à tort une complexité du patient alors qu'elle n'existe pas réellement. Également, certains patients

qui sont réellement complexes ont pu ne pas être identifiés de par un manque d'information de ces fragilités dans le dossier patient.

La définition de polymédication diffère selon les études et peut aller de 5 à 10 traitements pris simultanément. En raison d'une marge thérapeutique étroite des chimiothérapies, qui ont un grand profil d'interactions pharmacocinétiques dans le cas des inhibiteurs de tyrosines kinases, nous avons choisi la valeur de 5 comédications orales prises en traitement de fond des comorbidités. C'est aussi en raison d'un profil d'interaction très faible du témozolomide que celui-ci n'a pas été pris en compte dans ce travail. Les interactions étant peu fréquentes, l'apport d'un pharmacien sur le versant analyse d'interaction pour un patient pris en charge pour cette thérapeutique n'a pas été jugée comme relevante par l'équipe de la PUI de l'Oncopole. Le principal risque de non-observance réside dans le schéma de prise complexe. La prise en charge étant réalisée par au moins deux intervenants distincts qui reprennent le schéma d'administration avec le patient (médecin et l'IDE), un étiquetage indiquant le nombre de prises avec les jours de prises est étiqueté sur le conditionnement pour insister sur le schéma de prise et éviter tout surdosage.

La polymédication est retrouvée dans près de 50% des patients des cohortes. La majorité des patients de nos cohortes étant relativement âgés (>60 ans), les taux observés de polymédication sont proches de ceux observés dans la littérature[125], [126]. Bien que l'impact de la polymédication sur la réponse aux thérapies orales anticancéreuses reste à éclaircir[132], [133], nous avons considéré ce critère comme pouvant fragiliser le patient, bien qu'elle soit associée à une meilleure observance dans l'étude ADAGIO[95].

Le recours à l'algologie n'est pas retrouvé dans la cohorte d'hématologie. Cela peut s'expliquer par la nature du cancer qui atteint les patients, les douleurs invalidantes n'étant pas un signe clinique fréquent des LLC alors que dans les tumeurs solides, la compression d'un organe par la tumeur primaire ou par ses métastases peut générer des douleurs, tout comme la présence de lésions secondaires osseuses[151]. Le cancer du poumon est d'ailleurs l'un de cancer où les métastases osseuses sont le plus fréquemment retrouvées.

La fragilité sociale est peu retrouvée dans les cohortes d'hématologie et de pneumologie par rapport à la dermatologie. Cela est peut-être dû par le fait que ces fragilités sont moins systématiquement recherchées chez ces patients ou qu'elles sont moins notifiées dans les dossiers patients, et donc n'a pas pu être mise en évidence dans notre recueil. Une étude réalisée en France met clairement en évidence l'importance de l'environnement social sur la survie des patients atteints de cancer[134]. Cette étude a été réalisée en utilisant le score EDI (European Deprivation Index) qui se calcule à partir de critères évaluant l'environnement social et économique. Cependant, rétrospectivement, recueillir toutes ces données personnelles nous a été impossible. Des cartes de la France, officielles, ont été réalisées en attribuant un score EDI à des sous-localisation géographique, selon la situation sociale du lieu et l'accès à des besoins de première nécessité. En utilisant l'adresse des patients, il est possible d'obtenir une estimation grossière du score EDI du patient et donc de sa fragilité sociale mais ce travail aurait nécessité l'utilisation de données personnelles des patients ainsi qu'un temps plus conséquent pour l'analyse. Nous avons donc uniquement utilisé les informations notées dans les dossiers patients.

Plusieurs études ont mis en évidence l'importance de l'observance au traitement en cancérologie pour améliorer la survie des patients[101], [152], [153]. Celle-ci est influencée par de nombreux facteurs liés au patient ou non, comme le mentionne l'OMS[80]. Le but des équipes médicales, lors de la prise en charge du patient est de s'assurer d'une observance optimale du patient. Pour cela, la gestion des effets indésirables est indispensable afin d'éviter des arrêts liés à une trop forte toxicité du traitement. Cette toxicité peut être intrinsèque à la thérapie ou accentuée par des interactions médicamenteuses.

La majorité des patients initiant une thérapie orale anticancéreuse ont pu avoir une analyse d'interaction réalisée par la PUI bien que cette activité de routine soit peu valorisée actuellement ; l'objectif d'optimisation de la prise en charge des patients est donc effectif. Cela est important par rapport au parcours d'HDJ envisagé suite à l'instruction frontière et à l'expérimentation article 51 Thérapie Orales, qui nécessiteront une analyse d'interaction pour toutes les initiations de thérapie orales. L'organisation actuelle de la PUI fait que les analyses d'interactions sont faites lorsque l'IDE thérapie

orale communique à la PUI l'initiation d'une thérapie par un patient. Ainsi si le service juge que le patient n'a pas besoin d'analyse d'interaction (car il ne prend pas de comédication par exemple) ou n'a pas contacté la pharmacie (oubli ou absence des IDE thérapie orale notamment), l'analyse n'a pas pu être faite par la PUI.

Nous retrouvons un très fort taux d'interactions décelées dans les analyses pharmaceutiques, dans toutes les cohortes. Les inhibiteurs de tyrosines kinases étant fréquemment métabolisés par les cytochromes hépatiques[147], ils sont à risque d'interaction pharmacocinétique avec les comédications des patients et peuvent expliquer ce résultat retrouvé. De plus, les interactions sur les transporteurs et l'influence de l'acidité gastrique sur l'absorption du traitement, modifiée par la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton qui est fréquente, influent sur les concentrations plasmatiques du médicament et donc son efficacité et ses risques d'effets indésirables[7]. Des adaptations des plans de prises sont alors nécessaires et proposées par la PUI. C'est d'ailleurs une des premières recommandations faites à la suite des analyses pharmaceutiques dans nos cohortes avec le suivi des effets indésirables. Lorsque l'interaction était inévitable, un suivi thérapeutique a été recommandé, cependant nous n'avons pas pu retrouver dans les dossier patient les résultats de ceux-ci ou s'ils avaient été effectués.

Le nombre d'arrêt lié à une toxicité médicamenteuse a aussi été quantifié. Sans détail sur la conduite tenue par le service suite à l'analyse d'interaction de la PUI de l'oncopole, il est difficile d'estimer l'imputabilité des interactions médicamenteuses dans ces arrêts et de déterminer s'ils étaient évitables. L'intégration du pharmacien dans les interventions multipartites dans le parcours d'HDJ permettra de mieux recueillir les décisions médicales et de s'assurer de l'absence d'interaction médicamenteuse relevante dans le traitement du patient.

Dans la cohorte d'hématologie, la première cause d'arrêt de traitement est la toxicité liée au traitement et concerne 11.9% des patients. Cela est légèrement plus que ce qui est décrit dans la littérature. Dans l'étude clinique évaluant l'intérêt de l'ibrutinib en 1^{ère} ligne de traitement dans la LLC, 9% des patients avaient arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables après un an de traitement[154] tandis qu'une publication étudiant les résultats de 3 essais de phase 3 avec l'ibrutinib retrouve que la progression de la

maladie est la première cause d'arrêt de traitement[155]. L'acalabrutinib a un profil de tolérance amélioré par rapport à l'ibrutinib et seulement 6% des patients dans une étude clinique de phase 1/2 ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables sur une période de 5 ans[156]. Cependant, ces essais cliniques ont été faits sur des populations d'études plus restrictives que les patients en vie réelle et moins à risque. Ainsi, en hématologie notre cohorte est plus âgée et présente un plus fort taux de comédications que les populations d'études, pouvant expliquer ces différences. Dans notre cohorte, les toxicités ayant entraîné des arrêts de traitements sont des effets indésirables cardiaque, cytopénies et crampes. Une étude sur la sécurité à long terme de l'ibrutinib[155] retrouve que la toxicité cardiaque est la première cause d'arrêt de traitement et concernerait 5% des patients, tandis que les autres causes d'arrêts sont les infections (suite à une leucopénie) et les éruptions cutanées. Pour les autres cohortes, il est plus compliqué de comparer le nombre d'arrêt pour effets indésirables à la littérature, au vu du nombre important de thérapies différentes utilisées. A titre d'exemple, en pneumologie, seulement 3% des patients ont arrêté le lorlatinib lors d'essais cliniques[31], et 13% l'osimertinib[16]. En pneumologie, tous les patients qui ont présenté des toxicités nécessitant un arrêt de traitement étaient éligibles au parcours d'HDJ. Sur les 7 patients qui n'étaient pas considérés comme complexes, seul un n'était plus sous sa thérapie orale anticancéreuse à la date d'arrêt d'analyse de la cohorte, en raison d'une progression (Deux réponses métaboliques complètes et quatre en stabilité).

A plus long terme, il serait intéressant d'évaluer l'impact des interventions pluripartites auprès des patients les plus fragiles sur l'observance médicamenteuse mais également le nombre d'arrêt de traitement liés à une toxicité médicamenteuse comparé à ce recueil de données. La littérature rapportait déjà un bénéfice pour le patient de l'intégration d'un pharmacien dans le parcours de soin[113], on peut s'attendre à retrouver des résultats similaires, ce qui justifierai pleinement leur intégration dans le parcours d'HDJ.

D'un point de vue économique, la participation de pharmacien dans le parcours d'HDJ est aussi une source potentielle de financement de la pharmacie. Pour effectuer cette activité, un équilibre doit être trouvé entre le financement possible en regard de cette

activité (des premières études estiment un temps pharmacien de 1,2h par patient[157]) et au maintien des autres missions pharmaceutiques.

Au final, par ce travail, nous avons pu mettre en place un outil permettant de rapidement identifier les patients complexes en onco-hématologie afin de les orienter vers un parcours d'HDJ. Sur nos cohortes d'études, en évaluant plusieurs critères tels que les comorbidités, la polymédication ou la fragilité psycho-sociale, plus de 85% des patients seraient éligibles à ce nouveau parcours qui permettrait de renforcer leur prise en charge en vue de garantir une observance optimale au traitement et limiter les arrêts précoces des thérapies.

L'utilisation en routine de cet outil permettra de vérifier si les critères identifiés sont réellement pertinents et si les cohortes d'études étaient représentatives des patients qui bénéficieront du parcours en HDJ.

7 Conclusion

Avec la publication de l'instruction frontière 2020 et l'encouragement des ARS/OMEDITS à orienter les activités de pharmacie clinique sur le schéma des hospitalisations de jours via les engagements CAQES, le parcours du patient sous thérapie anticancéreuse orale a été retravaillé afin de définir les patients fragiles nécessitant une prise en charge pluri-professionnelle coordonnée dans le cadre d'hospitalisation de jour.

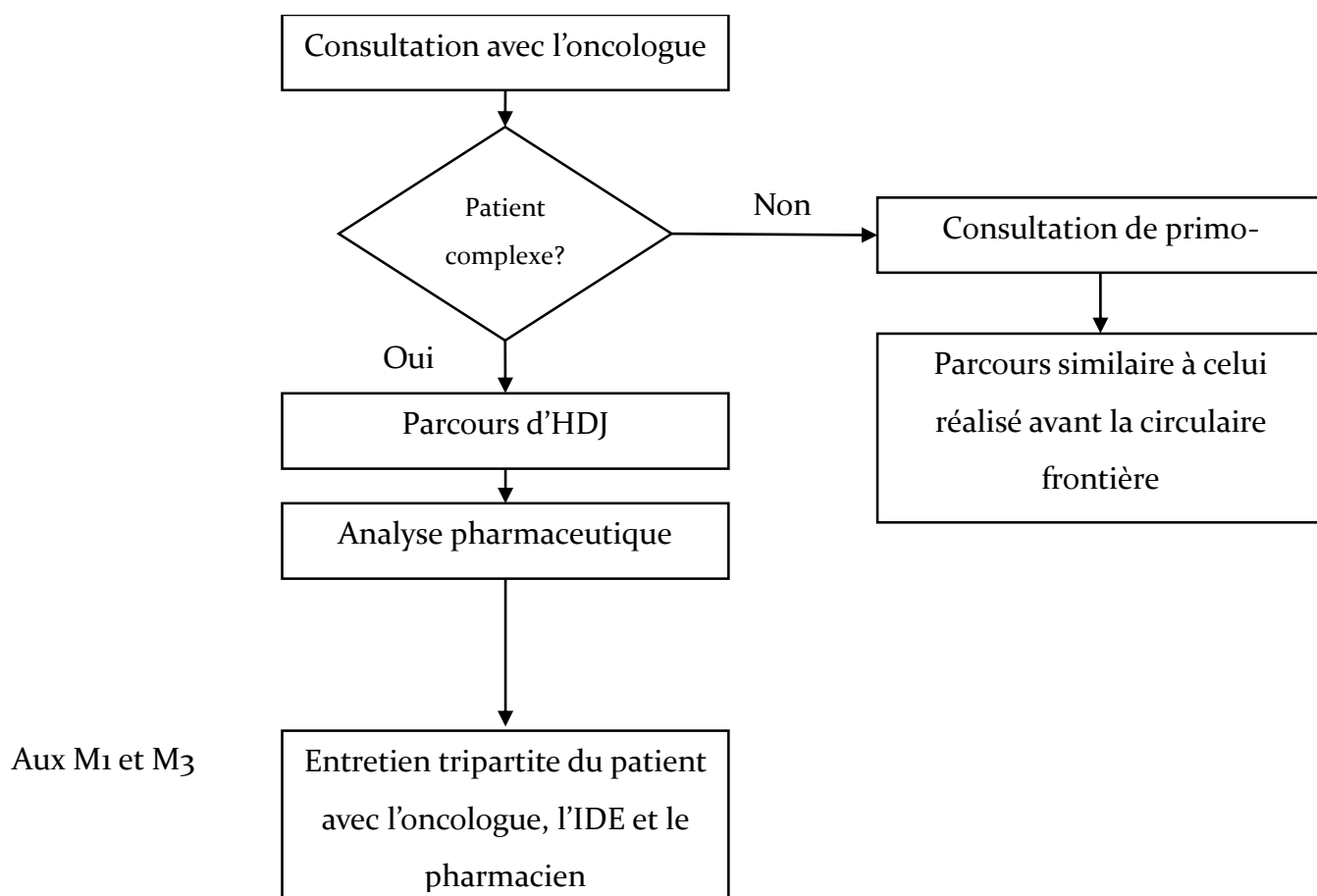
Dans cette révision du parcours, lors de la consultation d'annonce, l'oncologue va déceler via les critères définis dans ce travail, si le patient présente une complexité nécessitant la mise en œuvre d'un parcours d'HDJ ou, dans le cas contraire, si une simple consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale suffit, avec poursuite de la prise en charge sur le versant ambulatoire (consultation avec les pharmaciens d'officines, article 51 Thérapie orales) Pour cela, une base Access a été conçue pour pouvoir renseigner facilement les critères de complexité d'un patient, en attendant que le recueil puisse être directement saisi dans les dossiers patients informatisés des deux établissements pour lesquels la PUI assure l'activité de pharmacie clinique oncologique.

Ainsi, si un patient est considéré complexe, il rentre dans le parcours HDJ et sera donc vu dans le cadre d'entretiens pluripartites suivant un schéma type Mo +/- M1 +/- M3 ou M1/M3/M6 selon les spécialités médicales. Ces entretiens pluripartites se déroulent au sein des structures d'HDJ de spécialité. Le pharmacien et l'IDE de thérapie orale vont effectuer l'entretien patient en amont de la consultation oncologique afin de reprendre la gestion des effets indésirables, d'optimiser la tolérance et l'observance au traitement si besoin. Ces entretiens sont ensuite tracés dans le dossier du patient, dans un document unique rédigé par le médecin, de façon concordante avec les modalités décrites dans la circulaire frontière.

Cette démarche a été déployée de façon progressive sur deux sites du CHU de Toulouse, à savoir : depuis le 01/01/2023 en oncologie digestive et onco-pneumologie depuis le 01/06/2023. Elle devrait concerner l'hématologie sur le dernier trimestre 2023. La suite de ce projet consistera à évaluer pour les parcours mis en place les financements

dégagés par cette nouvelle activité et la réelle possibilité de financement de cette activité de pharmacie clinique comme suggéré par nos tutelles.

Figure 6 : Représentation schématique de l'organisation qui sera effectuée à l'Oncopole de Toulouse lors d'une initiation de thérapie orale anticancéreuse



8 Bibliographie

- [1] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « The Hallmarks of Cancer », *Cell*, vol. 100, n° 1, p. 57- 70, janv. 2000, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
- [2] « Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref: ETKAFR19 ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019> (consulté le 5 septembre 2023).
- [3] D. Eek *et al.*, « Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature », *Patient Prefer. Adherence*, vol. 10, p. 1609- 1621, août 2016, doi: 10.2147/PPA.S106629.
- [4] S. Schott *et al.*, « Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients - a survey study », *BMC Cancer*, vol. 11, p. 129, avr. 2011, doi: 10.1186/1471-2407-11-129.
- [5] R. Lasala et F. Santoleri, « Association between adherence to oral therapies in cancer patients and clinical outcome: A systematic review of the literature », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 88, n° 5, p. 1999- 2018, 2022, doi: 10.1111/bcp.15147.
- [6] Z. Vinarov *et al.*, « Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 162, p. 105812, juill. 2021, doi: 10.1016/j.ejps.2021.105812.
- [7] S. Buti *et al.*, « The impact of proton-pump inhibitors administered with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma », *Anticancer. Drugs*, vol. 34, n° 1, p. 178- 186, janv. 2023, doi: 10.1097/CAD.0000000000001356.
- [8] W. D. Joo, I. Visintin, et G. Mor, « Targeted cancer therapy – Are the days of systemic chemotherapy numbered? », *Maturitas*, vol. 76, n° 4, p. 308- 314, déc. 2013, doi: 10.1016/j.maturitas.2013.09.008.
- [9] Z. Du et C. M. Lovly, « Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer », *Mol. Cancer*, vol. 17, p. 58, févr. 2018, doi: 10.1186/s12943-018-0782-4.
- [10] R. Rosell *et al.*, « Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 10, p. 958- 967, sept. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0904554.
- [11] Y. Yatabe *et al.*, « EGFR Mutation Testing Practices within the Asia Pacific Region », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 10, n° 3, p. 438- 445, mars 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000422.
- [12] W. Pao *et al.*, « EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, n° 36, p. 13306- 13311, sept. 2004, doi: 10.1073/pnas.0405220101.
- [13] M. Maemondo *et al.*, « Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 25, p. 2380- 2388, juin 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
- [14] D. Westover, J. Zugazagoitia, B. C. Cho, C. M. Lovly, et L. Paz-Ares, « Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors », *Ann. Oncol.*, vol. 29, n° Suppl 1, p. 110- 119, janv. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdx703.
- [15] H. A. Yu *et al.*, « Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers », *Clin.*

- Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 19, n° 8, p. 2240- 2247, avr. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- [16] J.-C. Soria *et al.*, « Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 2, p. 113- 125, janv. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [17] T. Kosaka *et al.*, « Response heterogeneity of EGFR and HER2 exon 20 insertions to covalent EGFR and HER2 inhibitors », *Cancer Res.*, vol. 77, n° 10, p. 2712- 2721, mai 2017, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3404.
- [18] B. van Veggel *et al.*, « Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer », *Lung Cancer*, vol. 141, p. 9- 13, mars 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.013.
- [19] A. Arnold *et al.*, « Clinical Utility of Mobocertinib in the Treatment of NSCLC – Patient Selection and Reported Outcomes », *OncoTargets Ther.*, vol. 16, p. 559- 569, juill. 2023, doi: 10.2147/OTT.S374489.
- [20] I. S. Babina *et al.*, « Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 17, n° 5, Art. n° 5, mai 2017, doi: 10.1038/nrc.2017.8.
- [21] L. Goyal, S. Kongpetch, V. E. Crolley, *et al.*, « Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 95, avr. 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102170.
- [22] G. K. Abou-Alfa *et al.*, « Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 21, n° 5, p. 671- 684, mai 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
- [23] « Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma | Science ». https://www.science.org/doi/10.1126/science.8122112?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed (consulté le 12 août 2023).
- [24] X. Du, Y. Shao, H. Qin, Y. Tai, *et al.*, « ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) », *Thorac. Cancer*, vol. 9, n° 4, p. 423- 430, avr. 2018, doi: 10.1111/1759-7714.12613.
- [25] B. J. Solomon *et al.*, « First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 23, p. 2167- 2177, déc. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
- [26] Y. P. Mossé *et al.*, « Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 6, p. 472- 480, mai 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.
- [27] R. Camidge *et al.*, « Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial », *Ann. Oncol.*, vol. 30, p. ix195- ix196, nov. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz446.
- [28] S. Peters *et al.*, « Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 9, p. 829- 838, août 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- [29] J. F. Gainor *et al.*, « Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer », *Cancer Discov.*, vol. 6, n° 10, p. 1118- 1133, oct. 2016, doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596.

- [30] A. T. Shaw *et al.*, « Lorlatinib in ALK- or ROS1-rearranged non-small cell lung cancer: an international, multicenter, open-label phase 1 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 18, n° 12, p. 1590- 1599, déc. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
- [31] B. J. Solomon *et al.*, « Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 19, n° 12, p. 1654- 1667, déc. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
- [32] A. T. Regua, M. Najjar, et H.-W. Lo, « RET signaling pathway and RET inhibitors in human cancer », *Front. Oncol.*, vol. 12, p. 932353, juill. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.932353.
- [33] « RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research ». <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/8/1988/123217/RET-Aberrations-in-Diverse-Cancers-Next-Generation> (consulté le 8 août 2023).
- [34] Y.-J. Guo, W.-W. Pan, S.-B. Liu, Z.-F. Shen, Y. Xu, et L.-L. Hu, « ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis », *Exp. Ther. Med.*, vol. 19, n° 3, p. 1997- 2007, mars 2020, doi: 10.3892/etm.2020.8454.
- [35] W. Zhang et H. T. Liu, « MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells », *Cell Res.*, vol. 12, n° 1, Art. n° 1, mars 2002, doi: 10.1038/sj.cr.7290105.
- [36] D. K. Simanshu, D. V. Nissley, et F. McCormick, « RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease », *Cell*, vol. 170, n° 1, p. 17- 33, juin 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009.
- [37] L. Santarpia, S. L. Lippman, et A. K. El-Naggar, « Targeting the Mitogen-Activated Protein Kinase RAS-RAF Signaling Pathway in Cancer Therapy », *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 16, n° 1, p. 103- 119, janv. 2012, doi: 10.1517/14728222.2011.645805.
- [38] I. A. Prior, P. D. Lewis, et C. Mattos, « A comprehensive survey of Ras mutations in cancer », *Cancer Res.*, vol. 72, n° 10, p. 2457- 2467, mai 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2612.
- [39] J. Luo, « KRAS mutation in Pancreatic Cancer », *Semin. Oncol.*, vol. 48, n° 1, p. 10- 18, févr. 2021, doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.02.003.
- [40] L. Huang, Z. Guo, F. Wang, et L. Fu, « KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer », *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 6, p. 386, nov. 2021, doi: 10.1038/s41392-021-00780-4.
- [41] M. Del Re *et al.*, « Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC », *Oncotarget*, vol. 9, n° 5, p. 6630- 6643, déc. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.23553.
- [42] A. J. de Langen *et al.*, « Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial », *The Lancet*, vol. 401, n° 10378, p. 733- 746, mars 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
- [43] F. Skoulidis *et al.*, « Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 25, p. 2371- 2381, juin 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2103695.
- [44] P. A. Jänne *et al.*, « Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, n° 2, p. 120- 131, juill. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2204619.

- [45] « Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212419> (consulté le 15 août 2023).
- [46] H. Davies *et al.*, « Mutations of the BRAF gene in human cancer », *Nature*, vol. 417, n° 6892, Art. n° 6892, juin 2002, doi: 10.1038/nature00766.
- [47] A. Zaman, W. Wu, et T. G. Bivona, « Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future », *Cancers*, vol. 11, n° 8, Art. n° 8, août 2019, doi: 10.3390/cancers11081197.
- [48] A. Marchetti *et al.*, « Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations », *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, n° 26, p. 3574- 3579, sept. 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
- [49] P. B. Chapman *et al.*, « Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 26, p. 2507- 2516, juin 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1103782.
- [50] A. Hauschild *et al.*, « Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 380, n° 9839, p. 358- 365, juill. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- [51] P. A. Ascierto *et al.*, « Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 9, p. 1248- 1260, sept. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
- [52] S. Kopetz *et al.*, « Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, n° 17, p. 1632- 1643, oct. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
- [53] H. Pópulo, J. M. Lopes, et P. Soares, « The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 13, n° 2, p. 1886- 1918, févr. 2012, doi: 10.3390/ijms13021886.
- [54] N. V. Popova et M. Jücker, « The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 4, p. 1743, févr. 2021, doi: 10.3390/ijms22041743.
- [55] R. J. Motzer *et al.*, « Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma », *Cancer*, vol. 116, n° 18, p. 4256- 4265, 2010, doi: 10.1002/cncr.25219.
- [56] C. Hy, G. Ab, et B. Rm, « Everolimus in the treatment of renal cell carcinoma and neuroendocrine tumors », *Adv. Ther.*, vol. 27, n° 8, août 2010, doi: 10.1007/s12325-010-0045-2.
- [57] S. Pal Singh, F. Dammeijer, et R. W. Hendriks, « Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies », *Mol. Cancer*, vol. 17, p. 57, févr. 2018, doi: 10.1186/s12943-018-0779-z.
- [58] J. C. Byrd *et al.*, « Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 3, p. 213- 223, juill. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- [59] S. O'Brien *et al.*, « Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience », *Blood*, vol. 131, n° 17, p. 1910- 1919, avr. 2018, doi: 10.1182/blood-2017-10-810044.
- [60] M. L. Wang *et al.*, « Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 6, p. 507- 516, août 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1306220.

- [61] S. P. Treon *et al.*, « Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 15, p. 1430- 1440, avr. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501548.
- [62] I. E. Ahn *et al.*, « Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL », *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 687458, juin 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.687458.
- [63] J. P. Sharman *et al.*, « Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10232, p. 1278- 1291, avr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
- [64] C. S. Tam *et al.*, « Zanubrutinib (BGB-311) plus obinutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma », *Blood Adv.*, vol. 4, n° 19, p. 4802- 4811, oct. 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020002183.
- [65] X. Hu, J. Li, M. Fu, X. Zhao, *et al.*, « The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic », *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 6, p. 402, nov. 2021, doi: 10.1038/s41392-021-00791-1.
- [66] E. J. Baxter *et al.*, « Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 365, n° 9464, p. 1054- 1061, mars 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
- [67] S. Verstovsek *et al.*, « A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 9, p. 799- 807, mars 2012, doi: 10.1056/NEJMoa110557.
- [68] A. M. Vannucchi *et al.*, « Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 5, p. 426- 435, janv. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1409002.
- [69] C. Pellegrini, M. G. Maturo, L. Di Nardo, V. Ciciarelli, C. Gutiérrez García-Rodrigo, *et al.*, « Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, n° 11, p. 2485, nov. 2017, doi: 10.3390/ijms18112485.
- [70] A. M. Skoda, D. Simovic, V. Karin, V. Kardum, S. Vranic, *et al.*, « The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review », *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, vol. 18, n° 1, p. 8- 20, févr. 2018, doi: 10.17305/bjbms.2018.2756.
- [71] A. Sekulic *et al.*, « Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study », *BMC Cancer*, vol. 17, p. 332, mai 2017, doi: 10.1186/s12885-017-3286-5.
- [72] M. R. Migden *et al.*, « Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 6, p. 716- 728, juin 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2.
- [73] D. G. Bailey, J. Malcolm, O. Arnold, *et al.*, « Grapefruit juice-drug interactions », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, n° 2, p. 101- 110, août 1998, doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00764.x.
- [74] S. Nicolussi, J. Drewe, V. Butterweck, *et al.*, « Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 177, n° 6, p. 1212- 1226, mars 2020, doi: 10.1111/bph.14936.

- [75] R. W. F. van Leeuwen *et al.*, « Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs », *Br. J. Cancer*, vol. 108, n° 5, Art. n° 5, mars 2013, doi: 10.1038/bjc.2013.48.
- [76] R. P. Riechelmann, F. Moreira, Ö. Smaletz, et E. D. Saad, « Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 56, n° 3, p. 286- 290, sept. 2005, doi: 10.1007/s00280-004-0998-4.
- [77] R. W. F. van Leeuwen, T. van Gelder, R. H. J. Mathijssen, et F. G. A. Jansman, « Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 8, p. e315- e326, juill. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70579-5.
- [78] A. Thomas-Schoemann *et al.*, « Drug interactions with solid tumour-targeted therapies », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 89, n° 1, p. 179- 196, janv. 2014, doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.007.
- [79] J. Shao, J. S. Markowitz, D. Bei, et G. An, « Enzyme-Transporter-Mediated Drug Interactions with Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors », *J. Pharm. Sci.*, vol. 103, n° 12, p. 3810- 3833, déc. 2014, doi: 10.1002/jps.24113.
- [80] World Health Organization, « Adherence to long-term therapies : evidence for action », World Health Organization, 2003. Consulté le: 28 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
- [81] D. L. Sackett, R. B. Haynes, E. S. Gibson, D. W. Taylor, R. S. Roberts, et A. L. Johnson, « Patient compliance with antihypertensive regimens », *Patient Couns. Health Educ.*, vol. 1, n° 1, p. 18- 21, janv. 1978, doi: 10.1016/S0738-3991(78)80033-0.
- [82] K. R. Keyloun, R. N. Hansen, Z. Hepp, P. Gillard, M. E. Thase, et E. B. Devine, « Adherence and Persistence Across Antidepressant Therapeutic Classes: A Retrospective Claims Analysis Among Insured US Patients with Major Depressive Disorder (MDD) », *CNS Drugs*, vol. 31, n° 5, p. 421- 432, 2017, doi: 10.1007/s40263-017-0417-0.
- [83] J. A. Greer *et al.*, « A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies », *The Oncologist*, vol. 21, n° 3, p. 354- 376, mars 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0405.
- [84] D. E. Morisky, L. W. Green, et D. M. Levine, « Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence », *Med. Care*, vol. 24, n° 1, p. 67- 74, janv. 1986, doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- [85] X. Girerd, O. Hanon, K. Anagnostopoulos, C. Ciupek, J. J. Mourad, et S. Consoli, « Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. », *Presse Médicale*, vol. 30, n° 21, p. 1044- 8, juin 2001.
- [86] A. Monnette, Y. Zhang, H. Shao, et L. Shi, « Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices: An Updated Review », *Pharmacoeconomics*, vol. 36, n° 1, p. 17- 27, janv. 2018, doi: 10.1007/s40273-017-0570-9.
- [87] W. Y. Lam et P. Fresco, « Medication Adherence Measures: An Overview », *BioMed Res. Int.*, vol. 2015, p. 217047, 2015, doi: 10.1155/2015/217047.
- [88] L. Eliasson, S. Clifford, N. Barber, et D. Marin, « Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed », *Leuk. Res.*, vol. 35, n° 5, p. 626- 630, mai 2011, doi: 10.1016/j.leukres.2010.10.017.

- [89] R. L. Sedjo et S. Devine, « Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 125, n° 1, p. 191- 200, janv. 2011, doi: 10.1007/s10549-010-0952-6.
- [90] B. Bortolato *et al.*, « Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 52, p. 58- 70, janv. 2017, doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.004.
- [91] M. Dos Santos *et al.*, « Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence », *Support. Care Cancer*, vol. 27, n° 9, p. 3573- 3581, sept. 2019, doi: 10.1007/s00520-019-4644-4.
- [92] C. Owusu *et al.*, « Predictors of Tamoxifen Discontinuation Among Older Women With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 4, p. 549- 555, févr. 2008, doi: 10.1200/JCO.2006.10.1022.
- [93] A. J. Claxton, J. Cramer, et C. Pierce, « A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance », *Clin. Ther.*, vol. 23, n° 8, p. 1296- 1310, août 2001, doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
- [94] S. Saini, M. D. Philip Schoenfeld, Mis. Kellee Kaulback, et M. D. Marla C. Dubinsky, « Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases », vol. 15, juin 2009, Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ajmc.com/view/ajmc_09junsaini_xclusiv_e22t033
- [95] L. Noens *et al.*, « Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study », *Blood*, vol. 113, n° 22, p. 5401- 5411, mai 2009, doi: 10.1182/blood-2008-12-196543.
- [96] C. M. Bender *et al.*, « Influence of Patient and Treatment Factors on Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer », *Oncol. Nurs. Forum*, vol. 41, n° 3, p. 274- 285, mai 2014, doi: 10.1188/14.ONF.274-285.
- [97] T. L. Lash, M. P. Fox, J. L. Westrup, A. K. Fink, et R. A. Silliman, « Adherence to tamoxifen over the five-year course », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 99, n° 2, p. 215- 220, sept. 2006, doi: 10.1007/s10549-006-9193-0.
- [98] S. Bhatia *et al.*, « Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study », *JAMA Oncol.*, vol. 1, n° 3, p. 287- 295, juin 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0245.
- [99] U. Yanamandra *et al.*, « Variation in Adherence Measures to Imatinib Therapy », *J. Glob. Oncol.*, vol. 4, p. JGO.2016.007906, mars 2017, doi: 10.1200/JGO.2016.007906.
- [100] P. M. Barr *et al.*, « Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL », *Blood*, vol. 129, n° 19, p. 2612- 2615, mai 2017, doi: 10.1182/blood-2016-12-737346.
- [101] D. Marin *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.*, vol. 28, n° 14, p. 2381- 2388, mai 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
- [102] J. D. Piette, M. Weinberger, S. J. McPhee, C. A. Mah, F. B. Kraemer, et L. M. Crapo, « Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes? », *Am. J. Med.*, vol. 108, n° 1, p. 20- 27, janv. 2000, doi: 10.1016/S0002-9343(99)00298-3.
- [103] A. Kassavou *et al.*, « A Highly Tailored Text and Voice Messaging Intervention to Improve Medication Adherence in Patients With Either or Both Hypertension and

- Type 2 Diabetes in a UK Primary Care Setting: Feasibility Randomized Controlled Trial of Clinical Effectiveness », *J. Med. Internet Res.*, vol. 22, n° 5, p. e16629, mai 2020, doi: 10.2196/16629.
- [104] C.-X. Ni, W.-J. Lu, M. Ni, F. Huang, D.-J. Li, et F.-M. Shen, « Advanced Messaging Intervention for Medication Adherence and Clinical Outcomes Among Patients With Cancer: Randomized Controlled Trial », *JMIR Cancer*, vol. 9, p. e44612, août 2023, doi: 10.2196/44612.
- [105] S. L. Spoelstra *et al.*, « Proof of Concept of a Mobile Health Short Message Service Text Message Intervention That Promotes Adherence to Oral Anticancer Agent Medications: A Randomized Controlled Trial », *Telemed. J. E Health*, vol. 22, n° 6, p. 497- 506, juin 2016, doi: 10.1089/tmj.2015.0126.
- [106] A. Sikorskii *et al.*, « An Automated Intervention Did Not Improve Adherence to Oral Oncolytic Agents While Managing Symptoms: Results from a Two-arm Randomized Controlled Trial », *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 56, n° 5, p. 727- 735, nov. 2018, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.021.
- [107] I. Graetz, C. N. McKillop, E. Stepanski, G. A. Vidal, J. N. Anderson, et L. S. Schwartzberg, « Use of a Web-based App to Improve Breast Cancer Symptom Management and Adherence for Aromatase Inhibitors: A Randomized Controlled Feasibility Trial », *J. Cancer Surviv. Res. Pract.*, vol. 12, n° 4, p. 431- 440, août 2018, doi: 10.1007/s11764-018-0682-z.
- [108] N. Cazeau, « Mobile Health Interventions: Examining Medication Adherence Outcomes Among Patients With Cancer », *Clin. J. Oncol. Nurs.*, vol. 25, n° 4, p. 431- 438, août 2021, doi: 10.1188/21.CJON.431-438.
- [109] G. Compaci, L. Ysebaert, L. Obéric, H. Derumeaux, et G. Laurent, « Effectiveness of telephone support during chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: The Ambulatory Medical Assistance (AMA) experience », *Int. J. Nurs. Stud.*, vol. 48, n° 8, p. 926- 932, août 2011, doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.01.008.
- [110] M. S. Lam et N. Cheung, « Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia », *J. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 22, n° 6, p. 741- 748, déc. 2016, doi: 10.1177/1078155215608523.
- [111] S. M. M. Moulin, F. J. Eutróprio, J. de O. Souza, F. de O. Busato, D. N. Olivieri, et C. E. Tadokoro, « The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukemia development and symptoms », *Support. Care Cancer*, vol. 25, n° 3, p. 951- 955, mars 2017, doi: 10.1007/s00520-016-3486-6.
- [112] M. Kekäle, T. Söderlund, P. Koskenvesa, K. Talvensaari, et M. Airaksinen, « Impact of tailored patient education on adherence of patients with chronic myeloid leukaemia to tyrosine kinase inhibitors: a randomized multicentre intervention study », *J. Adv. Nurs.*, vol. 72, n° 9, p. 2196- 2206, 2016, doi: 10.1111/jan.12978.
- [113] J. Y. F. Wu *et al.*, « Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial », *BMJ*, vol. 333, n° 7567, p. 522, sept. 2006, doi: 10.1136/bmj.38905.447118.2F.
- [114] « Covid-19 : facteurs de risques hospitalisation décès », *EPI-PHARE*, 9 février 2021. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques/> (consulté le 26 juillet 2023).
- [115] V. E. P. P. Lemmens, M. L. G. Janssen-Heijnen, C. D. G. W. Verheij, S. Houterman, O. J. Repelaer van Driel, et J. W. W. Coebergh, « Co-morbidity leads to altered

- treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer », *Br. J. Surg.*, vol. 92, n° 5, p. 615- 623, mai 2005, doi: 10.1002/bjs.4913.
- [116] « A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation », *J. Chronic Dis.*, vol. 40, n° 5, p. 373- 383, janv. 1987, doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [117] « Validation of a combined comorbidity index », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 47, n° 11, p. 1245- 1251, nov. 1994, doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
- [118] A. Elixhauser, C. Steiner, D. R. Harris, et R. M. Coffey, « Comorbidity Measures for Use with Administrative Data », *Med. Care*, vol. 36, n° 1, p. 8- 27, janv. 1998.
- [119] M. V. Korff, E. H. Wagner, et K. Saunders, « A chronic disease score from automated pharmacy data », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 45, n° 2, p. 197- 203, févr. 1992, doi: 10.1016/0895-4356(92)90016-G.
- [120] D. Sarfati, « Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: No gold standard exists », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 65, n° 9, p. 924- 933, sept. 2012, doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.017.
- [121] C. N. Klabunde, A. L. Potosky, J. M. Legler, et J. L. Warren, « Development of a comorbidity index using physician claims data », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 53, n° 12, p. 1258- 1267, déc. 2000, doi: 10.1016/S0895-4356(00)00256-0.
- [122] M. Zauderer, S. Patil, et A. Hurria, « Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 117, n° 1, p. 10.1007/s10549-008-0116- 0, sept. 2009, doi: 10.1007/s10549-008-0116-0.
- [123] M. J. Hassett *et al.*, « Chemotherapy-Related Hospitalization Among Community Cancer Center Patients », *The Oncologist*, vol. 16, n° 3, p. 378- 387, mars 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2010-0354.
- [124] N. K. LoConte *et al.*, « Amongst eligible patients, age and comorbidity do not predict for dose limiting toxicity from phase I chemotherapy », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 65, n° 4, p. 775- 780, mars 2010, doi: 10.1007/s00280-009-1084-8.
- [125] C. L. Cossec, C. Sermet, et C. M. Perronnin, « Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques », 2015.
- [126] L. Midão, A. Giardini, E. Menditto, P. Kardas, et E. Costa, « Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 78, p. 213- 220, sept. 2018, doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018.
- [127] N. N. Dhalwani, R. Fahami, H. Sathanapally, S. Seidu, M. J. Davies, et K. Khunti, « Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England », *BMJ Open*, vol. 7, n° 10, p. e016358, oct. 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016358.
- [128] K. Palmer *et al.*, « Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis », *Eur. Geriatr. Med.*, vol. 10, n° 1, p. 9- 36, févr. 2019, doi: 10.1007/s41999-018-0124-5.
- [129] A. Hoemme *et al.*, « Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 83, n° 4, p. 763- 774, avr. 2019, doi: 10.1007/s00280-019-03783-9.
- [130] E. Ramsdale *et al.*, « Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications, and Drug-Drug Interactions in Vulnerable Older Adults With Advanced Cancer

- Initiating Cancer Treatment », *The Oncologist*, vol. 27, n° 7, p. e580- e588, mars 2022, doi: 10.1093/oncolo/oyaco53.
- [131] A. Iurlo *et al.*, « Comorbidities and polypharmacy impact on complete cytogenetic response in chronic myeloid leukaemia elderly patients », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 25, n° 1, p. 63- 66, janv. 2014, doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.002.
- [132] K. Elliot *et al.*, « The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML) », *Leuk. Res.*, vol. 38, n° 10, p. 1184- 1190, oct. 2014, doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.018.
- [133] A. Iurlo *et al.*, « Imatinib and polypharmacy in very old patients with chronic myeloid leukemia: effects on response rate, toxicity and outcome », *Oncotarget*, vol. 7, n° 48, p. 80083- 80090, nov. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.11657.
- [134] SPF, « Influence de l'environnement social sur la survie des patients atteints d'un cancer en France. Étude du réseau Francim ». <https://www.santepubliquefrance.fr/import/influence-de-l-environnement-social-sur-la-survie-des-patients-atteints-d-un-cancer-en-france.-etude-du-reseau-francim> (consulté le 1 novembre 2022).
- [135] J. Polański, W. Misiąg, et M. Chabowski, « Impact of Loneliness on Functioning in Lung Cancer Patients », *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, vol. 19, n° 23, p. 15793, nov. 2022, doi: 10.3390/ijerph192315793.
- [136] J. Lu, N. Zhang, D. Mao, Y. Wang, et X. Wang, « How social isolation and loneliness effect medication adherence among elderly with chronic diseases: An integrated theory and validated cross-sectional study », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 90, p. 104154, 2020, doi: 10.1016/j.archger.2020.104154.
- [137] J. E. Bower, « Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 10, p. 597- 609, oct. 2014, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
- [138] D. L. Murman, « The Impact of Age on Cognition », *Semin. Hear.*, vol. 36, n° 3, p. 111- 121, août 2015, doi: 10.1055/s-0035-155115.
- [139] T. A. Ahles, J. C. Root, et E. L. Ryan, « Cancer- and Cancer Treatment-Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science », *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, n° 30, p. 3675- 3686, oct. 2012, doi: 10.1200/JCO.2012.43.0116.
- [140] A. Stewart, B. Collins, J. Mackenzie, E. Tomiak, S. Verma, et C. Bielajew, « The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study », *Psychooncology.*, vol. 17, n° 2, p. 122- 130, févr. 2008, doi: 10.1002/pon.1210.
- [141] B. Collins, J. Mackenzie, A. Stewart, C. Bielajew, et S. Verma, « Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment », *Psychooncology.*, vol. 18, n° 2, p. 134- 143, 2009, doi: 10.1002/pon.1379.
- [142] A. Hurria *et al.*, « Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 54, n° 6, p. 925- 931, juin 2006, doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00732.x.
- [143] Y. Alatawi, R. A. Hansen, C. Chou, J. Qian, V. Suppiramaniam, et G. Cao, « The impact of cognitive impairment on survival and medication adherence among older women with breast cancer », *Breast Cancer*, vol. 28, n° 2, p. 277- 288, mars 2021, doi: 10.1007/s12282-020-01155-3.

- [144] H. D. Klepin *et al.*, « Cognitive factors associated with adherence to oral anti-estrogen therapy: Results from the Cognition in the Study of Tamoxifen and Raloxifene (Co-STAR) Study », *Cancer Prev. Res. Phila. Pa*, vol. 7, n° 1, p. 161- 168, janv. 2014, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0165.
- [145] « Légifrance - Publications officielles - Documents administratifs - DAE n° 0004 du 31/03/2023 ». https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=9oVJsUUphgKwJKvm5c8oJ4iX_erjixoTD_Jy3AVXRFk= (consulté le 5 septembre 2023).
- [146] N. Cormier, C. Bedoucha, C. Roux-Marson, A. Valery, et F. Dufosse, « Instruction de gradation des soins : une opportunité pour ancrer les activités de pharmacie clinique dans le parcours des patients atteints de cancer », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 110, n° 7, p. 802- 809, juill. 2023, doi: 10.1016/j.bulcan.2023.02.018.
- [147] K. Schlichtig, P. Dürr, F. Dörje, et M. F. Fromm, « New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety », *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 116, n° 46, p. 775- 782, nov. 2019, doi: 10.3238/arztebl.2019.0775.
- [148] « Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref: PANOKFR2022 ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022> (consulté le 27 juillet 2023).
- [149] SPF, « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mélanome de la peau ». <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-melanome-de-la-peau> (consulté le 27 juillet 2023).
- [150] SPF, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ». <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa> (consulté le 28 juillet 2023).
- [151] J. Fornetti, A. L. Welm, et S. A. Stewart, « Understanding the Bone in Cancer Metastasis », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 33, n° 12, p. 2099- 2113, 2018, doi: 10.1002/jbmr.3618.
- [152] D. L. Hershman *et al.*, « Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 126, n° 2, p. 529- 537, avr. 2011, doi: 10.1007/s10549-010-1132-4.
- [153] F. Santoleri *et al.*, « Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response », *Acta Haematol.*, vol. 136, n° 1, p. 45- 51, 2016, doi: 10.1159/000444626.
- [154] J. A. Burger *et al.*, « Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 25, p. 2425- 2437, déc. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [155] S. E. Coutre *et al.*, « Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies », *Blood Adv.*, vol. 3, n° 12, p. 1799- 1807, juin 2019, doi: 10.1182/bloodadvances.2018028761.

- [156] J. C. Byrd *et al.*, « Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia », *Blood*, vol. 137, n° 24, p. 3327-3338, juin 2021, doi: 10.1182/blood.2020009617.
- [157] S. Cailleaux *et al.*, « Consultation pharmaceutique en hémato-oncologie : mise en place, organisation, valorisation et nouvelle tarification », *Pharm. Clin.*, vol. 57, n° 4, p. e23- e24, déc. 2022, doi: 10.1016/j.phacli.2022.10.404.

TITLE : Evaluation of eligibility criteria to a pharmaceutical counseling for adults patients under oral chemotherapy taken care in a coordinated day hospital care in oncologic services.

ABSTRACT

In 2020, a decree was published in France in order to shift the medical care towards an ambulatory one in health institutions. To do so, day hospital care was reevaluated providing the hospitalisation or patient meet specific criteria, including unusual patient context. The goal of our study was to identify early oral chemotherapy discontinuation risk factors in order to develop a clinical tool to select patients requiring pharmacy counseling in a coordinated day hospital care. Our retrospective study was based on patients from dermatology, pneumology en hematology cohorts that initiated oral chemotherapy. Using the ACCI score, we observed that two third of the patients could have been admissible in the day hosital care program. Polymedication was the most common risk factor observed in the cohorts. Including all identified risk factors, 90% of the patients should had a pharmacy counseling in the coordinated day hospital care. A pharmaceutical analysis had been already done for two-thirds of the patients and detected drug interactions for the majority of them. Following this study, a tool intended for clinicians was implemented in oncology services in order to quickly guide patients presenting early oral chemotherapy discontinuation risk factors to a day hospital care program.

AUTEUR : Guillaume FLANDIN

TITRE : Qualification des critères d'éligibilité à un entretien pharmaceutique pour les patients adultes sous thérapie orale anticancéreuse pris en charge dans le cadre d'un parcours coordonné en hospitalisation de jour dans les services d'oncologie.

DIRECTEUR DE THESE : Dr Sophie PERRIAT

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : IUCT-Oncopole, Toulouse le 09 octobre 2023

RESUME

En 2020, une instruction frontière a été décrétée en France pour initier un virage ambulatoire des établissements de santé. Pour les inciter dans cette démarche, la prise en charge des patients dans des parcours en HDJ est revalorisée sous certaines conditions, notamment un contexte patient particulier. L'objectif de cette étude est de déterminer les critères de risque d'arrêt précoce des thérapies orales anticancéreuses afin de développer un outil permettant d'identifier les patients qui nécessitent un entretien pharmaceutique dans le cadre d'une prise en charge coordonnée dans un parcours d'HDJ. Cette étude, rétrospective, a été réalisée sur des cohortes de patients d'oncodermatologie, oncopneumologie et hématologie ayant initiée une thérapie orale anticancéreuse. En utilisant le score ACCI qui se base sur les comorbidités des patients, plus des deux tiers d'entre eux auraient pu bénéficier du nouveau parcours de soins. Dans les critères de risques identifiés, la polymédication est la plus fréquente. Au total, près de 90% des patients auraient pu avoir un entretien pharmaceutique dans le cadre de l'HDJ coordonnée. Une analyse pharmaceutique avait pu être faite pour deux-tiers des patients et qui a retrouvé pour une majorité des interactions médicamenteuses. Au final, ce travail a servi à valider et mettre en place un outil utilisé par les médecins, en clinique, pour rapidement orienter les patients à risque vers un parcours d'HDJ.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Instruction frontière, HDJ, Oncologie, Indicateur de complexité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse CEDEX