

Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 mai 2022

Par Lucile CANTOURNET

Née le 04 Mars 1994 à Aurillac (15)

MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES DE PRIMO-PRESCRIPTION DE CHIMIOETHERAPIES ORALES AU CHU DE POINTE-A-PITRE EN GUADELOUPE

Thèse dirigée par le Dr BERDOU Marine et le Dr JOST Jérémie

Examineurs :

Pr Nicolas Picard, PU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges
Dr Elise Deluche, MCU-PH - CHU Limoges
Dr Fabien Xuereb, MCU-PH, Université Bordeaux - CHU Bordeaux
Dr Marine Berdou, PH - CHU de Pointe-à-Pitre
Dr Jérémie Jost, MCU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges

Président du jury
Juge
Juge
Directeur de thèse
Directeur de thèse



Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 mai 2022

Par Lucile CANTOURNET

Née le 4 Mars 1994 à Aurillac (15)

MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES DE PRIMO-PRESCRIPTION DE CHIMIOETHERAPIES ORALES AU CHU DE POINTE-A-PITRE EN GUADELOUPE

Thèse dirigée par le Dr BERDOU Marine et le Dr JOST Jérémie

Examineurs :

Pr Nicolas Picard, PU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges

Dr Elise Deluche, MCU-PH - CHU Limoges

Dr Fabien Xuereb, MCU-PH, Université Bordeaux - CHU Bordeaux

Dr Marine Berdou, PH - CHU de Pointe-à-Pitre

Dr Jérémie Jost, MCU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges

Président du jury

Juge

Juge

Directeur de thèse

Directeur de thèse



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST JérémY Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

A mon président du jury,

Au Pr Nicolas PICARD, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A mes juges,

Au Dr Elise DELUCHE, je vous remercie chaleureusement d'avoir bien voulu faire partie de mon jury. Chaque occasion de travailler avec vous est un plaisir, notamment durant mon stage de Pharmacie clinique oncologique au CHU de Limoges.

Au Dr Fabien XUEREB, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Cela a été un plaisir de vous côtoyer au CHU de Bordeaux. Merci de l'intérêt que vous accordez à mon travail.

A mes co-directeurs de thèse,

Au Dr Jérémy JOST, merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet, même à 6000 km de distance ! Merci de m'avoir fait confiance tout au long de ce travail et de m'accompagner depuis mes premiers pas en pharmacie clinique au CHU de Limoges.

Au Dr Marine BERDOU, merci pour ta confiance et ton soutien considérable durant tout ce travail. Merci pour ta générosité, ton professionnalisme, ta pédagogie et ta gentillesse durant mon stage d'inter CHU. C'est un réel plaisir de travailler avec quelqu'un comme toi. Tu as toujours su être disponible malgré les 5h de décalage horaire ! Si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi. J'espère avoir encore l'occasion de croiser ta route autant du côté professionnel que personnel.

Je tiens à remercier tout particulièrement le **Dr Sainlo** de m'avoir permis d'effectuer mon stage au sein du CHU de Pointe à Pitre et de m'avoir si chaleureusement accueillie. Je tiens également à remercier toute l'équipe des **magasiniers, préparateurs et pharmaciens** de la PUI sans qui ce stage n'aurait pas eu la même saveur !

Une mention spéciale pour les **Dr Philippe Hélias et Weber Lafrance**, un grand merci à tous les deux de m'avoir permis de réaliser mon projet, sans vous rien n'aurait été possible ! C'était un plaisir de collaborer avec vous. A toutes les filles de l'équipe d'oncologie, merci pour votre bonne humeur et votre soutien.

Merci à mes super cointernes de « l'île papillon », **Lore** merci de m'avoir permis de découvrir de nouveaux horizons et d'avoir été présente dans l'une des meilleures expériences de ma vie ; **Honoré**, pour tous nos moments « pipelette » autour d'un ti-punch ! Merci à tous les deux d'avoir cru en mon projet.

Un grand merci également à **toute l'équipe de l'Hôpital Saint-André à Bordeaux**. Vous avez été un réel soutien dans l'écriture de cette thèse. **Claire**, merci pour tes conseils et nos moments de rigolade entre deux dispensations. Merci à ma fabuleuse team de cointernes : **Arthur, Théophile, Maxime, Valentin** ; et **Léa (sweety)**, merci pour ton soutien durant toute l'écriture de cette thèse, et pour tous nos moments de partage autour d'un café ou d'une truffade ! **Vanessa, Laurie et Caro** pour nos fous rires, nos confidences et merci de rire à mes blagues qui sont bien évidemment toujours très drôles. Vous avez été mes rayons de soleil durant ces 6 mois. Vous allez me manquer !

A ma famille,

A Robin,

Tout simplement MERCI d'être mon âme-sœur depuis tant d'années. Tu es présent dans toutes les étapes de ma vie, toutes mes réussites sont les tiennes et vice versa. Ce travail est aussi le tien, merci pour toutes tes idées, tes (nombreuses) corrections, nos longues discussions qui m'ont permis d'avancer lors du « syndrome de la page blanche ». A tous nos projets à venir, tous plus beaux les uns que les autres. Tu es l'amour de ma vie.

Ce travail est pour toi, je t'aime.

Mes parents,

Car sans vous c'est sûr que je n'en serais pas là. Merci de m'avoir soutenu depuis le début de mes études, d'avoir toujours cru en moi, (même en cas d'échec) et de m'avoir permis d'en être là aujourd'hui. Je tiens également à vous remercier pour tout l'amour que vous m'apportez chaque jour depuis le début de ma vie. Merci de me suivre dans mes projets les plus « fous » et de m'avoir toujours fait penser que j'étais la meilleure. Avoir des parents comme vous est la chose dont je suis le plus fière. **Papa**, je suis fière de toi et de ton courage face aux aléas de la vie, cette étape nous a rendus plus forts. **Maman**, car pour toi les mots me manquent.

Je vous aime.

Inès,

Tu as été mon plus beau cadeau, et tu l'es encore aujourd'hui. Merci pour ton soutien, ta confiance, et tout l'amour qu'on s'apporte mutuellement depuis le début. Tu as su garder ton calme devant mes (nombreuses) fautes de grammaire 😊, et devant mon stress pendant ces 10 ans d'étude. Je suis fière de la personne que tu es devenue. Je souhaite à toute personne d'avoir une sœur comme toi.

Adrien,

Merci pour ton soutien, nos discussions (malgré nos 11 ans de différence tu ne cesses de m'apprendre des choses !) et pour ces moments de retrouvailles les week-ends à la maison. J'espère t'avoir transmis ma passion pour le rhum guadeloupéen ! Encore merci d'être venu me voir pendant ces 6 mois. Je sais que ton amour est présent chaque jour malgré la distance.

A ma belle-famille,

Merci pour votre affection. Je ne pouvais pas espérer mieux comme belle-famille.

Je tiens à remercier également mes **grands-parents**, **Nicole** (la plus drôle de la famille), **Maxime et Alexis** mes deux super cousins ainsi que tout le reste de ma famille.

A Sarah,

Parce que les amis sont la famille que l'on choisit. Tu en es le parfait exemple. Merci pour toutes ces nombreuses années à tes côtés, merci pour ton amour et ton soutien permanent. A toutes nos discussions, nos soirées alcoolisées ou pas, nos expériences, notre entraide à chaque étape de nos vies respectives et sans oublier à tous nos fous rires mémorables. Ta présence durant cette thèse m'a été indispensable. Je n'imagine pas ma vie sans toi.

A mes amis,

Augustin,

Tu es mon binôme depuis mes débuts en Pharmacie. Nos nombreuses bières mais aussi tisanes en chaussettes dans nos appartements respectifs ont créés des liens insubmersibles. Merci de me permettre d'être à tes côtés pour un des plus beaux jours de ta vie, tu ne pouvais pas me rendre plus fière. Et pour finir, merci d'être mon meilleur ami depuis tant d'années.

Marie-Lyne,

Car notre amitié s'écrit avec un grand A. Merci d'être présente chaque jour, à chaque heure, à chaque minute, à chaque seconde de ma vie. Ton soutien sans faille durant toutes ces années d'internat a contribué à ma réussite. Car tous nos points communs font ce que nous sommes aujourd'hui, c'est-à-dire inséparables. Sur Terre, comme à 40m de profondeur ou à des milliers de km de distance je peux toujours autant compter sur toi. Merci de m'avoir épaulé pendant ce travail. Notre histoire ne fait que commencer.

Lysa,

Car les longs discours ce n'est pas ce qui nous ressemble le plus : merci pour toutes ces (nombreuses) années à tes côtés, pour les bons et les mauvais moments, pour ton soutien et tes paroles réconfortantes qui savent me redonner confiance en moi dans n'importe quelle situation. Merci d'être une amie aussi fidèle.

Emeline,

Pas besoin de long discours, tu sais déjà tout. Depuis les bancs du lycée Emile Duclaux, à ceux de la fac de Clermont Ferrand, par les pubs et restaurants Lyonnais, en passant par Toronto et Paris : tu es toujours là. Merci de faire partie de ma vie.

Théo, car tu as été notre acolyte numéro 1 pendant ces 6 mois en Guadeloupe ! Merci pour tous ces moments de vie ensemble, merci pour le surf à 5h du mat', pour les nombreuses plongées plus merveilleuses les unes que les autres, merci pour tes paroles rassurantes, et enfin merci d'être une personne extraordinaire. Ma confiance en toi est sans faille. ; **JB**, car nos petits rituels « bonne bouffe » avec du bon vin du vendredi soir sont les meilleurs. Merci de nous avoir fait nous sentir chez nous durant tous nos passages sur Limoges. Merci pour ta présence et surtout merci pour les fous rires, car oui il faut avouer que tu es (très) drôle ; **Thomas et Charlotte**, mon couple fétiche ! Un grand merci pour votre soutien indéfinissable, dans les bons comme les mauvais moments. Vous êtes entrés dans ma vie pour ne plus en sortir. Le meilleur reste à venir !

Lucille, car cet internat se termine comme il a commencé : avec toi. Merci pour tout ce que tu m'apportes depuis 4 ans, et merci pour cette belle amitié qui nous unie, tu m'es précieuse Et vive Bordeaux et ses resto 😊 ; **Charlotte**, à toutes nos aventures et nos moments de complicité autour d'un gin tonic ou bien d'un rhum réunionnais. Notre voyage ensemble est l'un de mes meilleurs souvenirs. Sache que tu as été un pilier pendant mon internat, merci pour ton amitié sincère et ton soutien ; **Soline**, merci pour ton soutien depuis le premier jour de mon internat, pour ces instants partagés entre Limoges et Toulouse, pour tes paroles réconfortantes et pour ta douceur ; Merci les filles pour ces 4 années qui n'auraient pas eu la même saveur sans votre présence. Plein de nouvelles aventures nous attendent ! **Jean-Pascal**, merci pour tous ces moments de rigolade autour d'une bonne bière maison ou d'un verre de vin. **Alexandre**, merci pour nos cours de « *batchata* » improvisés dans ton salon,

pour tes pantalons troués et surtout pour ton amitié. J'ai hâte de partager des tonnes de moments à vos côtés !

Toute ma team Clermontoise : **Marie, Simon, Maxime, Lambert, Edouard, Caroline.** C'est avec vous que tout a commencé, et je ne peux que vous remercier. Vous remercier pour m'avoir supporté durant toutes ces d'années études, mais surtout vous remercier pour notre amitié qui survie si bien au temps et à la distance. Vous serez avec moi pour toujours.

Manon, car depuis notre rencontre tu es mon petit havre de paix. Je tiens particulièrement à te remercier pour nos moments de complicité en plongée et de m'avoir permis de me surpasser. Je n'y serais pas arrivé sans toi (team masque haha).

Julie et Marie, pour ces 6 mois hors du temps rythmés par le surf, le ti-punch, les « ambiances à l'Africaine » et tout le reste. Merci de m'avoir soutenue.

A mes cointernes, de Limoges, Guéret, et Bordeaux pour ces moments partagés et votre soutien lors des différents stages. Grâce à vous ces 4 années sont passées à une vitesse folle !

Un grand merci à tous les pharmaciens présents durant mes différents stages d'internat. Si j'en suis là aujourd'hui vous y avez forcément contribué.

Merci à toutes les personnes qui ont croisé ma route de près ou de loin durant mon internat ou durant ma vie en général.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

5-DFCR	5-deoxy-S-fluorocytidine
5-DFUR	5-deoxy-5-fluorouridine
5-FU	5-fluorouracile
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
ATP	Adénosine triphosphate
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CHU	Centre hospitalier universitaire
CP	Consultation pharmaceutique
CPP	Consultation pharmaceutique de primo prescription
CTO	Chimiothérapie orale
CYP	Cytochrome
DHFR	Dihydrofolate réductase
DPd	Daratumumab-Pomalidomide-déxaméthasone
DRd	Daratumumab-Velcade®-Thalidomide-déxaméthasone
DVT-d	Daratumumab-Revlimid®-déxaméthasone
HC	Hospitalisation conventionnelle
HDJ	Hôpital de jour
IDE	Infirmier.e diplômé.e d'état
IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
IV	Intraveineuse
LAL	Leucémie aigüe lymphoïde
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MM	Myélome multiple
NFS	Numération formule sanguine

NVCI	Nausées et vomissements chimio-induits
OMEDIT	Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SFPC	Société française de pharmacie clinique
SFPO	Société française de pharmacie oncologique
SPM	Syndrome pied-main
TK	Tyrosine kinase
TO	Thérapie orale
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VRd	Velcade®-Revlimid®-dexaméthasone

Table des matières

Introduction	20
PARTIE I : GENERALITES.....	21
I. La Guadeloupe : un contexte particulier	22
I.1. Présentation du contexte	22
I.1.1. Situation géographique.....	22
I.1.2. Situation démographique.....	23
I.1.3. Présentation du CHU de Guadeloupe.....	23
I.2. Epidémiologie du cancer en Guadeloupe.....	23
II. Les chimiothérapies orales	26
II.1. Mécanisme d'action	26
II.1.1. Cycle cellulaire et cellules tumorales	26
II.1.2. Les chimiothérapies conventionnelles	28
II.1.2.1. Les agents alkylants.....	28
II.1.2.2. Les antimétabolites	28
II.1.2.2.1. Les antagonistes foliques	28
II.1.2.2.2. Les antagonistes puriques.....	29
II.1.2.2.3. Les antagonistes pyrimidiques.....	29
II.1.2.3. Les inhibiteurs de topoisomérase I et II	29
II.1.2.4. Les poisons du fuseau	30
II.1.3. Les thérapies ciblées	30
II.1.3.1. Mécanismes d'action des ITK	32
II.1.3.2. Principales cibles des ITK	33
II.1.3.2.1. Inhibiteurs de BCR-ABL.....	33
II.1.3.2.2. Inhibiteurs d'Epidermal Growth Factor (EGFR).....	33
II.1.3.2.3. Anti-angiogéniques.....	34
II.1.3.2.4. Inhibiteur de mTor	35
II.1.3.2.5. Inhibiteur de la voie Hedgehog	35
II.1.3.2.6. Inhibiteur spécifique de la protéine anti-apoptotique BCL-2	36
II.1.3.2.7. Inhibiteur de la protéine sérine/thréonine kinase BRAF	36
II.1.3.2.8. Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK).....	36
II.1.3.2.9. Les inhibiteurs de PARP.....	36
II.2. Polymédication et interactions médicamenteuses.....	37
II.2.1. Interactions médicament-médicament	37
II.2.1.1. Interactions médicamenteuses relatives à l'absorption.....	37
II.2.1.2. Interactions médicamenteuses relatives au métabolisme.....	38
II.2.2. Interactions médicaments – médecines complémentaires	38
II.3. Principales toxicités des chimiothérapies orales et gestion des effets indésirables. ...	39
II.3.1. Toxicité digestive	39
II.3.1.1. Nausées et vomissements	39
II.3.1.2. Diarrhées et constipations.....	41
II.3.1.3. Mucites	42
II.3.2. Toxicité hématologique.....	43
II.3.2.1. Anémie.....	43
II.3.2.2. Neutropénie	44
II.3.2.3. Thrombopénie.....	44

II.3.3. Toxicité cutanée : le syndrome pied main (SPM)	45
II.4. Virage ambulatoire de la prise en charge des cancers : essor des chimiothérapies orales.....	46
II.4.1. Contexte épidémiologique	46
II.4.2. Place des chimiothérapies orales dans la stratégie thérapeutique du cancer.	47
II.4.3. Les intérêts de la voie orale.....	48
II.4.3.1. Du point de vue des patients.....	48
II.4.3.2. Du point de vue des soignants	49
II.4.4. Les limites de la voie orale	49
II.4.4.1. Gestion des effets-indésirables au domicile	50
II.4.4.2. Adhésion thérapeutique	50
II.4.4.2.1. Définition	50
II.4.4.2.2. Déterminants de l'adhésion thérapeutique.....	51
III. Recommandations pour les consultations pharmaceutiques en oncologie	52
PARTIE II : MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES ONCOLOGIQUES AU CHU DE POINTE-A-PITRE	
54	
I. Matériels et méthode	55
I.1. Période de l'étude	55
I.2. Lieu de l'étude	55
I.3. Structuration de l'activité	55
I.4. Les consultations pharmaceutiques	56
I.4.1. Critères d'inclusion	56
I.4.2. Déroulement d'une consultation	56
I.4.2.1. Phase de préparation.....	56
I.4.2.2. Entretien avec le patient.....	57
I.4.2.2.1. Déroulement de l'entretien avec le patient.	57
I.4.2.2.2. Fiche de consultation pharmaceutique d'initiation de primo-prescription..	58
I.4.2.2.3. Score patient : évaluation des acquis	58
I.4.2.2.4. Plan de prise	59
I.4.2.2.5. Questionnaire de satisfaction.....	59
I.4.2.2.6. Schéma récapitulatif du déroulement des CPP	60
I.4.2.3. Compte rendu de la consultation.....	60
I.4.3. Recueil et analyse des données.....	60
II. Résultats	62
II.1. Données socio-démographiques.....	62
II.2. Les différents types de cancers affectant les patients	62
II.3. Descriptions de la prise en charge thérapeutique des patients inclus.....	63
II.3.1. Chimiothérapies orales concernées.....	63
• Les immunomodulateurs.....	64
• Les inhibiteurs de protéines kinases	64
• Les cytotoxiques.....	65
II.3.2. Lignes thérapeutiques et protocoles utilisés	65
II.4. Traitements de supports	66
II.5. Description de l'adhésion thérapeutique et du niveau de connaissance des patients.....	66
II.5.1. Autonomie des patients	66
II.5.2. Automédication et médecine alternative	67
II.5.3. Evaluation de l'observance des patients.....	67

II.6. Gestion des interactions médicamenteuses	70
II.7. Satisfaction des patients suite aux CPP	71
III. Discussion	72
III.1. Bénéfices des CPP	72
III.1.1. Amélioration des connaissances du patient	72
III.1.2. Satisfaction des patients	73
III.1.3. Bénéfices pour les professionnels de santé	74
III.2. Limites de l'étude	75
III.2.1. Un manque de personnel	75
III.2.2. Une planification difficile	75
III.2.3. Difficultés rencontrées lors des CPP	76
III.3. Amélioration de la communication ville-hôpital	77
III.4. Pérennisation des CPP	77
IV. Conclusion	79
Références bibliographiques	80
Annexes	86
Serment De Galien	97

Table des illustrations

Figure 1: La Guadeloupe et les îles annexes (4)	22
Figure 2: Effectifs et taux standardisés des personnes en ALD pour tumeurs, selon le sexe (7).....	23
Figure 3: Distribution par sexe et classe d'âge des personnes en ALD pour tumeurs en Guadeloupe entre 2017 et 2019 (7).....	24
Figure 4: Répartition des principales localisations de cancers en Guadeloupe selon le sexe en 2019 (7).....	24
Figure 5: Taux standardisé de mortalité en Guadeloupe et en France hexagonale sur la période 2007-2015 (7)	25
Figure 6 : Cible des principaux anticancéreux sur le cycle cellulaire.....	27
Figure 7: Les différentes étapes de la cancérogénèse (11)	27
Figure 8: Mécanisme d'action du méthotrexate	28
Figure 9: Mécanisme d'action de la Capécitabine (XELODA®) (16)	29
Figure 10: Mécanisme d'action des topoisomérases (I et II) (17).....	30
Figure 11: Principe d'addiction oncogénique (20)	31
Figure 12: Principe de létalité synthétique (20).....	32
Figure 13: Mécanisme d'action des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase.....	32
Figure 14: Principe du mécanisme d'action des inhibiteurs de BCR-ABL avec le premier ITK (22).....	33
Figure 15: Représentation schématique EGFR et des voies de signalisation sous-jacentes, ainsi que du mécanisme d'action des principaux inhibiteurs d'EGFR (23)	34
Figure 16: Mécanisme d'action des ITK anti-angiogéniques (24).....	34
Figure 17: Mécanisme d'action de l'évérolimus.....	35
Figure 18: Mécanisme d'action du vismodegib (27)	35
Figure 19: Mécanisme d'action de l'encorafénib et du binimétinib.....	36
Figure 20: Conséquence du déficit en BRCA et de l'inhibition de la PARP sur la cellule (28)	37
Figure 21 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM entre 1995 et 2015. (7)....	46
Figure 22: Répartition des différentes CTO disponibles sur le marché (Avril 2022)	47
Figure 23: Organisation de l'activité de consultations pharmaceutiques	55
Figure 24: Questions posées au patient lors de l'évaluation des acquis (J0, J15).....	59
Figure 25: Déroulement d'une CPP au CHU de Guadeloupe	60
Figure 26: Répartition des âges des patients.....	62
Figure 27: Répartition des différents cancers affectant les patients.	62

Figure 28: Répartition des différentes classes d'anticancéreux oraux.....	63
Figure 29: Répartition des dispensations des CTO.....	64
Figure 30: Répartition des lignes de traitement des patients.....	65
Figure 31: Répartition des différents protocoles utilisés pour le traitement du MM.....	65
Figure 32: Principales classes thérapeutiques prises par les patients	66
Figure 33: Gestion des traitements des patients.....	67
Figure 34: Evaluation de l'observance des patients avec le score de GIRERD.....	67
Figure 35: Recensement des niveaux d'interactions médicamenteuses chez les patients lors des CPP	71
Figure 36: Averrhoa carambola (Carambole).....	73

Table des tableaux

Tableau 1: Gradation des nausées sous chimiothérapie	40
Tableau 2: Gradation des vomissements sous chimiothérapie	40
Tableau 3: Les différents types de NVCI en cancérologie	41
Tableau 4: Gradation des diarrhées sous chimiothérapie	41
Tableau 5: Gradation de la constipation sous chimiothérapie	42
Tableau 6: Gradation des mucites sous chimiothérapie.....	42
Tableau 7: Les différents grades de l'anémie sous chimiothérapie	43
Tableau 8: Les différents grades de la neutropénie sous chimiothérapie.....	44
Tableau 9: Les différents grades de la thrombopénie sous chimiothérapie.....	44
Tableau 10: Les différents grades du SPM sous chimiothérapie	45
Tableau 11: Mesures de l'observance.	50
Tableau 12: Liste des différentes CTO retrouvées lors des CPP.	63
Tableau 13: Répartition des différents immunomodulateurs.	64
Tableau 14: Répartition des différentes molécules inhibitrices de protéines kinases.	64
Tableau 15: Score patient "avant/après" CPP	68
Tableau 16: Evaluation des acquis des patients "avant/après" la CPP	68
Tableau 17: Répartition des réponses "avant/après" CPP selon les différents groupes.....	70

Introduction

A l'heure actuelle, environ 3,8 millions de Français vivent ou ont vécu avec un cancer (1). Le cancer représente la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Selon les dernières estimations, la situation est « plutôt encourageante » chez les hommes avec une diminution de l'incidence et une stabilité pour les cancers les plus fréquents. Au contraire, chez les femmes, la situation devient de plus en plus préoccupante, notamment avec l'évolution de l'incidence du cancer du poumon (2). Néanmoins, avec les progrès techniques et scientifiques ainsi que les nombreuses campagnes de préventions, le diagnostic du cancer est de plus en plus précoce. Ces dernières années, les thérapies orales comprenant les thérapies ciblées et les chimiothérapies conventionnelles prennent une place non négligeable dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie.

Avec l'essor des anticancéreux oraux, le parcours de soin du patient en oncologie est modifié. La prise en charge est désormais ambulatoire. Bien que la voie orale comporte de très nombreux avantages, les chimiothérapies orales (CTO) en reste néanmoins des médicaments à risque. Du fait de la prise au domicile, le patient peut avoir tendance, à tort, à considérer ses traitements comme moins toxiques. Les effets indésirables des CTO sont différents, mais tout aussi nombreux et dangereux que les chimiothérapies conventionnelles. De plus, certains protocoles peuvent être complexes. Il est alors essentiel de mettre en place des moyens permettant une meilleure compréhension du patient vis-à-vis de sa maladie et de son traitement. D'après le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie du 15 Décembre 2015, les cas d'inobservance sont de l'ordre de 60% en moyenne suivant la pathologie traitée (3). Or un traitement non administré ne peut pas être un traitement efficace.

Le pharmacien hospitalier a un rôle primordial dans l'information et l'éducation du patient, dans la sécurisation du circuit des médicaments et dans l'évaluation de l'observance. L'activité de consultations pharmaceutiques permet au pharmacien hospitalier d'endosser ces différents rôles.

L'objectif principal de ce travail est de présenter l'ensemble de la démarche de mise en place de consultations pharmaceutiques de primo prescription (CPP) de chimiothérapies orales au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe. L'objectif secondaire est d'évaluer l'observance et les acquis du patient à la suite des CPP.

PARTIE I : GENERALITES

I. La Guadeloupe : un contexte particulier

I.1. Présentation du contexte

Département d'outre-mer depuis 1946, la Guadeloupe se situe dans les petites Antilles, à l'est de la mer des Caraïbes. Elle fait partie de l'Union Européenne au sein de laquelle elle constitue une région ultrapériphérique. Elle bénéficie donc de « mesures spécifiques » qui adaptent le droit communautaire en tenant compte des caractéristiques et contraintes particulières de ces régions.

I.1.1. Situation géographique

Région monodépartementale, la Guadeloupe se présente sous la forme d'un archipel de 1702 km², situé dans les Caraïbes. Elle est située à environ 6700 km de la France hexagonale, 140 km de la Martinique et 2000 km des États-Unis d'Amérique.

Cet archipel (Figure 1) comprend deux îles principales séparées par un étroit canal, la rivière salée :

- La Grande-Terre (590 km²) où se situe l'agglomération de Pointe-à-Pitre : le centre économique
- La Basse-Terre (848 km²) où se trouve la ville de Basse-Terre : le chef-lieu administratif.

Ainsi que trois dépendances :

- L'archipel des Saintes (14 km²)
- La Désirade (22 km²)
- Marie-Galante (158 km²)

Les « îles du nord », Saint-Martin et Saint-Barthélemy, situées au nord de la Guadeloupe, sont devenues des collectivités d'outre-mer le 15 Juillet 2007.



Figure 1: La Guadeloupe et les îles annexes (4)

I.1.2. Situation démographique

L'INSEE estime la population guadeloupéenne à 375 857 habitants au 1^{er} janvier 2021. Avec 231 habitants/m², la Guadeloupe est le département d'outre-mer le plus peuplé après la Réunion. Mais la décroissance de la population se confirme au fil des années. Les arrivées de nouveaux habitants ne compensent pas les départs des résidents guadeloupéens. Le dépeuplement touche particulièrement les jeunes : les moins de 25 ans représentaient 35% de la population globale en 2010, ils en représentent seulement 29% en 2020. On observe un vieillissement de la population: à ce jour les 60 ans et plus représentent 28% de la population (contre 19% en 2010) et les plus de 75 ans 9% de la population globale (contre 6% en 2010). Malgré l'exode des jeunes, notamment des femmes en âges de procréer, le taux de natalité progresse (11,3% en 2019).

I.1.3. Présentation du CHU de Guadeloupe

Le CHU de Guadeloupe regroupe quatre sites : le Centre Hospitalier principal, le centre Joseph Ricou, le pôle logistique et le pôle Parents Enfants. Il est composé d'environ une quarantaine de services hospitaliers (5). La capacité d'accueil du CHU est de 656 lits avec respectivement : 327 en médecine, 191 en chirurgie, 91 en gynécologie-obstétrique, 32 pour les moyens séjours et 15 en SSIAD (6). C'est l'établissement de référence dans l'organisation du système de santé guadeloupéen. Le bassin de population accueillie regroupe les deux îles de la Guadeloupe (Grande-Terre et Basse-Terre), les îles annexes (Les Saintes, Marie-Galante, la Désirade) ainsi que les îles du Nord (St Barth et St Martin).

L'ouverture d'un nouveau CHU plus grand et plus moderne est prévue pour 2024.

I.2. Epidémiologie du cancer en Guadeloupe

En 2019, le nombre de Guadeloupéens bénéficiant du dispositif des affections de longue durée (ALD) pour tumeurs est de 11 166 dont 53% d'homme et 47% de femme. Le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD, sur la période 2017-2019, est moins important en Guadeloupe qu'en France hexagonale, quel que soit le sexe. Le recensement est de 3 440 pour 100 000 pour les hommes et de 2 320/100 000 pour les femmes en Guadeloupe et de 3 782/ 100 000 hommes et 3 650/100 000 femmes, en France hexagonale.

Hommes					Femmes				
Année	Guadeloupe		France hexagonale		Année	Guadeloupe		France hexagonale	
	Effectif	Taux*	Effectif	Taux*		Effectif	Taux*	Effectif	Taux*
2014	5 010	3 027	1 073 301	3 546	2014	4 130	1 889	1 227 291	3 319
2017	6 043	3 484	1 192 376	3 827	2017	4 978	2 224	1 351 219	3 573
2018	6 138	3 529	1 238 312	3 974	2018	5 288	2 356	1 402 306	3 701
2019	5 947	3 440	1 176 713	3 782	2019	5 219	2 320	1 386 011	3 650

Source. CGSS, CnamTS, CCMSA, RSI, Insee – Exploitation ORSaG

*Taux standardisés pour 100 000 habitants

Figure 2: Effectifs et taux standardisés des personnes en ALD pour tumeurs, selon le sexe (7)

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer est celle des 60-79 ans, avec une majorité d'hommes (62%) (8)

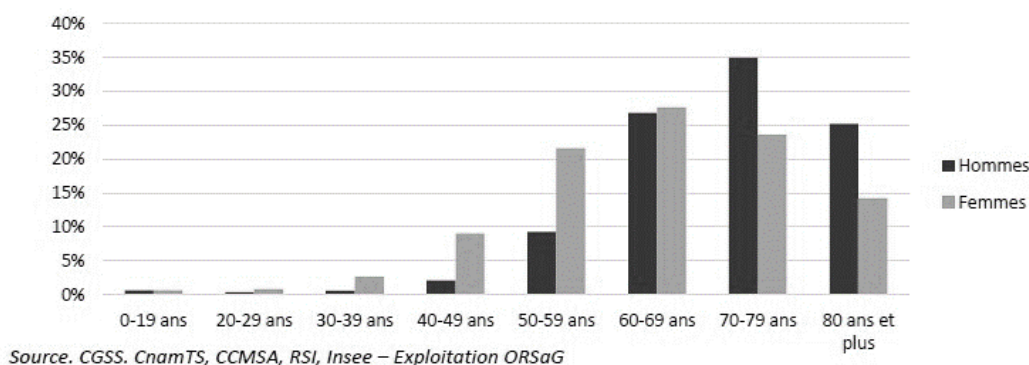


Figure 3: Distribution par sexe et classe d'âge des personnes en ALD pour tumeurs en Guadeloupe entre 2017 et 2019 (7)

Entre 2017 et 2019, 5 424 nouvelles admissions en ALD ont été recensées avec pour indication une tumeur. Les hommes représentent 55% (N=2 961) vs. 45% pour les femmes (N=2 463). Le nombre de nouvelles admissions, en Guadeloupe, a augmenté par rapport à la période 2012-2014. Une augmentation est retrouvée pour les deux sexes mais avec une tendance importante chez les femmes (+25% contre +10% chez les hommes). En Guadeloupe, les taux standardisés de nouvelles admissions en ALD sont moins importants qu'en France hexagonale (7)

Le cancer le plus fréquent en Guadeloupe est le cancer de la prostate chez les hommes (68% en 2019). Pendant la période de 2007 à 2016, le nombre de cas incidents est de 4812. Ce cancer a beau ne toucher que les hommes il en reste le plus présent sur l'île. Depuis le décret du 22 Décembre 2021, le lien entre le cancer de la prostate et la surexposition au chlordécone figure désormais officiellement au tableau des maladies professionnelles (9). Durant cette période, le cancer du sein ressort comme le premier cancer chez la femme (49% en 2019). En troisième position, arrive le cancer du côlon-rectum. En quatrième et cinquième positions, arrivent respectivement le cancer du poumon et le myélome multiple (10)

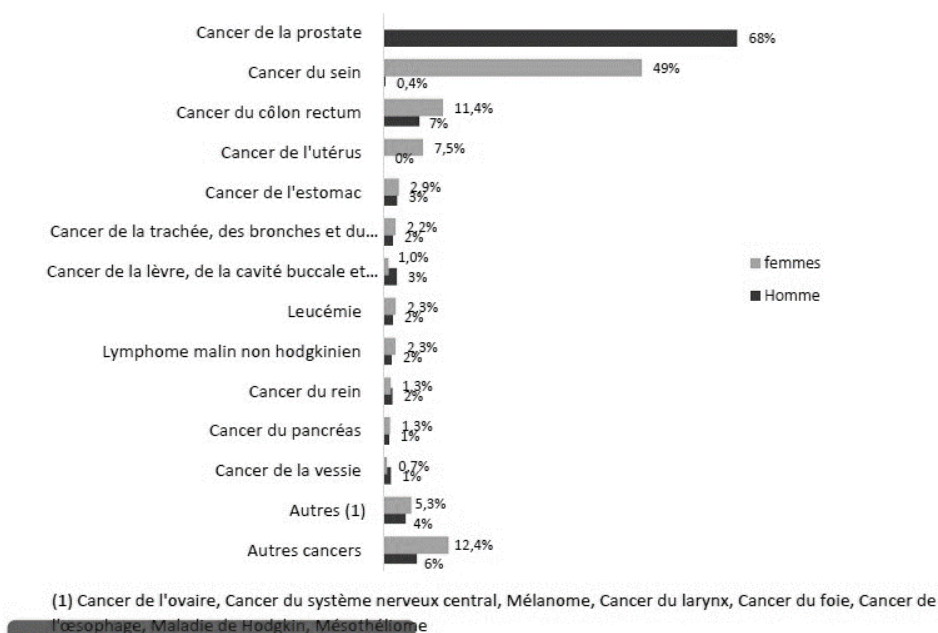
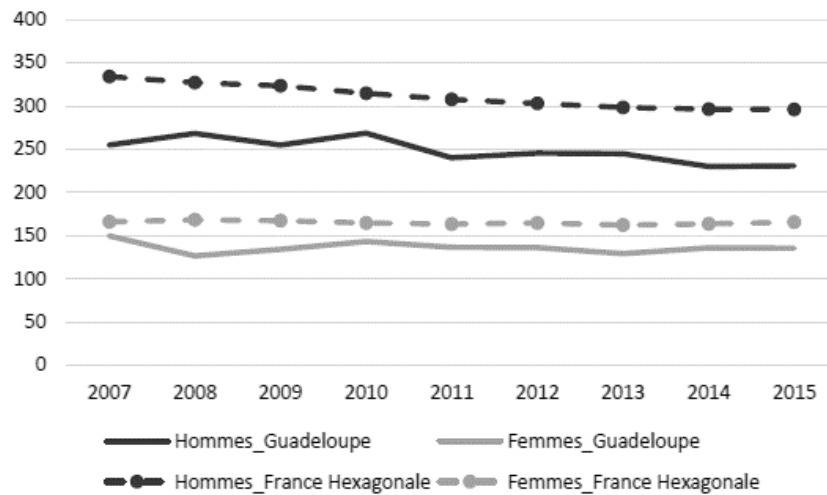


Figure 4: Répartition des principales localisations de cancers en Guadeloupe selon le sexe en 2019 (7)

Les taux standardisés de mortalité par cancer en Guadeloupe ont diminué de 9% chez les hommes : 259/100 000 en 2007-2009 vs. 235/100 000 en 2013-2015. Chez les femmes, on observe une diminution de 3% : 137/100 000 en 2007-2009 vs. 133/100 000 en 2013-2015. En France hexagonale, le taux standardisé de mortalité est plus important qu'en Guadeloupe, quel que soit le sexe. On observe sur la période 2013-2015 : 297/ 100 000 pour les hommes et 164/100 000 chez les femmes.



Source. Inserm (CépiDC), Insee – Exploitation ORSaG
 *Taux standardisés sur l'âge pour 100 000 habitants

Figure 5: Taux standardisé de mortalité en Guadeloupe et en France hexagonale sur la période 2007-2015 (7)

II. Les chimiothérapies orales

Les chimiothérapies orales (CTO) regroupent l'ensemble des médicaments anticancéreux administrés par voie orale, que ce soit des chimiothérapies conventionnelles ou des thérapies ciblées.

II.1. Mécanisme d'action

II.1.1. Cycle cellulaire et cellules tumorales

Toute cellule humaine est sous le contrôle de deux mécanismes :

- **Le cycle cellulaire** (conduit à la fabrication de cellules par leur division)
- **L'apoptose** (processus de mort cellulaire programmée)

Toutes les cellules de l'organisme se divisent selon un même mécanisme appelé mitose. C'est le processus de division d'une cellule mère en deux cellules filles génétiquement identiques. Cette division repose sur une succession de phases regroupées sous le nom de cycle cellulaire. Celui-ci se compose de 5 phases (Figure 6) :

- **G0 ou phase de quiescence** : les cellules n'ont pas commencé leur division.
- **G1 ou 1re phase de la croissance** : la cellule se prépare à la division en produisant des protéines et de l'ARN
- **S ou phase de synthèse** : copie de l'ADN de la cellule mère
- **G2 ou seconde phase de croissance** : production de protéines et d'ARN, préparation à la division
- **M ou mitose (M)** : division en 2 cellules filles génétiquement identiques

Entre chaque phase du cycle cellulaire des points de contrôle sont programmés. Le but est d'identifier des anomalies survenues lors de la division cellulaire, au cours de la réplication ou de la reproduction de l'ADN. Si des anomalies sont présentes, un système de réparation est mis en place par la cellule, sinon celle-ci est détruite par apoptose. Si une erreur échappe au système de réparation cellulaire, alors elle constitue une mutation génétique qui sera transmise aux cellules filles. In fine, l'accumulation de ces mutations peut être à l'origine de la formation de cancer.

Les mutations peuvent être dues soit au hasard, soit à l'exposition à des facteurs de risques comme des agents environnementaux (produits chimiques, virus, radiothérapie) ou des facteurs génétiques héréditaires (gènes BRCA dans le cancer du sein). Pour les mutations à l'origine de cancer, trois catégories de gènes peuvent participer au processus de cancérisation lorsqu'ils sont altérés :

- Les « **proto-oncogènes** »
- Les gènes « **suppresseurs de tumeur** »
- Des gènes qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN

L'altération de ces gènes entraîne une stimulation anormale de la prolifération cellulaire et l'altération des mécanismes d'apoptose.

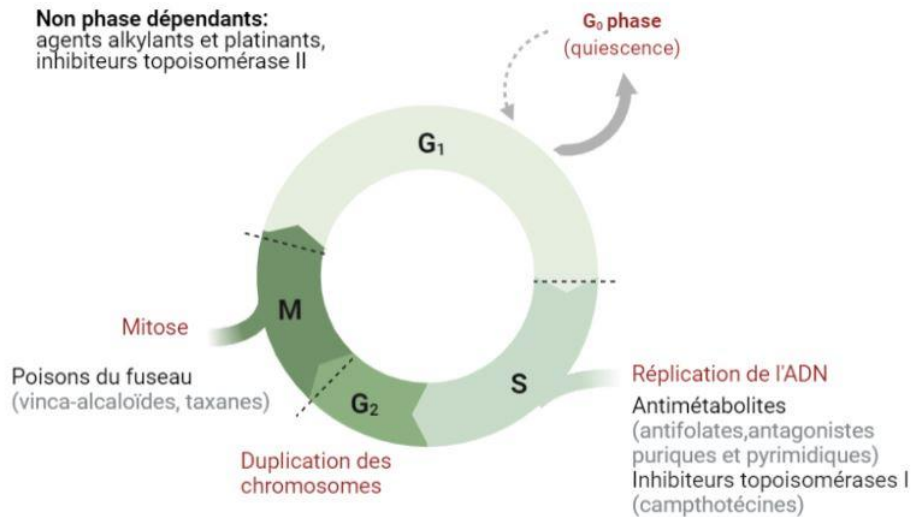


Figure 6 : Cible des principaux anticancéreux sur le cycle cellulaire

*

La croissance et les caractéristiques morphologiques d'une cellule cancéreuse diffèrent par rapport à une cellule saine. Les critères de malignité comprennent l'augmentation de la prolifération cellulaire, la disparition de la différenciation, une croissance infiltrante et le pouvoir d'être métastatique.

La cancérogénèse est un processus multi-étapes initié à partir d'une cellule normale. Au cours de ce processus, la cellule développe : des anomalies de la différenciation terminale, des anomalies du contrôle de la croissance, une résistance à la cytotoxicité et des anomalies de l'apoptose (11).

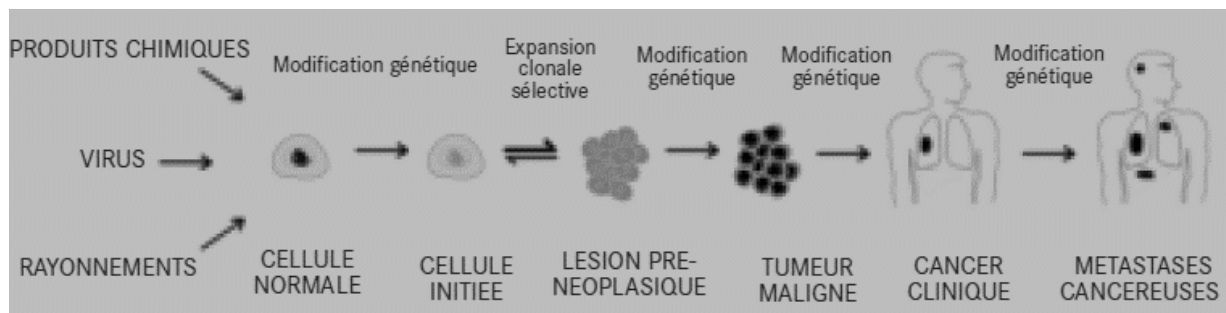


Figure 7: Les différentes étapes de la cancérogénèse (11)

*

La connaissance du processus de cancérisation permet de comprendre le rationnel de l'utilisation des différentes classes de médicaments anticancéreux et de faire le lien avec leurs mécanismes d'action. Seules les chimiothérapies orales seront abordées dans la partie suivante.

II.1.2. Les chimiothérapies conventionnelles

Les chimiothérapies « conventionnelles » ou « cytotoxiques » sont les premières à avoir été disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Elles détruisent les cellules cancéreuses par des mécanismes pharmacologiques non spécifiques touchant la prolifération cellulaire (12).

Suivant le type de chimiothérapie, l'impact sur le cycle cellulaire n'est pas le même (Figure 6).

II.1.2.1. Les agents alkylants

Les agents alkylants interagissent directement avec l'ADN, après métabolisation et formation d'ions carbonium, ils forment des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. Ces liaisons entraînent des perturbations de la transcription et de la réplication de l'ADN, des substitutions de bases, des excisions de bases et des ruptures de l'ADN.

Les trois principales familles d'agents alkylants sont : les moutardes azotées, les nitroso-urées et les dérivées du platine. Sont disponibles sous forme orale: le cyclophosphamide, le melphalan, le pipobroman, la procarbazine, l'altrétamine, le busulfan, l'estramustine, la lomustine, le chlorambucil et le témozolomide (13,14).

II.1.2.2. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques ou des inhibiteurs des enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. Ils interfèrent au niveau de la phase S du cycle cellulaire.

II.1.2.2.1. Les antagonistes foliques

Le représentant de cette famille est le méthotrexate. Il inhibe de façon compétitive, non spécifique, la dihydrofolate réductase (DHFR), ce qui bloque par la suite la synthèse de tétrahydrofolate. Cette action interrompt la synthèse de novo des bases puriques/pyrimidiques et donc la synthèse d'ADN et d'ARN : la prolifération cellulaire est stoppée (4).

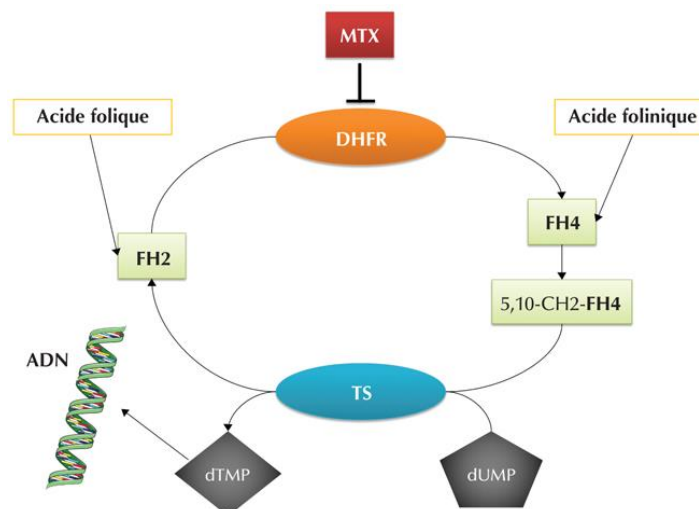


Figure 8: Mécanisme d'action du méthotrexate¹

¹ https://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/methotrexate_a_faibles_doses_et_cytopenies_310680/article.phtml consulté le 24/02/2022
Lucile CANTOURNET | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2022

II.1.2.2.2. Les antagonistes puriques

Parmi les antagonistes des bases puriques, on retrouve la 6-mercaptapurine et la thioguanine. Ce sont respectivement des analogues de la guanine, dans lesquels l'atome d'oxygène en C6 est remplacé par un soufre. Ces modifications structurales stoppent la synthèse d'ADN et d'ARN (15) (13). La fludarabine fait aussi partie de cette famille.

II.1.2.2.3. Les antagonistes pyrimidiques

La capécitabine, la trifluridine et tipiracil sont des prodrogues du 5-fluorouracile administrées par voie orale. Une prodrogue est une substance pharmacologique administrée sous une forme inactive. Une fois administrée, celle-ci est métabolisée *in vivo* en un métabolite actif. Cela permet entre autres d'améliorer la biodisponibilité. Deux mécanismes d'actions principaux sont connus (15):

- La voie de l'ADN avec l'inhibition de la thymidylate synthétase par le FdUMP
- La voie de l'ARN avec une incorporation frauduleuse de F-UTP, interférant avec ses fonctions.

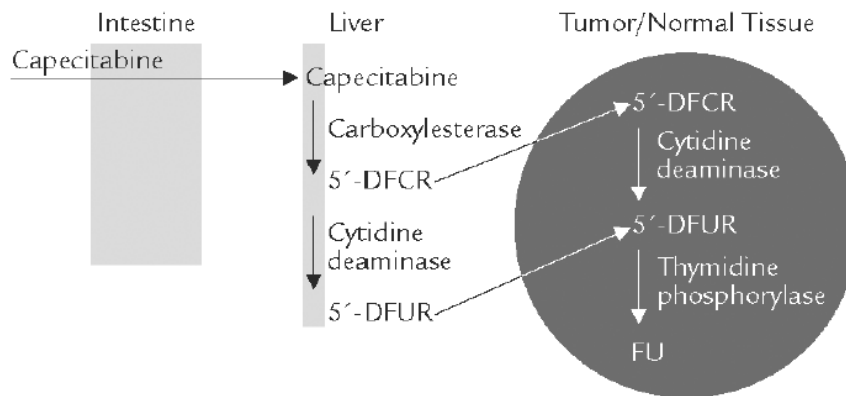


Figure 9: Mécanisme d'action de la Capécitabine (XELODA®) (16)

La conversion de la capécitabine en 5-fluorouracile se fait en 3 étapes. La capécitabine est absorbée par l'intestin et convertie en 5'-désoxy-S-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylestérase, puis en 5'-désoxy-S-fluorouridine (5'-DFUR) par la cytidine désaminase. Ces deux étapes ont lieu dans le foie. Enfin, la thymidine phosphorylase convertit la 5'-DFUR en FU, le médicament actif. Ce phénomène se produit aussi bien dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux ; toutefois, l'enzyme est présente à des concentrations plus élevées dans la plupart des tissus tumoraux. Ce taux élevé permet une activation sélective du médicament et, par conséquent, une toxicité moindre (16).

II.1.2.3. Les inhibiteurs de topoisomérase I et II

Les topoisomérases sont des enzymes nucléaires qui contrôlent la structure de l'ADN. Elles permettent une décondensation de l'ADN en effectuant des coupures transitoires d'un (topoisomérase I) ou des deux brins (topoisomérase II) et en ressoudant les brins coupés afin d'en permettre la copie. Ainsi, elles sont impliquées dans la réplication et la transcription de l'ADN.

On retrouve plusieurs familles dans cette catégorie, la principale est celle des anthracyclines, avec l'idarubicine disponible sous forme orale. Ces molécules s'insèrent dans le double brin de l'hélice d'ADN et inhibent l'activité de la topoisomérase II. L'étoposide de la famille des épipodophyllotoxines, autre inhibiteur de la topoisomérase II, bloque la cellule en phase S tardive ou G2 initiale.

Sous forme orale on retrouve aussi le topotécan. Cette molécule fait partie des inhibiteurs de topoisomérase I induisant des lésions simple-brin qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN.

Toutes ces instabilités dans la structure de l'ADN induisent la mort cellulaire par apoptose.

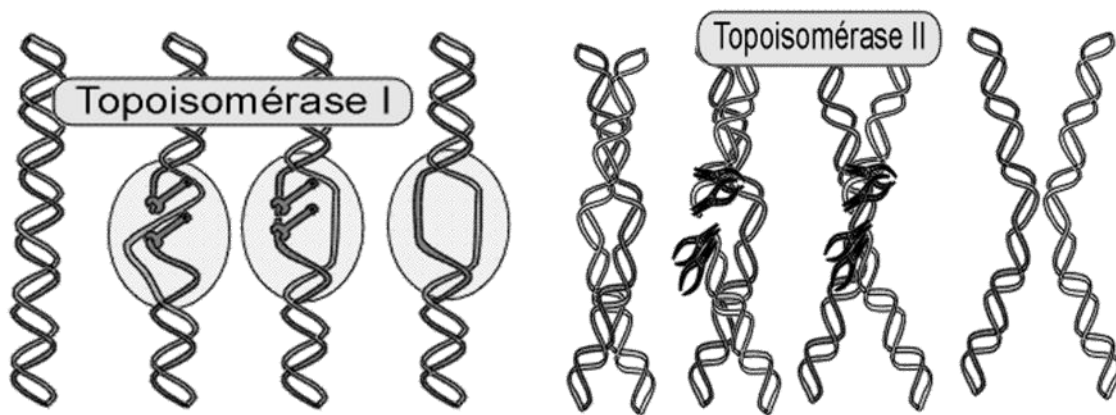


Figure 10: Mécanisme d'action des topoisomérases (I et II) (17)

II.1.2.4. Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau inhibent l'instabilité dynamique des microtubules. Or, les microtubules jouent un rôle fondamental dans la séparation des chromosomes durant la mitose, ainsi que dans de nombreuses fonctions de l'interphase (forme cellulaire, maintien tridimensionnel, transport intracellulaire, sécrétion, neurotransmission...). Ainsi, l'altération des propriétés des microtubules entraîne une activation de la voie apoptotique.

Deux familles principales sont observées : les vinca-alcaloïdes et les taxanes. La voie orale est disponible seulement pour la famille des vinca-alcaloïdes. Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la polymérisation des microtubules. Ces molécules bloquent la division des cellules en métaphase.

*

Une des limites des chimiothérapies conventionnelles est leur manque de sélectivité, altérant à la fois les cellules tumorales et les cellules saines. Le développement de la biologie moléculaire à la fin du XX^{ème} siècle (12) a amené à une meilleure connaissance de la cellule tumorale et a permis d'identifier des anomalies moléculaires. Ces anomalies constituent autant de « cibles » pharmacologiques possibles : ainsi sont nées les thérapies ciblées.

II.1.3. Les thérapies ciblées

Au milieu du XX^{ème} siècle la pharmacogénétique est décrite comme étant « l'étude du rôle des facteurs génétiques dans la réaction de l'organisme aux médicaments ». C'est à partir de cet instant qu'est établie la médecine de précision.

Les thérapies ciblées sont des médicaments dont le mode d'action cible les protéines ou les voies de signalisation cellulaire essentielles à la prolifération ou à la survie de la cellule tumorale.

Selon *Weinstein et. al* (18,19), la survie et la multiplication des cellules cancéreuses peuvent dépendre d'un même oncogène s'activant en continu, malgré un nombre important de mutations entraînant normalement la mort cellulaire. Le but étant de « cibler » cet oncogène qui est essentiel à la survie de la cellule. Par conséquent, le fait de cibler précisément cet oncogène engendrerait la mort apoptotique pour les cellules cancéreuses, tout en n'ayant pas, ou moins, d'effets sur les cellules saines. C'est le principe de « l'addiction oncogénique » (Figure 11).

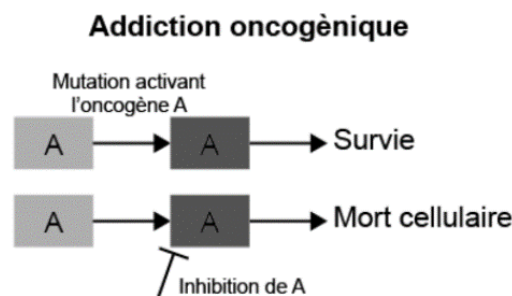


Figure 11: Principe d'addiction oncogénique (20)

Ces oncogènes sont responsables de la formation de nouvelles protéines comme BCR-ABL, mTor ou encore B-RAF, responsables du cancer. La base de la thérapeutique des thérapies ciblées est de cibler ces protéines et leurs nouvelles fonctions.

Le second principe est celui de « létalité synthétique » (20). C'est un principe selon lequel pour engendrer la mort cellulaire, deux gènes ou deux protéines doivent être inhibés en même temps. En général un des deux gènes ou protéines, perd sa fonction par la mutation génétique qui fait que la cellule est cancéreuse, l'autre est donc inhibée pharmacologiquement par la thérapeutique (Figure 12). Le but est d'inhiber la fonction essentielle de la cellule qui lui permet de s'autorenouveler, par exemple les gènes suppresseurs de tumeurs.

Par exemple, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables de la division cellulaire. Or, quand des mutations génétiques viennent affecter ces gènes, le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est plus fréquent chez les femmes porteuses de ces mutations. En effet, ces mutations font perdre leurs fonctions propres aux gènes BRCA, ce qui conduit à leur inhibition. Si on reprend le principe de létalité synthétique, la thérapeutique doit inhiber le gène complémentaire de BRCA pour amener à la mort cellulaire. C'est le cas des inhibiteurs de PARP, ce sont des inhibiteurs de protéines kinase (ITK) qui sont efficaces seulement sur les cellules tumorales déficitaires pour BRCA (donc mutées). Le déficit en BRCA ainsi que la perte de fonction de la protéine associée par la thérapeutique amènent à l'apoptose. C'est l'un des principes de fonctionnement des thérapies ciblées.

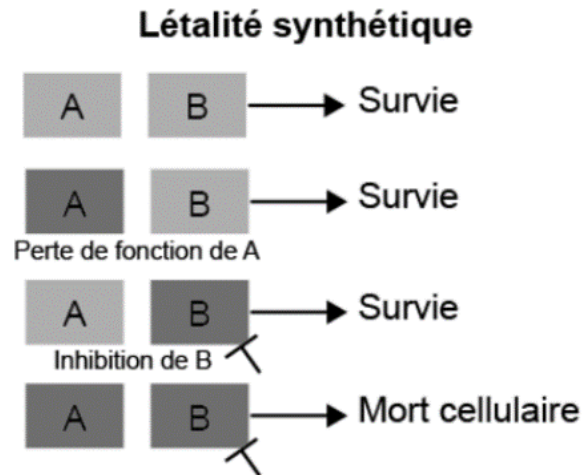


Figure 12: Principe de létalité synthétique (20)

Les thérapies ciblées per os sont pour la majorité des ITK (suffixe « inib ») (13). Leurs mécanismes d'action leur permettent, dans certains protocoles, une association avec les chimiothérapies conventionnelles ou la radiothérapie. Parfois, leurs actions peuvent être additives, voire synergiques (21)

II.1.3.1. Mécanismes d'action des ITK

Les tyrosines kinases (TK) sont des enzymes qui possèdent un rôle majeur dans la signalisation intracellulaire. D'un point de vue physiologique, elles assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphatase (ATP), vers une protéine impliquée dans de nombreux processus de régularisation intracellulaire. Les récepteurs à activité TK sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction cytoplasmique intra et extra-cellulaire. L'activation de ces protéines ou récepteurs permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose et de favoriser l'angiogenèse et la diffusion métastatique (21).

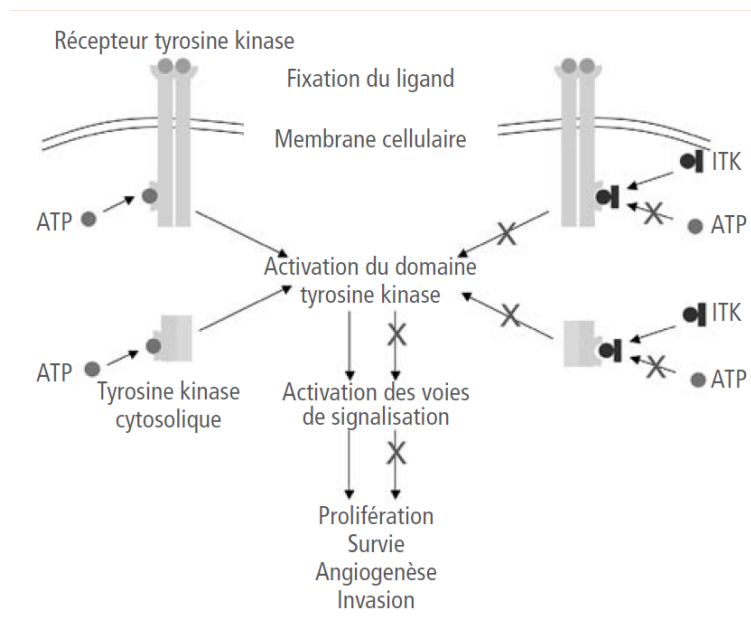


Figure 13: Mécanisme d'action des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Les ITK se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison de l'ATP et bloquent l'activation des sites TK. Le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire est rétabli.

II.1.3.2. Principales cibles des ITK

II.1.3.2.1. Inhibiteurs de BCR-ABL

Le représentant principal de cette famille est l'Imatinib. C'est également la première molécule de thérapie ciblée (13)

BCR-ABL est une protéine de fusion dotée d'une activité TK, provenant du réarrangement de l'oncogène ABL, également appelé chromosome Philadelphie (Phi), correspondant à une translocation chromosomique qui provoque la juxtaposition des gènes BCR et ABL. Cette anomalie génétique est retrouvée dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et certaines leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Les inhibiteurs de BCR-ABL agissent de manière compétitive par mimétisme avec l'ATP. La suite du mécanisme d'action est semblable à tous les autres ITK.

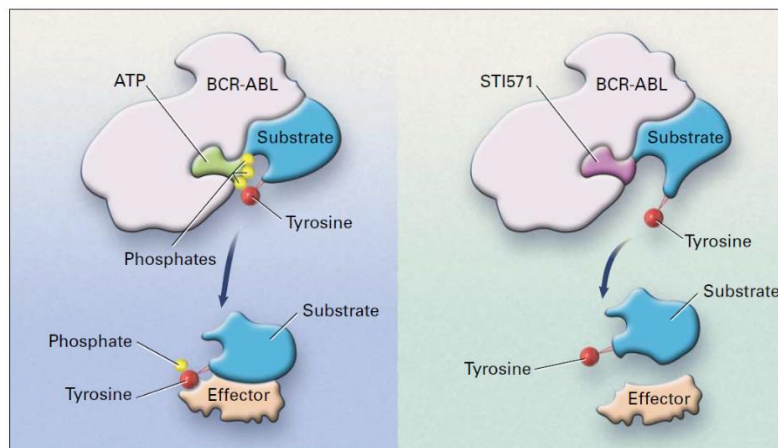


Figure 14: Principe du mécanisme d'action des inhibiteurs de BCR-ABL avec le premier ITK (22)

II.1.3.2.2. Inhibiteurs d'Epidermal Growth Factor (EGFR)

C'est la deuxième grande famille d'ITK. Les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGF) sont des récepteurs à activité TK impliqués de façon majeure dans l'oncogenèse de nombreux type de cancer d'origine épithéliale (sein, poumons, ORL, pancréas, glioblastome...) (12)

Le géfinitib, l'erlotinib et l'afatinib sont les principaux représentants de cette classe. Ce sont des inhibiteurs d'HER1 prescrit essentiellement dans le cancer du poumon non à petites cellules. Dans le cancer du sein avec surexpression d'HER2 on retrouve le lapatinib inhibiteur des récepteurs HER1 et HER2 (13)

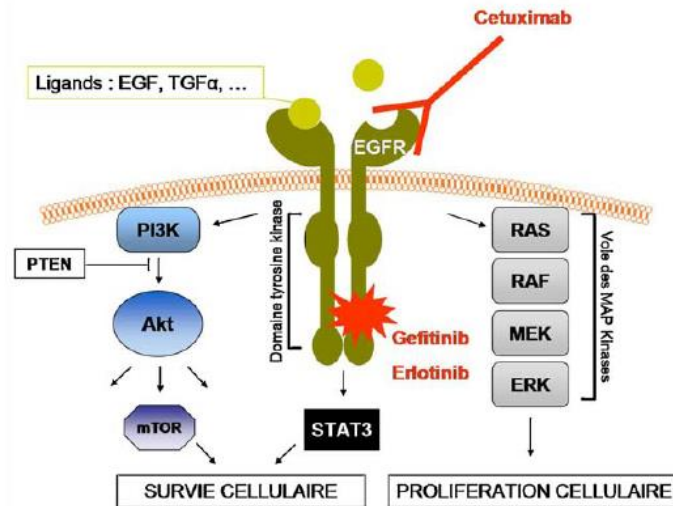


Figure 15: Représentation schématique EGFR et des voies de signalisation sous-jacentes, ainsi que du mécanisme d'action des principaux inhibiteurs d'EGFR (23)

II.1.3.2.3. Anti-angiogéniques

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Pendant leur développement, les cellules tumorales consomment de l'oxygène et les nutriments apportés par les vaisseaux. Quand la tumeur atteint une taille suffisamment importante, l'hypoxie, l'inflammation locale, le stress mécanique ou certaines mutations génétiques, favorisent la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques tels que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Cela aboutit à la formation *de novo* de vaisseaux tumoraux ou au détournement de vaisseaux préexistants (24).

Les anti-angiogéniques agissent sur la population cellulaire normale : les cellules endothéliales. Leur mécanisme d'action sur les cellules cancéreuses est indirect. La principale voie de signalisation inhibée par ces molécules est celle du VEGF. Les ITK agissent par blocage compétitif du site de l'ATP, de ce fait plusieurs récepteurs du VEGF sont inhibés (R2 mais également R1 et R2). De plus, ces ITK ont la capacité d'être multikinase, ils ne sont pas spécifiques du récepteur VEGF. Ces inhibiteurs sont capables, à la fois :

- De limiter l'angiogenèse en agissant sur les cibles endothéliales (VEGF, Tie2, FGFR): effet anti-prolifératif indirect, la tumeur ne reçoit plus de nutriments ni d'oxygène.
- De réduire l'activité des protéines oncogéniques (C-Kit, Raf, PET) par effet antiprolifératif direct (11)

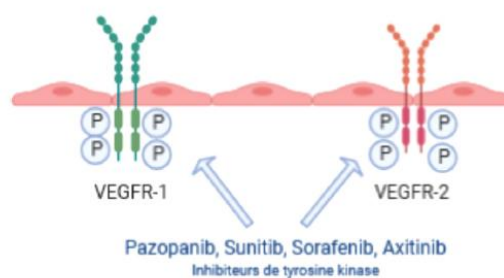


Figure 16: Mécanisme d'action des ITK anti-angiogéniques (24)

On retrouve dans cette famille le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib et le sorafénib.

II.1.3.2.4. Inhibiteur de mTor

Le principal représentant de cette classe est l'évérolimus, c'est un inhibiteur spécifique de la voie de signalisation de mTOR. Cette inhibition interfère avec les protéines du cycle cellulaire, de l'angiogenèse ou de la glycolyse. Les taux de VEGF sont réduits (26)

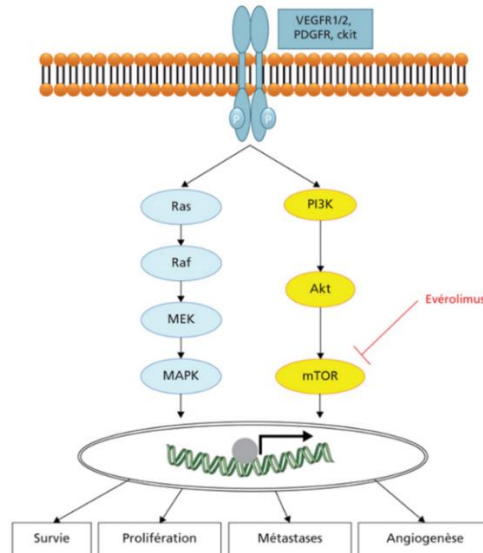


Figure 17: Mécanisme d'action de l'évérolimus²

II.1.3.2.5. Inhibiteur de la voie Hedgehog

Les deux représentants de cette classe sont le vismodegib et sonidégib. Le mécanisme de signalisation de la voie de Hedgehog, à travers une protéine transmembranaire SMO, entraîne l'activation de facteur de la transcription *GLI* qui migre dans le noyau et induit la transcription des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le vismodegib se lie à la protéine SMO et l'inhibe, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog (26)

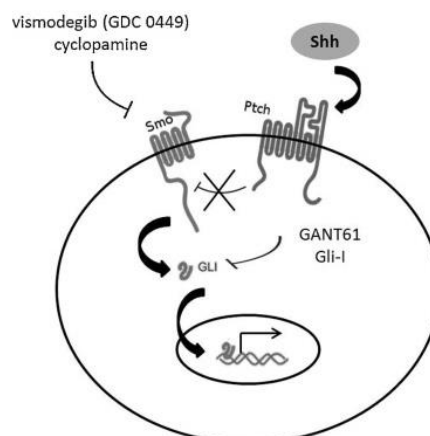


Figure 18: Mécanisme d'action du vismodegib (27)

² https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/everolimus_et_sunitinib_dans_le_traitement_des_tumeurs_neuroendocrines_digestives_utilisation_en_pratique_310730/article.phtml consulté le 25/02/2022

II.1.3.2.6. Inhibiteur spécifique de la protéine anti-apoptotique BCL-2

Le représentant de cette classe est le vénétoclax. C'est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2. Une surexpression de BCL-2 a été mise en évidence dans les cellules leucémiques (LLC) où elle agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie.

II.1.3.2.7. Inhibiteur de la protéine sérine/thréonine kinase BRAF

Ces ITK sont des petites molécules inhibitrices compétitives, puissantes et hautement sélectives. Elles inhibent la voie BRAF dans les cellules tumorales. Cette famille est composée du vémurafénib, du dabrafénib et de l'encorafénib. Ils sont associés aux inhibiteurs de MEK : binimétinib, tramédinib et cobimétinib.

Les inhibiteurs de BRAF et de RAF sont prescrits en association, notamment dans le traitement du mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 (26).

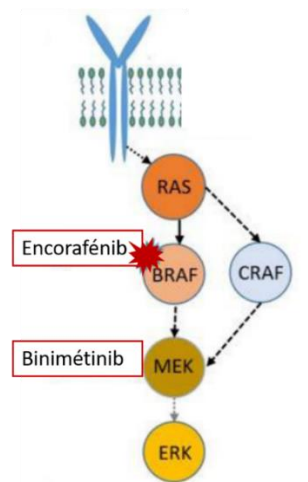


Figure 19: Mécanisme d'action de l'encorafénib et du binimétinib³

II.1.3.2.8. Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK)

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines hautement sélectif et réversible. Les cyclines D1 et CDK4/6 sont en aval de nombreuses voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire.

Le ribociclib et l'abémaciclib font aussi partie de cette famille.

II.1.3.2.9. Les inhibiteurs de PARP

Les PARP sont des enzymes impliquées dans les mécanismes de réparation de cassures simples brin de l'ADN. Leurs inhibitions provoquent la persistance de ces cassures qui, lors de la phase de réplication, seront transformées en cassures doubles-brins. Ces molécules sont efficaces seulement sur les cellules tumorales déficitaires pour BRCA (28)

³ https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/braftovi-mektovi-v1_1pro-1.pdf

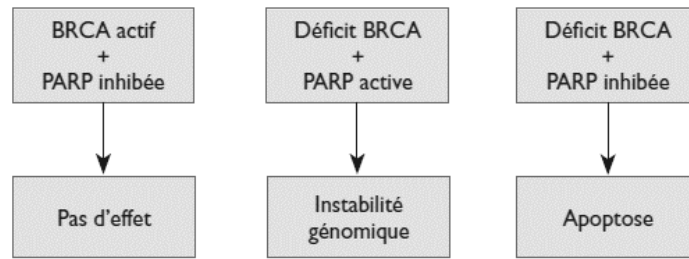


Figure 20: Conséquence du déficit en BRCA et de l'inhibition de la PARP sur la cellule (28)

L'olaparib et le niraparib sont des inhibiteurs de PARP.

II.2. Polymédication et interactions médicamenteuses.

La polymédication se définit comme la consommation quotidienne d'au moins 5 médicaments. Elle est responsable de l'augmentation du risque iatrogénique, de la diminution de l'adhésion thérapeutique et de l'augmentation des prescriptions inappropriées (29,30).

Les patients bénéficiant d'une CTO sont pour la plupart polymédiqués. En plus de recevoir leur traitement contre le cancer, s'ajoutent les traitements de support, les traitements des comorbidités ou encore l'automédication. Une étude a mis en évidence que 46% des patients sous anticancéreux oraux avaient une interaction médicamenteuse, dont 16% étaient majeures (31). Ainsi, avec les anticancéreux oraux, le risque d'interactions médicamenteuses est important

II.2.1. Interactions médicament-médicament

Le mécanisme de ces interactions médicamenteuses peut être d'ordre pharmacocinétique (effet de l'organisme sur le médicament), ou pharmacodynamique (effet du médicament sur l'organisme). Nous pouvons citer en exemple, un allongement de l'intervalle QT décrit avec certains ITK (32), ou des troubles digestifs et neurologiques.

Les interactions médicamenteuses les plus fréquentes sont celles d'ordre pharmacocinétique, tout le système ADME (*Absorption Distribution Métabolisation Elimination*) peut être perturbé, particulièrement l'absorption et la métabolisation.

II.2.1.1. Interactions médicamenteuses relatives à l'absorption

L'augmentation du pH gastrique par les Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP), ou les topiques gastro-intestinaux, diminuent la solubilité de certains anticancéreux oraux et par conséquent modifient leur absorption digestive. Une diminution de l'efficacité de la molécule anticancéreuse par diminution de sa concentration est alors possible. Ceci est associé à une perte de chance pour le patient. Pour certains ITK, ainsi qu'avec la capécitabine, une diminution de la survie des malades a pu être observée lors de la prise concomitante d'IPP (33,34).

La conduite à tenir devant ce cas de figure est de réévaluer la nécessité d'un traitement par IPP. Ou encore d'envisager un remplacement par des pansements gastrique à distance de la prise de CTO, par exemple.

II.2.1.2. Interactions médicamenteuses relatives au métabolisme

La majorité des thérapies ciblées *per os* sont des substrats du CYP450 3A4 (35,36), ceci favorise le risque d'interactions médicamenteuses.

Avec des inducteurs enzymatiques, tels que certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...) et anti-infectieux (rifampicine, éfavirenz...) une diminution des substrats du CYP3A4 est attendue : par conséquent une diminution de l'efficacité du traitement anticancéreux.

Avec des inhibiteurs enzymatiques puissants, tels que les azolés par exemple, une augmentation des concentrations plasmatiques de la CTO est attendue. Le patient est donc exposé à une toxicité accrue de l'anticancéreux. Par exemple, la co-administration du lapatinib et du kétoconazole, augmente la concentration plasmatique du lapatinib d'environ 3,6 fois (37). L'augmentation des concentrations plasmatiques des ITK peut amener à une pause thérapeutique de l'anticancéreux oral.

Dans la littérature il a été reporté le cas d'un patient traité par erlotinib et phénytoïne (200 mg/j). Les concentrations plasmatiques de l'antiépileptique ont été multipliées par quatre au bout de deux semaines de traitements concomitants. Malgré une réduction posologique de la phénytoïne, deux semaines plus tard, des effets indésirables graves sont apparus (maaises, dysarthries, ataxie...). Il a été nécessaire de diminuer de 50% la dose de phénytoïne (35). Ces exemples témoignent de l'importance de détection des interactions médicamenteuses dans le parcours de soin du patient.

La conduite à tenir pour le pharmacien hospitalier est de proposer des substitutions des traitements habituels du patient si celui-ci contient des inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes. Le switch d'un ITK par un autre peut être aussi conseillé pour diminuer le risque d'interactions médicamenteuses. Si un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la CTO est disponible, c'est une option envisageable pour adapter de façon plus précise les posologies et éviter de changer de traitement anticancéreux.

A l'inverse, certaines CTO peuvent être des inducteurs/inhibiteurs enzymatiques. Les concentrations des médicaments associées sont alors impactées. C'est l'exemple du dabrafénib. En association avec des traitements immunosuppresseurs, le risque de sous exposition au traitement est majeur (risque de rejet majoré), du fait de l'induction enzymatique puissante du dabrafénib (38)

Les traitements médicamenteux ne sont pas les seuls éléments à prendre en compte lors d'une instauration de CTO. L'influence des médecines complémentaires, de la phytothérapie et de l'alimentation est toute aussi importante.

II.2.2. Interactions médicaments – médecines complémentaires

En France, 63% des personnes font confiance à la phytothérapie et près de 35% utilisent des plantes en complément de la médecine « classique » (39). D'après le *National Center for Complementary and Integrative Health* (NCCIH), l'efficacité des CTO peut être impactée par les médecines complémentaires, notamment avec des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il est donc important de faire un état des lieux de la consommation de ces substances par le patient avant toute instauration d'anticancéreux oral.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisé pour ses propriétés antidépressives, est un puissant inducteur enzymatique du CYP 3A4. Dans la littérature, deux essais cliniques ont

montré des concentrations plasmatiques d'imatinib réduite avec une prise concomitante de millepertuis (40,41). La prise de millepertuis doit donc être déconseillée avec toutes les CTO substrat du CYP 3A4. A l'inverse, le jus de pamplemousse est un inhibiteur enzymatique du CYP 3A4. Sa consommation doit être réduite durant la prise de CTO.

Le *Panax Ginseng* connu pour ses propriétés supposées anticancéreuses et antioxydantes, est susceptible de modifier l'élimination de certains anticancéreux oraux en modulant l'activité du CYP 3A4 et 2D6 (42). Ceci est moins évident qu'avec le millepertuis.

La prise concomitante de CTO et d'antioxydants (vitamine C, E, A ; sélénium...) et de plantes aux propriétés antioxydantes (gingembre, baies de goji...) pourrait être à l'origine d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques (43). Malgré des mécanismes assez méconnus, il est donc préférable de déconseiller ce type d'association.

L'utilisation de médecines complémentaires telle que la phytothérapie, est largement utilisée chez les patients atteints de cancer. Il est donc essentiel que les professionnels de santé soient informés afin de diminuer le risque d'interactions et d'effets indésirables qui pourraient, par la suite, altérer le parcours de soin du patient.

II.3. Principales toxicités des chimiothérapies orales et gestion des effets indésirables.

Les chimiothérapies conventionnelles, sont toxiques pour toutes les cellules du corps humain, et particulièrement celles à renouvellement rapide (cellules médullaires, de l'épithélium digestif, les phanères...). Les thérapies ciblées, depuis leur arrivée massive sur le marché, sont connues pour provoquer des toxicités moindres, mais plus spécifiques et ciblées.

Les effets indésirables sont classés en différents grades en fonction de la sévérité de l'effet. C'est une échelle qui permet de promouvoir la conduite à tenir en cas de survenue de l'effet indésirable et de pouvoir agir en conséquence. Les grades vont le plus souvent du grade 1 au grade 4. Les grades 1 montrent un trouble léger jusqu'au grade 4 qui engendre une mise en jeu du pronostic vital ainsi qu'une prise en charge en urgence.

Pour chaque toxicité, les différents grades, d'après le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), seront présentés ainsi que les conseils/règles hygiéno-diététiques proposés au patient pour leur gestion (26,44).

II.3.1. Toxicité digestive

II.3.1.1. Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements chimio induits (NVCI) sont des effets indésirables fortement redoutés par les patients débutant une chimiothérapie. Une mauvaise connaissance des NVCI, ainsi qu'une mauvaise gestion, ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients

« La nausée est un trouble caractérisé par une sensation d'écoeurement, et/ou l'envie impérieuse de vomir ».

Tableau 1: Gradation des nausées sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3
Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants : nécessite une sonde de nutrition, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation

« Le vomissement est un trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche ».

Tableau 2: Gradation des vomissements sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1 ou 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	3 à 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	Plus de 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h ; nécessite une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessite une prise en charge en urgence

Conseils hygiéno-diététiques à appliquer avant et pendant le traitement :

- Favoriser les aliments froids ou tièdes, éviter les boissons chaudes, les aliments frits, gras ou épicés,
- Fractionner les repas (plusieurs petits repas au lieu de 2 traditionnels), manger lentement en mastiquant pour faciliter la digestion,
- Avoir une bonne hydratation (boire 2L par jour), favoriser les boissons fraîches et privilégier de boire avant et après les repas.
- Eviter le tabac.

Des traitements anti-émétiques sont proposés au patient en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie, de l'utilisation antérieure d'anti-émétiques et des facteurs de risque individuels. En effet, les chimiothérapies sont classées en fonction de leur potentiel émétisant : hautement émétisant (>90%), modérément émétisant (30 à 90%), faiblement émétisant (10 à 30%) et très faiblement émétisant (<10%). En fonction du statut émétique de la molécule, les prémédications ne seront pas les mêmes.

Parmi les traitements contre les nausées et les vomissements sont utilisés : les corticoïdes et les sétrons en première intention, les anti-D2 en seconde intention. Le traitement anti-émétique doit être adapté selon l'évolution du patient et les types de vomissements (anticipés, aigus, retardés, réfractaires). En cancérologie différents types de vomissements sont décrits.

Tableau 3: Les différents types de NVCI en cancérologie

Type de vomissement	Caractéristiques
Anticipés	Surviennent avant la chimiothérapie
Aigus	Surviennent au cours des 24h après l'injection de la chimiothérapie
Retardés	Surviennent après la 24ème heure de l'injection de la chimiothérapie (sans limite de fin)
Refractaires	NVCI malgré un traitement bien conduit

II.3.1.2. Diarrhées et constipations

« La diarrhée est un trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides »

Tableau 4: Gradation des diarrhées sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Émission de 3 à 4 selles journalières en plus par rapport à d'habitude	Émission de 4 à 6 selles journalières en plus par rapport à d'habitude	Emission de 7 selles ou plus par rapport à d'habitude ; nécessite une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessite une prise en charge en urgence

Conseils hygiéno-diététiques à prendre en compte en cas de diarrhée :

- Privilégier une bonne hydratation, au moins 2L par jour.
- Favoriser une alimentation pauvre en fibres (riz, pâtes, pommes de terre vapeur, carottes cuites, fruits cuits...)
- Eviter une alimentation susceptible d'augmenter le transit intestinal (crudités, fruits crus, café, lait...)
- Eviter l'alcool et le tabac

Les traitements en cas de diarrhées induites par les chimiothérapies sont composés de solutés de réhydratation orale en cas de grade 1, voire 2. Au-delà du grade 2, un traitement antidiarrhéique sera proposé après avis médical. Le Smecta® et le Tiorfan® sont à privilégier en première intention, l'Imodium® en seconde intention.

La constipation est caractérisée par une évacuation intestinale irrégulière, peu fréquente et difficile.

Tableau 5: Gradation de la constipation sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Symptômes occasionnels ou par intermittence avec utilisation occasionnelle de laxatifs, modification de régime alimentaire ou lavement	Symptômes persistants avec usage régulier de laxatifs ou lavements ; gêne modérée dans les activités de la vie quotidienne	Constipation sévère avec indication à évacuation manuelle à l'hôpital ; gêne importante dans les activités de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessite une prise en charge en urgence.

Conseils hygiéno-diététiques à prendre en compte en cas de constipation :

- Privilégier une bonne hydratation, au moins 2L par jour.
- Favoriser les produits riches en fibres (légumes verts, crudités, fruits crus, pruneaux, fruits secs...)
- Pratiquer de l'activité physique pour activer le péristaltisme intestinal (exemple 45 minutes de marche en pied)
- Eviter les aliments ralentissant le transit intestinal (chocolat, cacao, banane, riz, pâtes...)
- Eviter la consommation d'alcool

Un traitement par laxatifs peut être proposé au patient. Les médicaments à privilégier sont les laxatifs osmotiques (FORLAX®, MOVICOL®, DUPHALAC®) en première intention et les laxatifs stimulants en seconde intention (DULCOLAX®), avec pour ces derniers un usage limité dans le temps. L'utilisation de laxatifs de lest, huileux ou lubrifiant est également possible.

La prescription de laxatifs par voie orale ou rectale doit prendre en compte l'historique médical du patient, ses comorbidités ainsi que les interactions avec les autres traitements.

II.3.1.3. Mucites

« La mucite est un trouble caractérisé par une inflammation des muqueuses buccales »

Tableau 6: Gradation des mucites sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessite pas de traitement.	Douleur modérée ; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessite une modification diététique	Douleur sévère ; interfère avec la prise alimentaire	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessite une prise en charge en urgence.

Avant le début du traitement, le patient se doit d'effectuer un bilan bucco-dentaire complet.

Conseils hygiéno-diététiques à donner au patient pendant la chimiothérapie :

- Adopter une hygiène buccale stricte : brossage de dents après chaque repas, utilisation de brosse à dents souple et de bain de bouche (sans alcool) réguliers
- Favoriser une alimentation tiède ou froide, mixer les aliments.
- Eviter les boissons et les plats chauds, les produits épicés, les aliments durs, tranchants, croquants, l'alcool et le tabac.
- Stimuler la production de salive (boire de l'eau régulièrement, mâcher un chewing-gum, utiliser des sprays humidificateurs...)

Le traitement des mucites repose sur l'utilisation de bain de bouche à base de bicarbonate de sodium dans lesquels sont mélangées différentes substances actives (type Xylocaïne®, Kardegic®, méthylprednisolone...). L'utilisation locale d'anesthésiques, d'antalgiques et de corticoïdes peut être nécessaire. Pour les stades avancés, une recherche systématique d'une co-infection herpétique est recherchée.

II.3.2. Toxicité hématologique

II.3.2.1. Anémie

« L'anémie est un trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, d'un essoufflement, des palpitations cardiaques, un souffle systolique, une léthargie et une fatigabilité »

Tableau 7: Les différents grades de l'anémie sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Supérieur à 10 g/dL mais < à la valeur normale minimale	Entre 8 et 10 g/dL	Inférieur à 8 g/dL	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessite une prise en charge en urgence

Un suivi régulier de la Numération Formule Sanguine (NFS) avant l'instauration de la CTO puis tout au long du traitement est nécessaire. Une surveillance du bilan martial est également préconisée.

Le traitement de l'anémie repose sur :

- La correction de la cause de l'anémie, en dehors de la prise de chimiothérapie
- Ou l'administration de facteurs de croissance érythropoïétiques, avec ou sans supplémentation en fer
- Ou la transfusion sanguine

II.3.2.2. Neutropénie

« La neutropénie est un trouble caractérisé par une diminution du nombre de neutrophiles »

Tableau 8: Les différents grades de la neutropénie sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Supérieur à 1,5 G/L mais < à la valeur normale minimale	Entre 1 et 1,5 G/L	Entre 0,5 et 1 G/L	< 0,5 G/L (= agranulocytose)

Un contrôle régulier de la NFS permet de surveiller l'apparition d'une neutropénie.

Différentes méthodes prophylactiques peuvent être envisagées pour prévenir la neutropénie et ses conséquences infectieuses :

- Par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF)
- Par médicament anti-infectieux
- Par limitation du risque infectieux : lavage régulier des mains, hygiène corporelle rigoureuse, limiter les contacts rapprochés avec les personnes présentant une infection, éviter les aliments comme les crustacés, la charcuterie, le lait cru...
- Par la vaccination

Devant tout signe de fièvre supérieure ou égale à 38,5°C ou supérieure ou égale à 38°C pendant une heure ou plus, le patient doit immédiatement prendre contact avec un médecin. En cas de neutropénie fébrile, le pronostic vital est engagé !

II.3.2.3. Thrombopénie

« La thrombopénie est un trouble caractérisé par une diminution des plaquettes dans un échantillon sanguin »

Tableau 9: Les différents grades de la thrombopénie sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Supérieur à $75 \times 10^9/L$ mais < à la valeur normale minimale	Entre 50 et $75 \times 10^9/L$	Entre 25 et $50 \times 10^9/L$	< à $25 \times 10^9/L$

Un contrôle régulier de la NFS est essentiel tout au long du traitement pour prévenir une thrombopénie.

Conseils pour prévenir une thrombopénie :

- Surveiller la survenue de saignements, d'hématomes en cas de choc (bricolage, sport, jardinage...) et prévenir son médecin le cas échéant
- Utiliser une brosse à dents souple
- Surveiller l'apparition de sang dans les selles et dans les urines
- Ne pas prendre d'anti-inflammatoire non stéroïdien, ni d'aspirine

En cas de thrombopénie sévère, il est possible de transfuser des concentrés plaquettaires en cas de syndrome hémorragique.

II.3.3. Toxicité cutanée : le syndrome pied main (SPM)

Les toxicités cutanées peuvent se manifester sous différentes formes : sécheresse cutanée, acné, folliculite, kératose, photosensibilisation, etc. Le plus fréquemment retrouvé est le SPM, notamment sous capécitabine.

« Le SPM est un trouble caractérisé par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds. »

Tableau 10: Les différents grades du SPM sous chimiothérapie

Grade 1	Grade 2	Grade 3
Modifications légères de la peau ou dermatite légère sans douleur	Modifications cutanées avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Modifications cutanées sévères avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Conseils hygiéno-diététiques à donner au patient pour prévenir un SPM :

- Adopter une bonne hygiène cutanée : hydratation des pieds et des mains avec une crème émolliente, utiliser un gel douche surgras (sans savon, sans parfum, hypoallergénique), éviter les bains très chauds, bien sécher les extrémités après lavage
- Se protéger du froid (port de gants, de chaussettes...)
- Eviter les chaussures trop serrées
- Eviter l'exposition au soleil et aux UV, appliquer régulièrement un écran solaire (indice 50)
- Porter des gants pour le bricolage, le jardinage...

Une prophylaxie du SPM est possible avec l'application d'une crème émolliente dès le début du traitement anticancéreux. Lors de l'apparition de zone inflammatoire, des corticoïdes peuvent être prescrits par le médecin.

II.4. Virage ambulatoire de la prise en charge des cancers : essor des chimiothérapies orales

On assiste depuis quelques années à un essor des chimiothérapies orales (CTO), incluant les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées. La prise en charge des patients sous CTO engendre de nouveaux objectifs pour les équipes soignantes : amélioration de l'observance médicamenteuse, prévention et gestion des effets indésirables, détection et gestion des interactions médicamenteuses. L'expertise pharmaceutique par les pharmaciens cliniciens hospitaliers et officinaux devient incontournable dans ces parcours.

II.4.1. Contexte épidémiologique

L'utilisation des premiers anticancéreux oraux remonte aux années 1950. Les premières molécules disponibles en chimiothérapies conventionnelles font partie de la famille des agents alkylants (les premiers furent utilisés pendant la Seconde Guerre Mondiale). Cette famille est aussi la première à être représentée sous forme orale. Depuis beaucoup de familles de cytotoxiques sont présentes sous cette forme. Par la suite les premières hormonothérapies sont apparues, ainsi que les thérapies ciblées.

Depuis les années 2000, le nombre de patients sous thérapie orale (TO) ne cesse d'augmenter. Cette grande révolution des anticancéreux oraux est due à l'avènement des thérapies ciblées. L'imatinib est le premier représentant de cette classe à voir le jour, c'était en 2001. Il est encore largement utilisé à l'heure actuelle en hématologie. La venue sur le marché de ces nouvelles molécules a permis de compléter un arsenal thérapeutique, représenté par les chimiothérapies conventionnelles, venant à s'essouffler. Avec les thérapies ciblées est apparue la médecine dite de précision. Le développement de ces thérapies ciblées est lié au progrès d'identification de certains mécanismes cancéreux, notamment l'identification de cibles moléculaires.

Depuis 2004, plus de la moitié des nouveaux traitements anticancéreux ayant une AMM sont administrés par voie orale. D'ici 2025, la proportion de ces traitements devrait passer à au moins 50% de l'arsenal thérapeutique dans cette spécialité médicale (45).

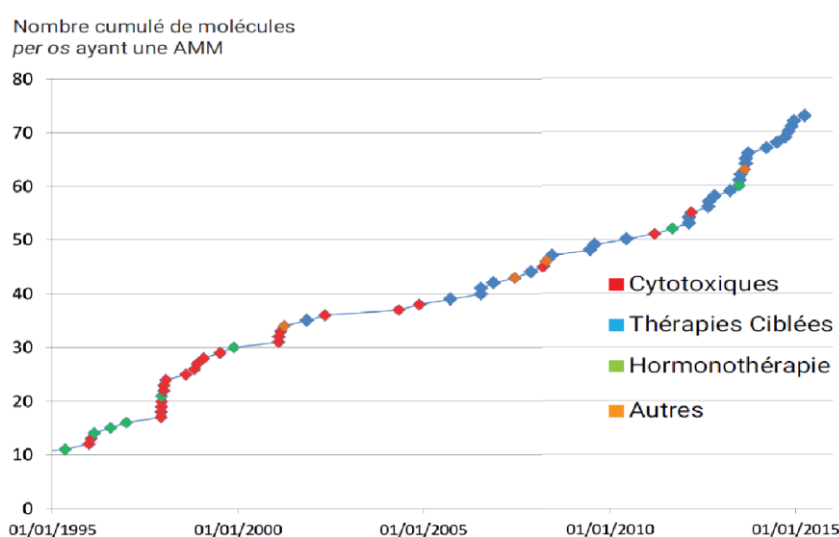


Figure 21 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM entre 1995 et 2015. (7)

A l'heure actuelle (année 2022), 86 CTO (Annexe 1) sont disponibles sur le marché. Parmi elles, 64% sont des thérapies ciblées, 33% des chimiothérapies conventionnelles et 3% des immunomodulateurs.

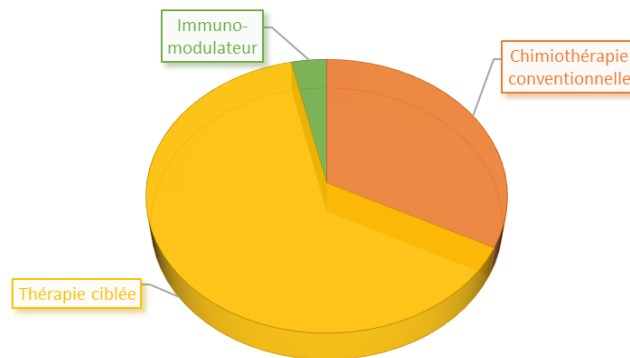


Figure 22: Répartition des différentes CTO disponibles sur le marché (Avril 2022)

II.4.2. Place des chimiothérapies orales dans la stratégie thérapeutique du cancer.

Nous retrouvons différents types de stratégies thérapeutiques dans le cancer : la chirurgie, la radiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, les chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées.

Avec les progrès de la génomique et de la cancérologie les TO font partie intégrante de la stratégie thérapeutique et des nouvelles recommandations dans le traitement du cancer. Les TO sont donc de plus en plus au centre de la prise en charge pour certain cancer. La stratégie thérapeutique repose essentiellement sur la voie orale pour certaines pathologies. C'est le cas du cancer du rein et de la leucémie myéloïde chronique (LMC) (47). De plus, la prise en charge par voie orale n'est pas réservée uniquement à des cancers en stade avancé ou métastatique. Elle constitue de plus en plus un traitement de première intention.

Dans le carcinome rénal à cellules claires, le sunitinib et le pazopanib sont les traitements de référence en première ligne, pour les patients de bon pronostic. On retrouve également le cabozantinib en 2^{ème} et 3^{ème} ligne, ainsi qu'en 1^{ère} ligne pour les pronostics intermédiaires (48). Contrairement à d'autres pathologies, plusieurs lignes de traitements oraux sont possibles. Dans le cancer du rein, les chimiothérapies injectables possèdent une place marginale.

En hématologie, on retrouve l'imatinib dans le traitement de première intention dans la LMC (49). Cette thérapie ciblée, qui est la première à avoir été mise sur le marché, a l'AMM en première intention, depuis décembre 2002. Elle est toujours aussi utilisée à l'heure actuelle. Dans le myélome multiple (MM), la stratégie de première intention est basée sur le protocole DVT-d (association de daratumumab, bortézomib, thalidomide et dexaméthasone). La thalidomide a une place centrale dans le traitement du MM, tout comme le lénalidomide qui est largement utilisé en 2nd intention, ainsi qu'en 1^{ère} intention pour les patients non éligible à l'autogreffe. La combinaison de thérapie ciblée associée à l'immunothérapie (anticorps monoclonaux) est de plus en plus fréquente (13).

Le cancer du sein possède un arsenal thérapeutique complexe du fait de traitement spécifique selon le type de cancer (luminal, HER+, triple négatif...). L'arsenal thérapeutique repose essentiellement sur des chimiothérapies conventionnelles injectables en 1^{ère} intention au stade localisé. Il se compose également d'immunothérapie notamment avec le trastuzumab : retrouvé en 1^{ère} intention dans le type HER2+ en association au taxane. La forme orale est

présente au stade avancé du cancer, en 3^{ème} ligne pour le type HER2+ au stade localisé (lapatinb + capécitabine ou en association avec le trastuzumab) (50). Pour le type RH+ métastatique, le palbociclib est recommandé en 1^{ère} intention en association avec l'hormonothérapie (51). La 2nd ligne repose également sur de la thérapie orale. Dans le cancer triple négatif c'est la cécépécitabine qui est retrouvée en 2nd ligne. Des traitements par voie orale sont également disponibles en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (exemple de l'alpelisib (52)), ainsi qu'en essais-cliniques.

Une des caractéristiques de la stratégie thérapeutique par les CTO est le ciblage moléculaire. Aux premiers abords, cette précision peut être perçue comme un avantage, mais le fait de cibler une mutation génétique en particulier, diminue la cohorte de patients éligible. Par exemple, dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), le pralsetinib (actuellement en ATU) est un ITK ciblant les fusions et les mutations oncogènes de *RET*. Cette mutation ne représente que 1 à 2% des CBNPC, or c'est la forme du cancer du poumon la plus fréquente (53). Par conséquent, peu de patients, sont concernés par cette nouvelle thérapeutique. C'est l'une des limites des thérapies ciblées et de la médecine de précision.

II.4.3. Les intérêts de la voie orale

II.4.3.1. Du point de vue des patients

Qualité de vie

La majorité des patients ont une préférence pour la voie orale (54). Cette voie est perçue pour les patients comme moins traumatique, plus confortable, indolore et moins angoissante (55,56). Dans une étude menée en 2019, en Espagne (57), sur 412 patients atteints de cancer du sein ou du poumon, 77% d'entre eux préfèrent la voie orale. Sur ces 77%, 71% ont considéré leur vie quotidienne moins perturbée. Une proportion de 87% considère plus « simple » d'avaler un comprimé, et 57% n'ont pas peur de l'oublier.

De plus, la possibilité d'accomplir des tâches quotidiennes est plus facile avec un traitement oral, comme notamment le maintien d'une vie professionnelle (qui doit souvent être mis entre parenthèses lors de protocole de chimiothérapie injectable). Dans une étude comparant la qualité de vie des patients sous CTO et sous chimiothérapie IV, seulement 15% des patients sous chimiothérapies IV étaient en activité professionnelle versus 33,3% pour les patients sous CTO (58).

Le fait de prendre son traitement au domicile réduit les « déplacements domicile-hôpital », notamment pour les hospitalisations de jour. Les patients y trouvent un confort considérable ainsi qu'un aspect financier amélioré (moins de transport en ambulance, VSL...) (58). En prenant l'exemple de la Guadeloupe, les patients des îles voisines (Marie-Galante, les Saintes, St Martin) viennent faire leur chimiothérapie au CHU de Pointe-à-Pitre. La gestion des vols ou des traversées en bateau est alors à prendre en compte dans le parcours de soin du patient. Ceci engendre un « stress » supplémentaire ainsi que de la fatigue pour le patient. Avec un anticancéreux oral, seulement les consultations médicales de routine sont concernées par ces déplacements.

La majorité des CTO disposant d'une AMM sont délivrés en officine (47). Les patients peuvent se rendre à leur officine en même temps que leur renouvellement d'ordonnance habituel. Les « déplacements domicile-hôpital » sont alors diminués. Seulement 9 d'entre elles sont disponibles uniquement en rétrocession : Altrétamine, Lomustine, Mitotane, Témazolomide, Tioguanine, Trétinoïne, Lénalidomide, Pomalidomide et Thalidomide.

On ne trouve pas une baisse du coût, les CTO sont pour la plupart des thérapies ciblées coûteuses d'un point de vue sociétal, avec prise en charge dans la majorité des cas par la solidarité nationale.

Le patient acteur

L'autonomisation du patient est au centre de la prise en charge par voie orale. Avec une chimiothérapie IV, le patient est entouré par le personnel médical et des équipes pluridisciplinaires. A la maison, c'est le patient lui-même ainsi que l'entourage sur lesquels reposent ces responsabilités.

La facilité de disponibilité de traitement rend plus autonome le patient. En effet les CTO sont, pour la majorité, disponibles en officine. Le patient reçoit une ordonnance avec son traitement accompagnée des soins de support, à aller chercher en pharmacie de ville. Tous les examens ainsi que la prise en charge des effets secondaires éventuels, sont effectués par des professionnels de santé de proximité. Cela contribue à la prise en charge ambulatoire du patient.

II.4.3.2. Du point de vue des soignants

D'un point de vue de l'équipe médicale les chimiothérapies injectables présentent plus de risques qu'une prise par voie orale. Une chimiothérapie injectable est le plus souvent associée à la pose d'une chambre implantable (dispositif permettant une voie veineuse centrale permanente pour les traitements injectables ambulatoires à longue durée). Or, les risques infectieux sont augmentés avec ce type de dispositif, ainsi que l'extravasation, redoutée lors de l'injection d'anticancéreux vésicants (59). Tous ces risques peuvent provoquer une augmentation du temps d'hospitalisation, une augmentation de la survenue d'évènement indésirable, ainsi qu'une augmentation de la charge de travail du personnel soignant.

II.4.4. Les limites de la voie orale

Dans un premier temps, tous les patients ne sont pas éligibles à un traitement par CTO au domicile. Des recommandations sur les critères d'éligibilité des patients ont été établis par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES, rattachée à l'HAS à l'heure actuelle), selon 3 axes principaux (60) :

- la typologie des chimiothérapies anticancéreuses réalisables à domicile dans des conditions de sécurité et de qualité comparables à celle de l'hospitalisation conventionnelle,
- l'évaluation du patient dans le cadre d'un projet thérapeutique établi en cohérence avec le projet de vie du patient et ses préférences,
- la mise en oeuvre de la chimiothérapie anticancéreuse à domicile et la surveillance post-chimiothérapie.

De ce fait, plusieurs conditions doivent être prises en compte pour initier un traitement par CTO optimal.

Une autre limite qui peut apparaître, concerne les thérapies ciblées. En effet, comme vu précédemment, ces molécules ciblent une mutation en particulier dans la cellule tumorale, il faut de fait que le patient concerné soit porteur de cette mutation. Le patient doit posséder les marqueurs compatibles avec le traitement pour en bénéficier (45).

Bien que les bénéfices des anticancéreux oraux soient nombreux, ils restent des médicaments à risque. Les effets indésirables, les défauts d'observance (notamment dus à la complexité des protocoles), ainsi que les interactions médicamenteuses en font des médicaments qui demandent une attention particulière.

II.4.4.1. Gestion des effets-indésirables au domicile

Un traitement *per os* signifie, pour certains patients, un traitement moins efficace et par conséquent moins toxique. Chez les patients avec un traitement par chimiothérapie IV, la perception de la dangerosité du traitement est augmentée par rapport aux patients bénéficiant de la voie orale (58). Donc moins dangereux est souvent associé à moins toxique, à tort.

Devant cette potentielle banalisation du traitement, la prévention et la gestion des effets indésirables sont un élément majeur dans la prise en charge du patient sous CTO. Le pharmacien est un élément clé dans le parcours de soins du patient quand il est question d'effets secondaires et de iatrogénie évitable. L'importance des entretiens pharmaceutique est en grande partie fondée sur la prise en charge des toxicités au domicile (61). L'explication et la compréhension des toxicités avec des conseils de prévention et de gestion, permet une meilleure prise en charge en cas de survenues d'effets indésirables en ambulatoire. Plus cette prise en charge est précoce et adaptée, moindre est le risque de pause thérapeutique et *in fine* de rupture du parcours de soin avec une diminution de chance pour le patient (62)

Les chimiothérapies orales ont de nombreux effets secondaires ce qui peut être un frein considérable à l'adhésion thérapeutique. Le patient est confronté à ces effets à son domicile, il doit donc savoir y faire face et savoir les conduites à tenir.

II.4.4.2. Adhésion thérapeutique

II.4.4.2.1. Définition

Il existe plusieurs termes pour décrire l'attitude d'un patient à prendre un médicament prescrit. Nous retrouvons « l'observance », la « compliance » et l'« adhésion thérapeutique ».

L'observance thérapeutique comprend toutes les pratiques mises en place lors de la consultation médicale, que ce soit les thérapeutiques médicamenteuses, les régimes alimentaires, l'exercice prescrit, mais aussi le simple fait pour le patient de se rendre à son rendez-vous médical. L'observance est donc un comportement du patient conduisant au respect des recommandations prescrites. Pour évaluer l'observance il existe des méthodes directes et indirectes.

Tableau 11: Mesures de l'observance.

Méthodes directes	Méthodes indirectes
<p>Observation directe du patient</p> <p>Détection du médicament dans le sang/urine</p> <p>Mesure d'un marqueur biologique</p>	<p>Questionnaires</p> <p>Comptage des comprimés</p> <p>Renouvellement d'ordonnances</p> <p>Réponse clinique</p> <p>Interrogation de l'aidant</p> <p>Rapport du patient</p> <p>Monitoring électronique</p>

Le terme le plus ancien est celui de « compliance ». Dans la littérature anglo-saxonne, *patient compliance* est souvent utilisé. En effet *to comply with* se traduit par se soumettre, suivre conformément. En utilisant ce terme, le patient a un rôle passif à l'égard de son traitement, le but *in fine* est de se soumettre aux consignes de son médecin, sans forcément en comprendre les tenants et aboutissants. Le terme de « compliance » est déconnecté de la notion d'alliance thérapeutique entre patient et soignant (63).

L'adhésion thérapeutique quant à elle, renvoie à une volonté et à une approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie. Elle fait référence à des processus propres au patient, comme ses attitudes ou sa motivation à suivre son traitement. Le but est que le patient « adhère » à sa thérapeutique et pas seulement au fait qu'il s'y « soumette ». L'adhésion thérapeutique est le caractère le moins mesurable, il est lié à l'autonomie du patient et à son mode de vie. Un patient peut être adhérent jusqu'à ce qu'un évènement ou une situation vienne déstabiliser son adhésion thérapeutique.

II.4.4.2.2. Déterminants de l'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique est influencée par de nombreux facteurs intrinsèques (aspects motivationnels, culturels, facteurs de personnalité (anxiété, dépression...)) et extrinsèques (contexte (patient hospitalisé ou non), relation soignant-soigné...). En d'autres termes, l'adhésion doit être perçue comme un comportement humain partagé entre le patient, son entourage et le/les praticien(s). La complexité est de prendre conscience que l'adhésion n'est pas un comportement stable dans le temps, des facteurs psychologiques et environnementaux peuvent l'influencer.

L'article d'Osterberg et al (64) fait une revue des différents facteurs prédictifs pouvant diminuer une adhérence thérapeutique.

- Présence de problème psychologique (dépression),
- Présence de troubles cognitifs,
- Traitement d'une maladie asymptomatique,
- Suivi inadapté ou rendez-vous manqués,
- Effets secondaires des médicaments,
- Manque de confiance du patient dans les bienfaits du traitement,
- Manque de compréhension de la maladie par le patient,
- Présence d'obstacles aux soins ou aux médicaments,
- Complexité du traitement,
- Coût des médicaments.

La complexité des protocoles est une caractéristique qui concerne particulièrement les patients sous chimiothérapie orale dans l'adhésion thérapeutique. Ceci démontre l'importance d'une approche pluridisciplinaire dans la prise en charge des traitements. La combinaison avec des chimiothérapies par voie intraveineuse n'est pas toujours simple à comprendre pour le patient.

III. Recommandations pour les consultations pharmaceutiques en oncologie

Le plan cancer 2014-2019 (65) a renforcé l'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale. Un des objectifs du plan cancer est de « Préserver la continuité et la qualité de vie » des patients atteints de cancer. Pour cela, une bonne utilisation du traitement et une sécurisation de la prise en charge thérapeutique sont essentielles. Le pharmacien hospitalier, en faisant partie intégrante de l'équipe de cancérologie hospitalière, a un rôle clé à jouer dans cet accompagnement. Il paraît donc essentiel de développer la mise en place de consultation pharmaceutique de primo-prescription au cours desquels le pharmacien apporte la connaissance de son traitement au patient.

Différentes associations et organismes proposent des référentiels pour permettre au pharmacien hospitalier d'intervenir de manière pertinente dans le parcours de soin du patient. Parmi ces référentiels on retrouve la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et les OMEDITs (Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et l'Innovation Thérapeutique).

Plusieurs OMEDITs ont mis au point des fiches explicatives dédiées aux chimiothérapies orales. Tous les éléments essentiels au bon usage du médicament sont présents dans ces fiches. Elles sont à destination des professionnels de santé et des patients. L'OMEDIT Bretagne met également à disposition des fiches en anglais. Dans le cadre de cette étude, les fiches de l'OMEDIT Normandie sont utilisées.

La fiche à destination du patient reprend les items suivants⁴ :

- Indication AMM simplifiée,
- Informations sur la prescription et la délivrance (ville, hôpital),
- Présentation pharmaceutique et modalités de conservation,
- Modalités de prise,
- Effets indésirables : prévention et conduite à tenir,
- Conseils : en cas d'oubli de prise, de vomissement, en cas d'interventions chirurgicales...

La fiche à destination du professionnel de santé reprend les items suivants⁵ :

- Présentation et caractéristiques du médicament,
- Indication AMM,
- Posologie et mode d'administration,
- Principaux effets indésirables et conduite à tenir,
- Interactions médicamenteuses,
- Conseils à donner aux patients.

⁴ <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/26539/glivec-imatinib-v2-patient.pdf>

⁵ <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/26540/glivec-imatinib-v2-pro.pdf>

De plus en plus, les organismes se regroupent pour proposer des fiches médicaments inter-régionales. Le réseau régional de cancérologie Onco Haut de France (66) met également à dispositions des fiches de bonnes pratiques sur les CTO.

Dans les référentiels proposés par la SFPO, des recommandations aux consultations pharmaceutiques sont disponibles. Ces recommandations sont accessibles à tous les professionnels de santé. Elles regroupent les grands axes essentiels pour la bonne mise en place et le bon déroulement d'une CP. Des documents annexes reprennent chaque étape de l'entretien. Les trames proposées peuvent servir de base pour la mise en place des CP. La SFPO a également mis en place des fiches de bons usages sur les différentes chimiothérapies orales.

Sur son site internet (67) , la SFPC propose une boîte à outils regroupant des documents et des applications relatives à la pharmacie clinique dont les entretiens pharmaceutiques.

Outre le « plan cancer » L'Institut National du Cancer (INCa) met à disposition sur son site internet différents rapports au sujet des anticancéreux oraux. Des notions d'épidémiologie, de parcours de soins, d'effets indésirables des CTO sont disponibles.

Tous ces documents permettent une meilleure connaissance de la pharmacie clinique et plus précisément des consultations pharmaceutiques. Celle-ci fait partie intégrante de la prise en charge du patient atteint de cancer. D'après la SFPO, la consultation pharmaceutique a pour objectifs :

- D'évaluer les connaissances du patient et/ou de l'aidant (modalité de prise, effets indésirables) et son adhésion à sa prise en charge;
- De s'assurer que les modalités de prise ont été bien comprises;
- De donner au patient les moyens d'identifier, prévenir et de limiter les effets indésirables, et de connaître la conduite à tenir en cas d'effets indésirables graves;
- De réaliser une analyse pharmaceutique du traitement médicamenteux (intégrant médicaments, phytothérapie, médecines alternatives et complémentaires)
- De participer à l'évaluation et à l'amélioration de l'observance globale."

PARTIE II : MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES ONCOLOGIQUES AU CHU DE POINTE-A- PITRE

I. Matériels et méthode

I.1. Période de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, qui s'est déroulée sur une période de 5 mois, entre le 1^{er} juin 2021 et le 31 Octobre 2021.

I.2. Lieu de l'étude

Cette étude a été menée au sein des services d'oncologie et d'hématologie médicale, composé d'un hôpital de jour (HDJ) et d'une hospitalisation conventionnelle (HC) du CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe. Respectivement composé de 20 places et deux lits pour l'HDJ et de 15 lits pour l'HC. L'équipe médicale se compose de deux médecins, un oncologue et un hématologue, accompagnés d'un interne en hématologie.

Les consultations pharmaceutiques ont lieu dans une salle de consultation spécialement dédiée dans le service d'HDJ. Pour les patients hospitalisés en HC, les consultations se font directement dans la chambre du patient.

I.3. Structuration de l'activité

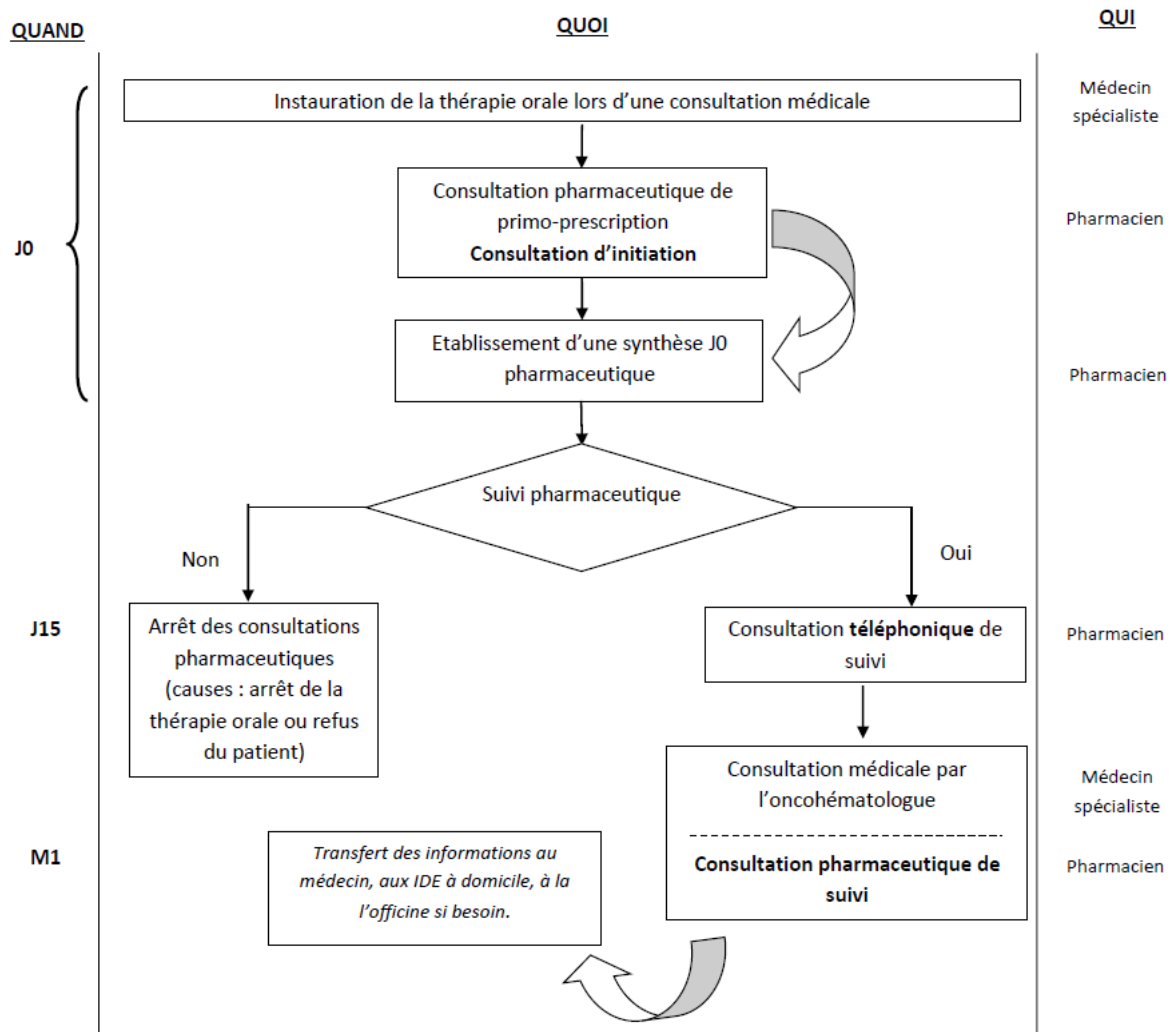


Figure 23: Organisation de l'activité de consultations pharmaceutiques

Les consultations pharmaceutiques (CP) et médicales des patients sont organisées comme suit :

- J0 : instauration de CTO par le médecin et consultation d'initiation de primo-prescription.
- J15 : consultation de suivi téléphonique
- M1 : consultation de suivi à 1 mois post initiation de CTO

I.4. Les consultations pharmaceutiques

I.4.1. Critères d'inclusion

Pour cette étude, il a été décidé de se limiter aux patients bénéficiant de consultations par l'hématologue ou l'oncologue présents dans les deux services sélectionnés (HC et HDJ d'oncohématologie). Tous les types de cancers ne sont donc pas représentés ; la prise en charge des cancers de la sphère urinaire est gérée par des spécialistes n'intervenant pas dans ces deux secteurs. De plus, les patients ne sont adressés en oncohématologie que pour la réalisation des chimiothérapies injectables des lignes métastatiques. Les CTO prescrites pour les cancers du rein et de la prostate par les urologues n'ont pas été incluses dans cette étude.

Les patients mineurs, refusant de participer à l'étude, ou ayant des problèmes neurologiques/psychiatriques ont été non inclus.

Les consultations proposées aux patients peuvent être de deux types :

1. *Soit programmées* : suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), au cours de laquelle interviennent différents acteurs (oncologues, hématologues, biologistes, pharmaciens...), le traitement par CTO est mis en place. La CPP a lieu après la consultation d'annonce du nouveau traitement par le médecin. C'est également le cas pour les patients hospitalisés, leur venue est programmée dans les plannings de l'HC. C'est une CPP proactive.
2. *Soit non programmées* : la consultation a lieu sur appel du médecin. Le pharmacien doit se rendre disponible pour s'entretenir avec le patient juste après sa consultation médicale. C'est une CPP rétroactive.

I.4.2. Déroulement d'une consultation

I.4.2.1. Phase de préparation

Dans le cadre d'une CPP proactive, le dossier patient est analysé en amont. Au CHU de Guadeloupe, les services d'oncohématologie ne sont pas informatisés, il est donc nécessaire pour le pharmacien de se procurer le dossier médical papier du patient. Dans ce dossier sont présentes des informations utiles pour le déroulement de la CPP. Comme par exemple :

- Les antécédents médicaux et chirurgicaux,
- L'histoire et le parcours de la maladie,
- Le traitement habituel du patient,
- Les différentes consultations relatives à la prise en charge oncologique
- Le compte rendu de la RCP

Avec toutes ces informations, une première synthèse est effectuée en amont de la CPP. Les données générales sur le patient sont déjà recueillies, ce qui permet de gagner du temps lors de l'entretien.

Quand cela est possible, l'officine du patient est contactée. Ceci permet d'obtenir les dernières ordonnances (datant de moins de 3 mois) du traitement habituel du patient. Le but est de pouvoir rapidement intervenir pharmaceutiquement avant l'instauration du nouveau traitement anticancéreux..

I.4.2.2. Entretien avec le patient

I.4.2.2.1. Déroulement de l'entretien avec le patient.

Le déroulement de la consultation s'appuie sur le référentiel fait par la SFPO : « Consultation pharmaceutique d'initiation » (Annexe 2). Cette trame est une forme de « check-list » reprenant les différents thèmes à aborder avec le patient lors de l'entretien : la gestion des médicaments au domicile, les modalités de prise, les effets indésirables, les risques d'interactions médicamenteuses. La durée de la consultation est estimée à 30 minutes environ.

La première partie de l'entretien permet au pharmacien de se présenter et de rassurer le patient sur le fait que toutes les questions peuvent être posées. C'est dans cette partie que sont recueillies les données générales sur le patient, sur son mode de vie, sur la gestion de ses traitements au domicile. Si des proches sont présents lors de l'entretien, c'est ici qu'est abordés leurs rôles par rapport au patient. Ils peuvent également apporter des éléments supplémentaires. Avec toutes les informations obtenues, le pharmacien peut orienter au mieux la suite de la consultation sur des points particuliers.

Ensuite, la poursuite de l'entretien se fait sur l'évaluation des acquis (détaillé par la suite).

La seconde partie de l'entretien est axée sur la présentation du traitement. Pour cela, une fiche du médicament réalisée par *OMEDIT Normandie* est présentée au patient. Cette fiche sert de support pour l'entretien, elle est remise au patient en fin de consultation. Sur la base de cette fiche, sont abordées les modalités de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement. Le pharmacien adapte avec le patient, la prise des traitements dans la journée, pour favoriser l'observance. Les effets indésirables, leur prévention et leur prise en charge sont des points majeurs de l'entretien. Ils sont abordés de manière détaillée et précise. Le pharmacien doit s'assurer au mieux de la compréhension du patient. Les traitements associés (antiémétiques, anti-diarrhéiques, laxatifs, bains de bouche...) sont présentés de manière simple.

En fin de consultation, le pharmacien sensibilise le patient avec le risque d'interactions médicamenteuses, mais également avec la prise de compléments alimentaires ou de phytothérapie. Le sujet de l'automédication est aussi abordé. Un plan de prise du traitement est proposé au patient. Celui-ci permet de récapituler ce qui a été dit lors de l'entretien et de vérifier la totale compréhension du traitement. C'est aussi un moyen de rassurer le patient, qui en cas d'oubli, pourra s'y référer.

Pour clôturer l'entretien, un questionnaire de satisfaction est proposé au patient. Avant le départ du patient, un rendez-vous téléphonique à J15 post CPP est fixé.

I.4.2.2.2. Fiche de consultation pharmaceutique d'initiation de primo-prescription

Un document permettant de recueillir les renseignements obtenus lors de la CPP a été réalisé (Annexe 3)

Une partie est consacrée au recueil des informations du patient. Cette partie peut être faite en amont de la consultation lorsque celle-ci est proactive, l'autre est nécessaire en présence du patient. Les données recensées sont les suivantes :

- Nom, prénom et date de naissance,
- La situation professionnelle et familiale,
- Le poids,
- Nom de la CTO et sa date d'initiation,
- La date de la RCP,
- Les coordonnées des professionnels de santé du patient:
 - Oncologue référent
 - Médecin traitant
 - Officine habituelle
 - Infirmière (le cas échéant)
- Les antécédents médicaux du patient,
- L'historique de la prise en charge du cancer,
- La prise éventuelle de traitement en automédication/phytothérapie par le patient,
- Les allergies/intolérances connues,
- Les addictions (alcool, tabac, sevrage, autres),
- L'évaluation de l'observance avec la préparation des médicaments (patient, IDE, proche, autres) et le score de GIRERD

La seconde partie est consacrée à l'analyse pharmaceutique avec :

- Le score patient : évaluation des acquis
- Le recueil des médicaments habituels du patient
- L'analyse des interactions médicamenteuses

I.4.2.2.3. Score patient : évaluation des acquis

Pour l'évaluation de l'observance une grille d'évaluation des acquis a été réalisée (68). Elle se compose de deux parties : l'une est complétée à J0, l'autre lors du rendez-vous téléphonique à J15.

Le but de cette grille est de questionner le patient au sujet de son traitement et de sa gestion. Elle permet d'établir un état des lieux des connaissances théoriques du patient à J0. Chaque question posée au patient comptabilise des points. A la fin de l'évaluation le nombre de points totaux est pris en compte. Le nombre de points est de 12 au total.

L'évaluation à J0 doit être effectuée en tout début d'entretien. Les réponses aux questions seront par la suite abordées tout au long de la CPP.

A J15 post CPP, une consultation de suivi par téléphone est effectuée. Lors de cette consultation, les mêmes questions sont posées au patient. Le but est d'évaluer les connaissances acquises lors de l'entretien à J0.

Dans le tableau suivant sont listés les questions posées au patient ainsi que leur nombre de points respectif (les réponses aux questions sont fonction de la CTO, et sont celles présentes

sur la fiche de bon usage du médicament (OMEDIT®, SFPO®) délivrée au patient après la CPP).

QUESTIONS	REPOSES	POINTS
Quel est le nom du médicament que vous a prescrit le médecin ?	Nom de du médicament (DCI ou Princeps)	1
Savez-vous où aller récupérer votre traitement ? (Hôpital ? ville ?)	Hôpital ou en ville	1
Selon vous, la voie orale est : moins, aussi, plus importante/efficace que la voie injectable ?	Tout aussi efficace	1
Comment faut-il prendre votre traitement ? A quel moment ?	Matin, midi, soir ? Pendant ou en dehors des repas ?	1
Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ? En cas de vomissements ?	Sait quoi faire en cas d'oubli	1
	Sait quoi faire en cas de vomissement	1
Connaissez-vous les effets indésirables du traitement ? Pouvez-vous me les expliquer ? Savez-vous comment les prévenir ?	Liste au moins 1 effet indésirable et sait comment le prévenir	1
Connaissez-vous les signes d'alerte qui nécessite d'appeler le médecin ?	Risque hémorragique Risque infectieux Risque thrombopénique	1
Pensez-vous que votre traitement peut interagir avec certains médicaments et/ou plantes/tisanes ?	Avec des médicaments	1
	Avec des plantes/tisanes	1
En cas de douleurs/maux de tête, pouvez-vous prendre par vous-même du paracétamol ? de l'ibuprofène ?	Paracétamol uniquement	1
Votre traitement peut interagir avec un aliment/boisson. Savez-vous lequel ?	Jus de pamplemousse/carambole	1
TOTAL		12

Figure 24: Questions posées au patient lors de l'évaluation des acquis (J0, J15)

I.4.2.2.4. Plan de prise

Du fait des schémas d'administration séquentiels des traitements et du profil des patients (âges, types de protocole...), un plan de prise de la CTO est réalisé pour chaque patient. Celui-ci est proposé à la fin de l'entretien, afin de favoriser l'observance thérapeutique (Annexe 4). Ce calendrier est valable pour une cure de traitement et permet d'indiquer les jours de prise de la CTO, ainsi que les jours d'HDJ pour les associations de chimiothérapies orales et injectables.

I.4.2.2.5. Questionnaire de satisfaction

Un questionnaire de satisfaction, anonyme et facultatif (Annexe 5) est remis au patient à la fin de l'entretien. Si le patient acceptait de répondre au questionnaire, il avait le choix de le remplir dès la fin de l'entretien ou ultérieurement (récupération au sein du service des consultations oncologiques). L'évaluation s'est faite selon l'échelle de Likert en 7 points.

I.4.2.2.6. Schéma récapitulatif du déroulement des CPP

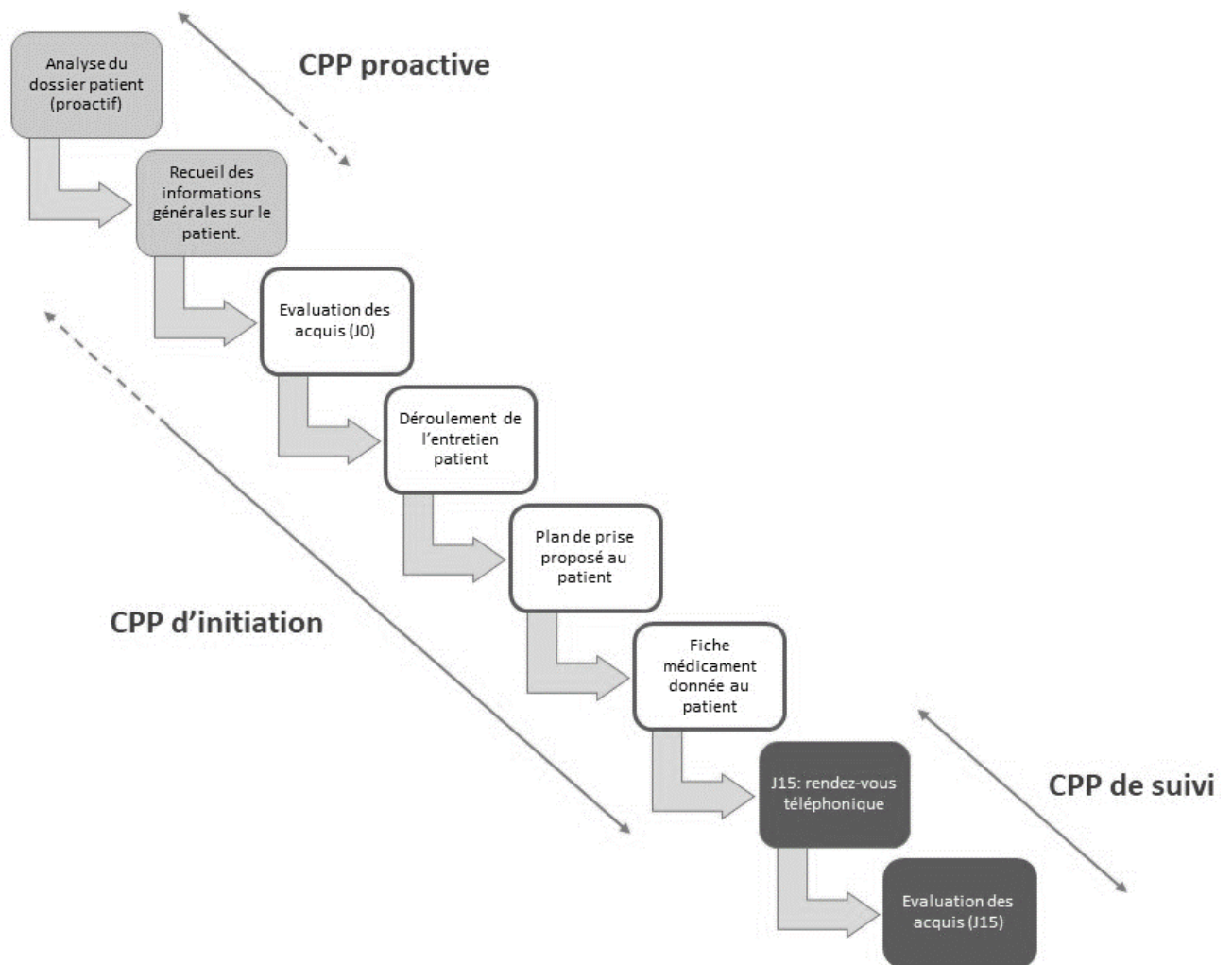


Figure 25: Déroulement d'une CPP au CHU de Guadeloupe

I.4.2.3. Compte rendu de la consultation

A l'issue de la CPP un compte rendu est rédigé. Celui-ci récapitule tous les points abordés avec le patient tout au long de l'entretien. Il sera complété à J15 lors du rendez-vous téléphonique de suivi.

Il est réalisé sur la base du modèle de CPP. Chaque fiche de consultation pharmaceutique d'initiation de primo-prescription est ensuite informatisée et archivée dans un classeur stocké à la pharmacie du CHU.

I.4.3. Recueil et analyse des données

Il a été obtenu un avis favorable du comité d'éthique (A55-21-07-12-CP-CTO) du CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe le 12 Juillet 2021 pour la réalisation du questionnaire de satisfaction et le recueil des données effectué à l'occasion de la mise en place de cette nouvelle activité.

Toutes les données recueillies lors des entretiens pharmaceutiques sont anonymisées pour obtenir une base de données anonyme servant à toutes les analyses. Le nom et le prénom des patients ont été remplacés par des chiffres aléatoirement. Ces données sont analysées de manière descriptive et *a posteriori*.

Pour l'analyse descriptive des données, les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et fréquences. Les variables quantitatives ont été décrites par des indices de position (moyenne, médiane) et des indices de dispersion (écart type, étendue, intervalle de confiance à 95%). Le test du CHI2 ou exact de Fisher en fonction des conditions d'applications a été utilisé pour les analyses inférentielles des variables qualitatives. Les tests de Wilcoxon ou de Mann-Whitney (test non paramétrique pour la comparaison de deux petits échantillons ($n < 30$) sur données appariées) ont été utilisés pour les variables quantitatives. Le degré de significativité globale des analyses a été fixé à 0,05.

II. Résultats

II.1. Données socio-démographiques

Sur les vingt-sept patients éligibles aux CPP, vingt-deux patients avaient reçu une consultation pharmaceutique à l'initiation de leur traitement. Parmi ces patients, 56% étaient des femmes et 44% des hommes. La moyenne d'âge des patients au moment de la consultation initiale était de 68,6 ans. Le patient le plus âgé avait 85 ans et le plus jeune 48 ans.

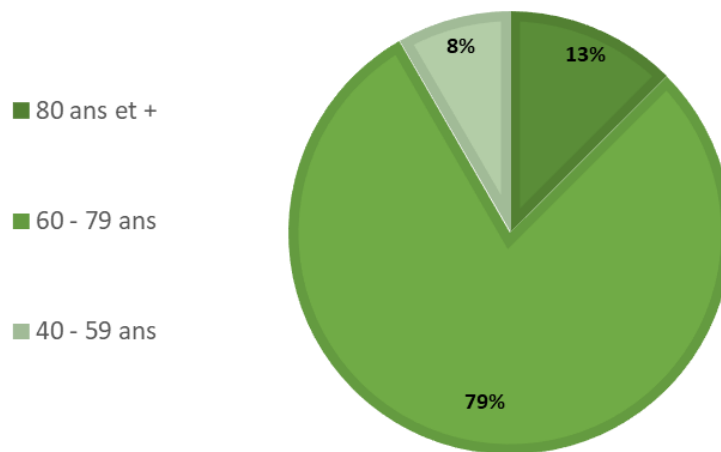


Figure 26: Répartition des âges des patients

La majorité des patients ayant eu une CPP se situait dans la tranche d'âge des 60-79 ans (79%) comme le montre la Figure 26.

La CPP durait en moyenne 45 minutes. Cela pouvait varier suivant le profil du patient, la compréhension, les questions, le protocole de traitement, etc. Les consultations les plus courtes duraient 30 minutes et les plus longues 60 minutes.

II.2. Les différents types de cancers affectant les patients

Au cours des consultations pharmaceutiques, les cancers hématologiques étaient les plus retrouvés (70%). 90% de ces hémopathies étaient des myélomes multiples. Pour les pathologies d'oncologie médicale, 62% des patients étaient atteints d'un cancer du sein (Figure 27).

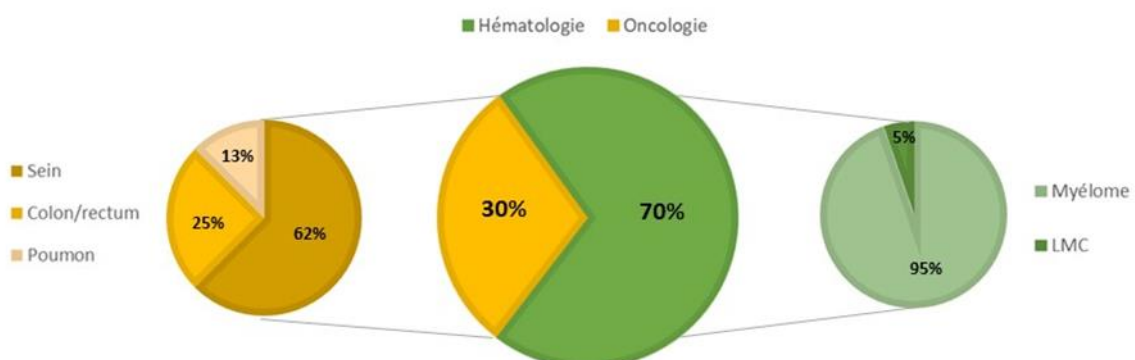


Figure 27: Répartition des différents cancers affectant les patients.

II.3. Descriptions de la prise en charge thérapeutique des patients inclus

II.3.1. Chimiothérapies orales concernées

Le tableau ci-dessous (Tableau 12) représente les différentes CTO retrouvées lors des CPP ainsi que le nombre de patients pour chacune d'entre elles :

Tableau 12: Liste des différentes CTO retrouvées lors des CPP.

Liste des CTO	Nombre de patients
Encorafénib	1
Imatinib	1
Osimertinib	1
Pomalidomide	1
Capécitabine	3
Palbociclib	3
Thalidomide	3
Lénalidomide	14

Parmi les CTO qui étaient proposées au patient, nous pouvons distinguer 3 classes de molécules :

- Les inhibiteurs de protéines kinases
- Les immunomodulateurs
- Les cytotoxiques (chimiothérapies conventionnelles)

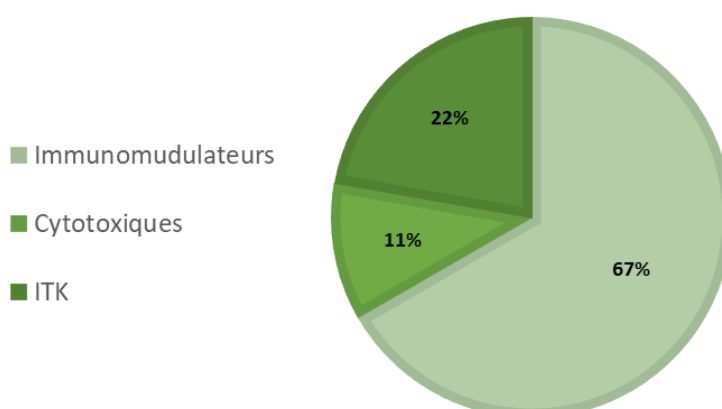


Figure 28: Répartition des différentes classes d'anticancéreux oraux

La plus grande partie des chimiothérapies administrées par voie orale appartenait à la classe des immunomodulateurs (67%).

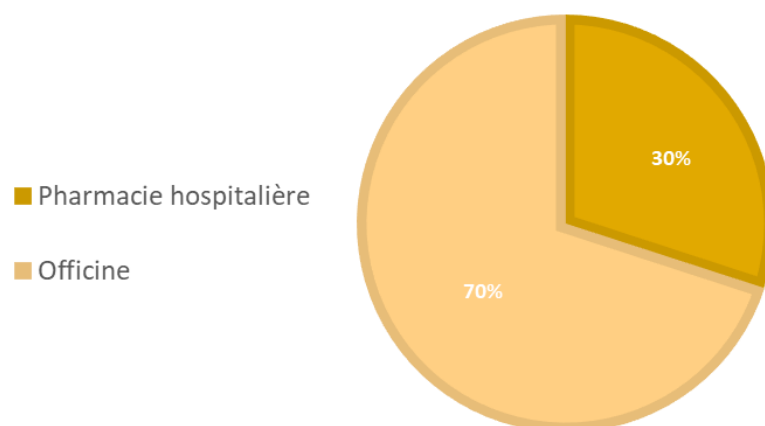


Figure 29: Répartition des dispensations des CTO.

Sur toutes les molécules qui étaient proposées au patient, 70% étaient disponibles uniquement en pharmacie hospitalière (rétrocession) contre 30% disponible en pharmacie de ville.

- **Les immunomodulateurs**

Les immunomodulateurs étaient pour 78% représentés par le lénalidomide, 17% par le thalidomide et 5% par le pomalidomide. Soit respectivement 14 patients étaient traités par lénalidomide, 3 par thalidomide et 1 par pomalidomide.

Pour ces molécules, dans le cadre de protocole, l'association avec la dexaméthasone NEOFORDEX® était systématique. Dans le cadre de cette étude, tous les patients recevant un immunomodulateur avaient également reçu la dexaméthasone.

Tableau 13: Répartition des différents immunomodulateurs.

Lénalidomide REVLIMID®	78%
Thalidomide THALIDOMIDE®	17%
Pomalidomide IMNOVID®	5%

- **Les inhibiteurs de protéines kinases**

Les molécules inhibitrices de protéines kinases étaient pour 50% représentées par le palbociclib, le reste étant représenté par l'encorafénib, l'imatinib et l'osimertinib à parts égales. Soit respectivement trois patients étaient traités par palbociclib et 1 patient pour chaque autre ITK.

Tableau 14: Répartition des différentes molécules inhibitrices de protéines kinases.

Encorafénib BRAFTOVI®	17%
Imatinib GLIVEC®	17%
Osimertinib TAGRISSO®	16%
Palbociclib IBRANCE®	50%

- **Les cytotoxiques**

Parmi les patients bénéficiant d'une CTO, 11% étaient traités par une chimiothérapie conventionnelle. La seule molécule qui était proposée aux patients était la capécitabine XELODA® pour 3 patients.

II.3.2. Lignes thérapeutiques et protocoles utilisés

Les lignes de traitement des patients reçus en consultation pharmaceutique s'étalaient de l'induction jusqu'à la 3^{ème} rechute et plus pour les hémopathies. De la 1^{ère} à la 3^{ème} ligne de traitement du cancer en phase métastatique pour les pathologies oncologiques. Un seul traitement était retrouvé en adjuvant dans cette cohorte de patients. Environ la moitié des patients étaient traités en première ligne par des CTO, que le cancer soit métastatique ou non.

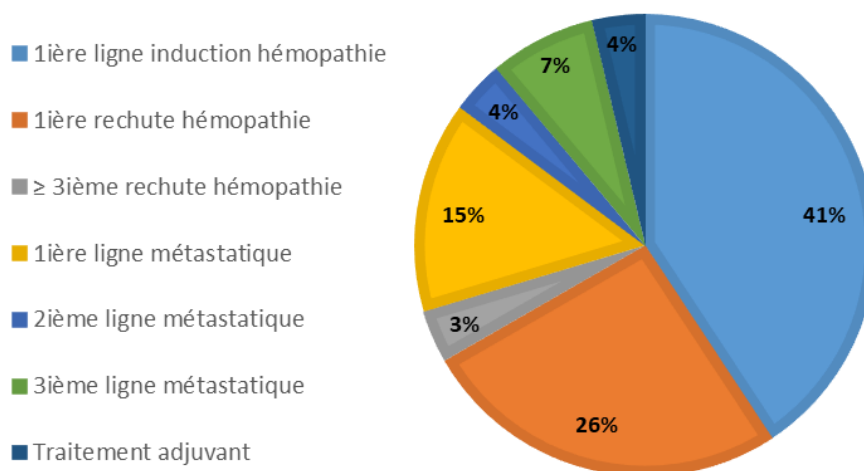


Figure 30: Répartition des lignes de traitement des patients.

Les traitements anticancéreux des patients reposaient soit sur une molécule d'anticancéreux oral, soit sur l'association avec une chimiothérapie injectable. Pour 70% des patients, la CTO était associée à une chimiothérapie injectable ; pour les 30% restants, la CTO était prescrite en monothérapie.

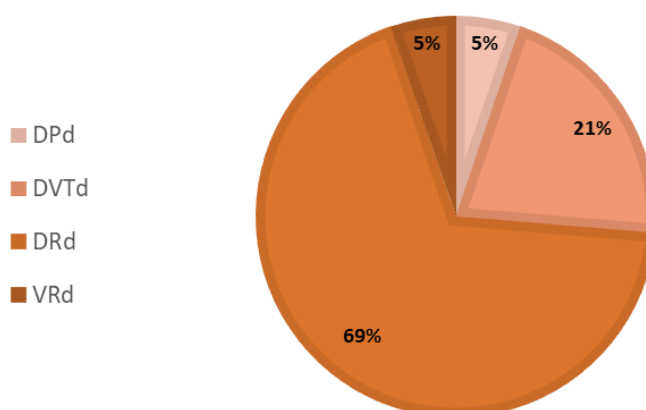


Figure 31: Répartition des différents protocoles utilisés pour le traitement du MM

Parmi les patients qui étaient traités pour un myélome multiple des os, 69% bénéficiaient du protocole DRd (Daratumumab–Revlimid® - dexaméthasone), 21% du protocole DVTd (Daratumumab– Velcade® - Thalidomide®- dexaméthasone), les 10% restants se divisaient

équitablement entre les protocoles DPd (Daratumumab – Pomalidomide – dexaméthasone) et VRd (Velcade®- Revlimid®- dexaméthasone) (Figure 31). Tous ces protocoles combinaient CTO et chimiothérapie injectable. Les molécules qui étaient utilisées en monothérapie n'appartenaient pas à un protocole.

II.4. Traitements de supports

Les patients ayant bénéficié d'une CPP avaient pour 41% des traitements cardiovasculaires en concomitance de leur chimiothérapie orale. Dans cette catégorie de traitement, 62% étaient des anti-hypertenseurs. En suivant, les médicaments d'endocrinologie représentaient 14%, avec pour majorité des anti-diabétiques (83%). La troisième classe de médicaments qui était la plus représentée est celle des antalgiques, dont 36% de stupéfiants. Dans les « autres médicaments », des immunosuppresseurs (CELLCEPT®) et des médicaments du système respiratoire (VENTOLINE®) étaient présents. Dans les pourcentages restants, 9% étaient des médicaments du système digestif, 6% des médicaments urologiques, 3% des médicaments du neuropsychiatriques et 3% des médicaments anti-infectieux.

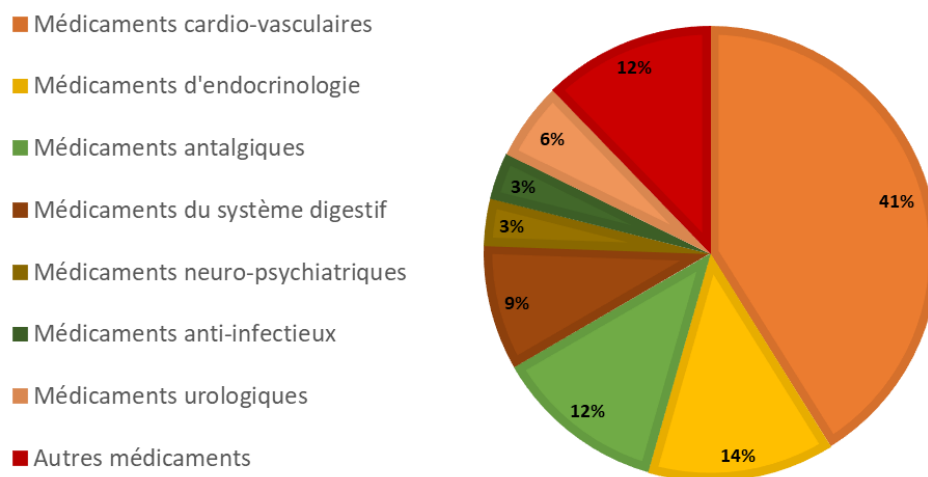


Figure 32: Principales classes thérapeutiques prises par les patients

II.5. Description de l'adhésion thérapeutique et du niveau de connaissance des patients

II.5.1. Autonomie des patients

Sur les 22 patients ayant reçu une CPP, 68% étaient totalement autonomes dans la gestion de leur traitement au domicile. Les autres patients étaient pour la majorité aidés par une infirmière à domicile. Seulement 5% des patients étaient accompagnés dans la gestion de leur traitement par un aidant exclusivement.

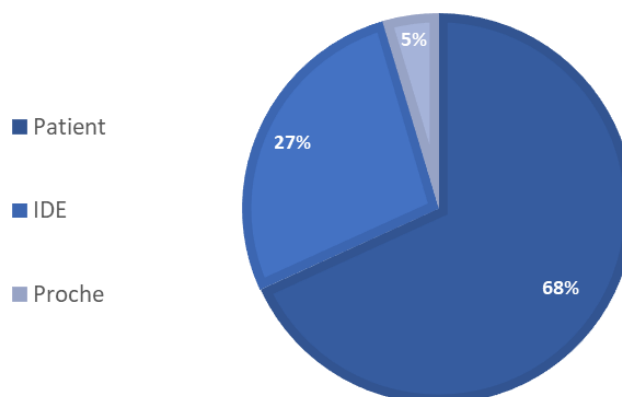


Figure 33: Gestion des traitements des patients.

II.5.2. Automédication et médecine alternative

Sur 19 patients prenant un traitement en automédication, 18 affirmaient prendre du paracétamol. Un des patients prenait de l'ibuprofène et un autre de la mélatonine en plus du paracétamol.

Pour les médecines alternatives, comme la phytothérapie, les huiles essentielles, les compléments alimentaires ou l'homéopathie, 23% des patients vus en consultation avaient déclaré prendre au moins l'une de ces thérapeutiques.

II.5.3. Evaluation de l'observance des patients

A partir des résultats obtenus dans le questionnaire d'évaluation de l'observance, 59% des patients avaient une bonne observance vis-à-vis de leur traitement habituel. Une proportion de 23% avait eu un score identifiant un problème ponctuel d'observance et 18% des patients n'étaient pas observant envers leur traitement.

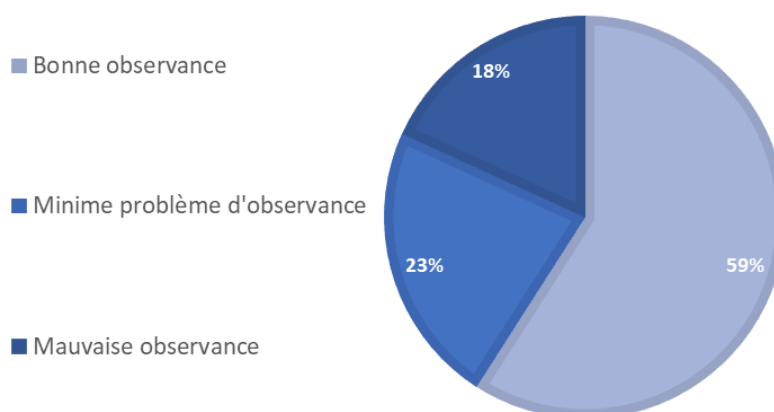


Figure 34: Evaluation de l'observance des patients avec le score de GIRERD.

Sur les 22 patients ayant bénéficié d'une CPP, 19 avaient une évaluation à J0 et J15 complète. Sur les 22 patients, deux ont été perdus de vue pour l'évaluation du J15 et un est décédé.

Le score patient moyen des 19 patients « avant CPP » était de 3,3/12 contre 8,2/12 « après la CPP ». Les scores minimums « avant CPP » et « après CPP » étaient de 0/12 pour deux patients. Le score maximum « avant CPP » était de 7/12 et « après CPP » était de 12/12.

Tableau 15: Score patient "avant/après" CPP

	Avant la CPP	Après la CPP
Score patient /12 <i>Moyenne ± écart-type</i>	3,3 ± 2,2*	8,2 ± 3,6*

Il a été retrouvé une différence significative entre le score des patients avant CPP et après CPP ($p < 0.01$)

La grille d'évaluation des acquis « avant/après » CPP est détaillée dans le tableau ci-dessous (Tableau 16)

Tableau 16: Evaluation des acquis des patients "avant/après" la CPP

Connaissance acquise des patients	Avant CPP	Après CPP
Nom de la chimiothérapie orale	26% (5/19)	79% (15/19)
Lieu de dispensation	74% (14/19)	89% (17/19)
Efficacité de la voie orale	68% (13/19)	89% (17/19)
Modalité de prise	26% (5/19)	74% (14/19)
Conduite à tenir en cas d'oubli	5% (1/19)	74% (14/19)
Conduite à tenir en cas de vomissement	0% (0/19)	53% (10/19)
Principaux effets indésirables	11% (2/19)	68% (13/19)
Signes d'alerte nécessitant appel au médecin	5% (1/19)	32% (6/19)
Interactions avec les médicaments	32% (6/19)	68% (13/19)
Interactions avec les plantes	11% (2/19)	53% (10/19)
Médicament autorisé en automédication	74% (14/19)	84% (16/19)
Jus de pamplemousse à éviter	0% (0/19)	53% (10/19)

Avant la CPP, on remarque que trois quarts des patients (74%) ne connaissaient pas le nom de leur chimiothérapie orale, par contre ils connaissaient le lieu de dispensation (ville ou hôpital). Les patients avaient une perception positive de la voie orale, 68% d'entre eux estimaient que celle-ci était toute aussi efficace que la voie injectable.

Pour les modalités de prise du traitement, seulement un quart des patients avait connaissance de comment prendre leur traitement (heure fixe, plutôt le matin ou le soir, pendant ou à

distance des repas...). Une proportion de 95% des patients ne savait pas quoi faire en cas d'oubli et aucun patient ne savait la conduite à tenir en cas de vomissement après la prise.

Seulement 11% connaissaient au moins un des principaux effets indésirables de leur CTO et savaient comment les prévenir. En cas de fièvre, toux, sueur, signes hémorragiques, seulement 5% des patients avaient connaissance de ces signes d'alertes nécessitant l'appel à un médecin.

Un tiers des patients avait notion d'interactions médicamenteuses entre leur CTO et d'autres médicaments, par contre, seulement un dixième avait connaissance d'interaction avec des plantes ou des tisanes. Une proportion de 74% des patients utilisait du paracétamol en automédication et aucun d'entre n'avait notion du danger du jus de pamplemousse.

Après la CPP (J15), 79% des patients avaient acquis le nom de leur chimiothérapie orale. Le lieu de la dispensation et la perception de la voie orale étaient assimilés par 89% des patients.

Pour les modalités de prise, les trois quarts des patients avaient compris comment prendre leur traitement après l'entretien pharmaceutique, 74% savaient quoi faire en cas d'oubli et plus de la moitié avaient assimilé la conduite à tenir en cas de vomissement.

Pour la connaissance des effets indésirables, c'étaient des notions acquises pour 68% des patients. Malheureusement trop peu de patients (32%) savaient sur quels signes appeler leur médecin (signes d'alertes), ceci est pourtant un fait essentiel dans la gestion du traitement au domicile.

On observe que pour l'item « interactions avec les médicaments » le pourcentage de patient ayant acquis cet item a doublé lors de l'entretien « après CPP » par rapport à « avant CPP ». De plus, la moitié des patients avaient assimilé l'importance des interactions avec les plantes.

53% des patients avaient acquis que le pamplemousse était susceptible de majorer les effets indésirables et devait donc être évité au cours du traitement.

*

Chaque réponse aux questions des patients a été analysée avant et après la CPP. Pour cela, chaque réponse aux questions « avant/après CPP » est classée parmi les 4 groupes suivants :

- **Groupe 0/0** : le patient ne sait pas répondre avant la CPP et ne sait toujours pas répondre après la CPP
- **Groupe 0/1** : le patient ne sait pas répondre avant la CPP mais sait répondre après la CPP
- **Groupe 1/1** : le patient sait répondre avant la CPP et sait toujours répondre après la CPP
- **Groupe 1/0** : le patient sait répondre avant la CPP et ne sait plus répondre après la CPP

Le nombre de réponses aux questions « avant/après » CPP en fonction des différents groupes est réparti dans le tableau ci-dessous (Tableau 17)

Tableau 17: Répartition des réponses "avant/après" CPP selon les différents groupes

Groupe	Nombres de réponses « avant/après CPP »
0/0	73 (32%)
0/1	92 (40%)
1/1	63 (28%)
1/0	0 (0%)

Dans le **groupe 0/0**, 73 réponses « avant/après » CPP ont été retrouvées. Cela signifie que 73 fois, item tout confondu, un patient ne savait pas répondre à la question avant CPP et ne savait toujours pas y répondre après la CPP.

Dans le **groupe 0/1**, 92 fois un patient ne savait pas répondre à la question avant la CPP et savait répondre à celle-ci suite à l'entretien.

Dans le **groupe 1/1**, 63 fois un patient savait répondre à la question avant la CPP et savait toujours y répondre après celle-ci.

Pour le **groupe 0/0** aucune question ne s'est retrouvée dans ce cas de figure.

II.6. Gestion des interactions médicamenteuses

Sur les 22 patients ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique, au moins une interaction médicamenteuse avait été détectée chez 11 d'entre eux (50%). Ces interactions avaient été mises en évidence à l'aide de la base *Thériaque®* et *Vidal®*.

Les différents niveaux de risque étaient les suivants : *à prendre en compte, précaution d'emploi, association déconseillée et contre-indication*.

Au total, 58 interactions médicamenteuses avaient été recensées durant les CPP. Sur ces interactions, 49 avaient le statut « à prendre en compte », 8 « précaution d'emploi », 1 « association déconseillée » et aucune « contre-indication ».

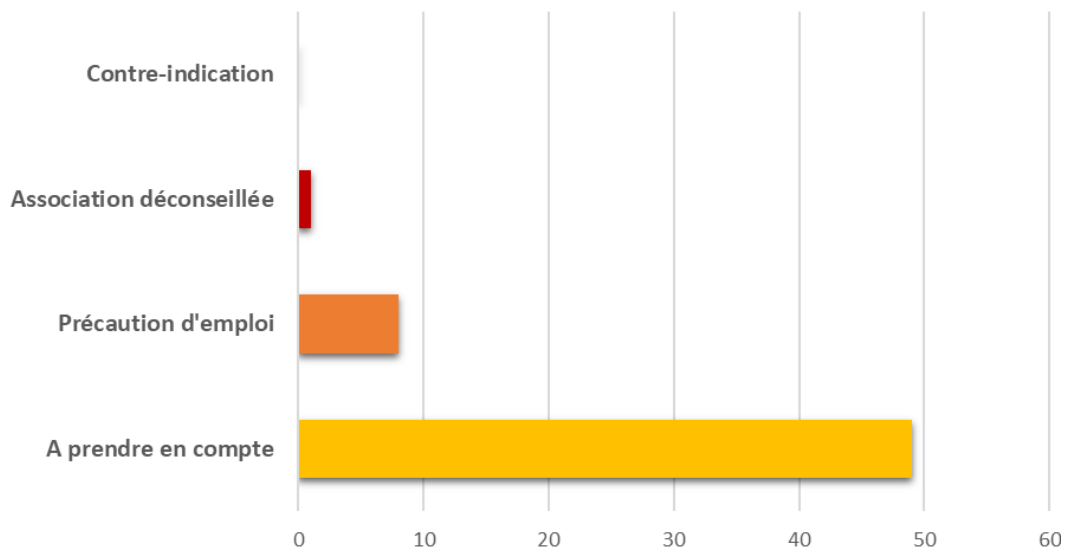


Figure 35: Recensement des niveaux d'interactions médicamenteuses chez les patients lors des CPP
Des interventions pharmaceutiques étaient réalisées lorsque l'association est « déconseillée ». Seulement une interaction était concernée pour une concomitance entre du COAPROVEL et du JANUVIA. Il a été décidé de continuer les traitements habituels du patient, une réévaluation des traitements pour le diabète était prévue avec l'endocrinologue par la suite.

II.7. Satisfaction des patients suite aux CPP

Dans notre cas, la majorité (86,4%) des patients se sentaient tout à fait satisfaits suite à la CPP, pour les 13,6% restants, ils étaient « plutôt satisfaits » de cet entretien. La CPP leur a permis de mieux comprendre l'utilité de leur traitement (81,8%), leur modalité de prise (86,4%) ainsi que de mieux appréhender les effets indésirables pour la majorité. La fiche médicament ainsi que le plan de prise étaient appréciés des patients, 61,4% les trouvaient clairs et utiles pour leur retour à domicile.

III. Discussion

A l'heure actuelle, la pharmacie clinique prend de plus en plus d'ampleur au sein des hôpitaux et des officines. Malgré une large diffusion du modèle et des outils, notamment avec les sociétés savantes, telles que la SFPC ou la SFPO, son développement dans toutes les structures hospitalières n'évolue pas à la même vitesse (69). C'est le cas au CHU de Guadeloupe, malgré l'avancement et l'évolution des CPP de chimiothérapies orales en métropole, il est observé un retard de cet aspect au sein du territoire guadeloupéen. La mise en place des CPP au CHU de Pointe-à-Pitre a alors permis de tester la faisabilité de la mise en place de cette activité pour une optimisation du parcours de soin des patients. Grâce aux entretiens pharmaceutiques, les patients bénéficient dorénavant d'une meilleure compréhension du traitement anticancéreux, ceci leur permet d'être plus investis dans leur thérapeutique est, par conséquent, de devenir « acteur » de leur maladie.

Nous allons voir dans un premier temps pourquoi les CPP sont bénéfiques pour les patients par, notamment, l'amélioration de leurs connaissances, mais aussi par leur satisfaction et leur ressenti personnel face à ses entretiens pharmaceutiques, nouveaux au CHU de Guadeloupe.

Dans un second temps nous aborderons les limites de cette étude ainsi que les difficultés rencontrées lors de ces CP.

Dans un troisième temps, nous étudierons les éventuelles perspectives d'amélioration avec le développement du lien ville-hôpital et les possibilités de pérennisation de ce projet.

III.1. Bénéfices des CPP

III.1.1. Amélioration des connaissances du patient

Lors de l'évaluation des acquis à distance (entretien téléphonique), une amélioration significative du « score patient » (cf.II.5.3) a été observée.

Après l'entretien pharmaceutique, la majorité des patients ont connaissance du nom de leur CTO, du lieu de sa dispensation et sont rassurés sur la voie orale. La CP a eu un impact positif sur ces patients.

Les connaissances des patients sont fortement améliorées en ce qui concerne les modalités de prise du traitement. Les trois quarts des patients savent comment prendre leur traitement et savent agir en cas d'oubli de celui-ci ou de vomissements.

Dans la CP, une grosse partie est dédiée à la survenue des effets indésirables et à leur gestion. On peut penser que la maîtrise des effets indésirables est un bon marqueur du patient « acteur » de sa maladie. Avec cette gestion le patient participe aux soins, c'est une évolution décisive pour la sécurité des soins apportée par le pharmacien (70). D'autant plus que les CTO sont à prendre au domicile, il n'y a donc pas de surveillance régulière par un professionnel de santé, contrairement à un traitement par voie intraveineuse. Dans notre étude, 68% des patients maîtrisent ce domaine. Ce résultat peut être expliqué par le fait que certains patients, par peur des effets indésirables, ne souhaitaient pas savoir ce qui pouvait les attendre à ce sujet.

Pour les interactions avec les autres médicaments, plus de la moitié des patients ont acquis qu'il était dangereux de prendre n'importe quel traitement en automédication avec leur CTO.

Seulement 50% des patients ont acquis l'importance des interactions avec plantes. Lors des CP, 27% des patients affirment utiliser de la phytothérapie. La thèse du Dr Samuel Chemla (71) soutenue en 2010 et étudiant la population guadeloupéenne et son utilisation de phytothérapie via un questionnaire pratiqué lors d'une consultation chez le généraliste, montre que 86% des consultants utilisent des plantes qu'ils considèrent comme naturelles, donc sans danger, y compris en association avec l'allopathie. De plus, il en les considérant comme « sans danger », les patients n'éprouvent pas la nécessité d'en informer leur médecin jusqu'à 40% en Guadeloupe, 14% au Royaume-Uni, 18% à la Jamaïque, 24% à Trinidad. C'est pour cette raison, il me semble, qu'une sous-estimation de déclaration d'utilisation de la phytothérapie s'est produite chez nos patients.

Les interactions médicamenteuses peuvent aussi avoir lieu avec des aliments. Il est habituel de citer le pamplemousse pour son effet inhibiteur enzymatique. Le pamplemousse est peu présent en Guadeloupe. A l'inverse on retrouve fréquemment le carambole (*Averrhoa carambola*). Ce fruit est connu pour être toxique et pourrait engendrer des interactions avec de nombreux médicaments (72). Il est donc important de le signaler aux patients en zone tropicale.



Figure 36: *Averrhoa carambola* (Carambole)

Une amélioration des connaissances globale est décrite suite à l'utilisation de l'évaluation des acquis. En effet, aucun patient a une note plus faible à J15 par rapport à J0. De plus, aucun patient ayant bien répondu de base n'a vu sa réponse changée à J15 (groupe 1/0 égal à 0%). 40% des questions se situent dans le groupe 0/1, une amélioration globale des connaissances du patient peut alors être affirmée. Malheureusement il reste 32% des questions pour lesquelles une mauvaise réponse a été donnée à J0 et également à J15. On retrouve particulièrement la question concernant les signes d'alertes nécessitant un appel au médecin traitant. Un effort doit alors être fourni par le pharmacien pour améliorer ce point lors des consultations.

III.1.2. Satisfaction des patients

Pour évaluer la satisfaction des patients suite au CPP, un questionnaire était proposé à la fin de l'entretien. Les patients avaient, pour chaque question, le choix entre les réponses : « tout à fait d'accord », « plutôt d'accord », « plutôt pas d'accord » et « tout à fait pas d'accord ». A la fin du questionnaire, la question suivante est posée : « Après cet entretien, je me sens ? » le patient pouvait répondre par les items suivants : « tout à fait satisfait », « plutôt satisfait », « plutôt pas satisfait » ou « pas du tout satisfait ». En effet, il a été choisi ce type d'échelle pour obtenir une opinion plus nuancée des patients et ainsi mieux percevoir leur ressenti.

Nos résultats sur la satisfaction des patients face aux CPP sont en accord avec ceux discutés dans la littérature. Dans l'étude de Crespo et al.(73) 95% des patients ont déclaré que les entretiens pharmaceutiques leur ont semblé importants pour comprendre leur traitement et pouvoir gérer les effets indésirables au domicile. De plus, dans cette étude, le profil était semblable au notre car les patients bénéficiaient d'un entretien téléphonique sept jours après la CPP contre quinze jours après, dans notre cas. Dans une autre étude 76% des patients sont demandeurs d'un entretien avec le pharmacien et 86% trouvent cela important (74).

Dans notre cas, tous les patients n'ont pas visualisé l'importance des CP au premier abord. La mise en place de ces consultations a émis des avis mitigés. En effet, dans le service d'oncohématologie médicale, que ce soit en HDJ ou en HC, les patients sont habitués à avoir un nombre d'interlocuteurs limité. Seulement un oncologue, un hématologue et un interne en hématologie assurent les consultations en HDJ ainsi que les rendez-vous d'HC. Les patients ne sont donc pas habitués à la polyvalence des interlocuteurs quand il est question de leur cancer. Plusieurs patients étaient sceptiques qu'un pharmacien, qui plus est, travaillant à l'hôpital, les reçoivent en consultations pour leur expliquer leur traitement. Pour beaucoup, le médecin était fort capable de remplir ce rôle. D'ailleurs lors d'une CPP cette question a été posée au pharmacien : « *Pourquoi vous ? Le médecin peut très bien m'expliquer mon traitement, c'est lui qui le prescrit !* ». Beaucoup de patients n'ont pas connaissance d'un pharmacien à l'hôpital. Le but de ces consultations est aussi d'expliquer le cheminement et la répartition des rôles au patient ainsi que l'intérêt d'une équipe pluridisciplinaire dans son parcours de soin. Le médecin est souvent vu comme omniscient et sachant qui prend toutes les décisions, le patient lui est souvent passif et subit les événements quand il est question de maladie (75).

Avec la posture éducative que prend la relation « soignant-soigné », il est important de gagner la confiance du patient en lui expliquant le rôle de chacun. La loi du 4 Mars 2002, « *consacre le droit du patient de prendre des décisions concernant sa santé et l'obligation des soignants de créer toutes les conditions pour [les] éclairer* », depuis, le patient est vraiment mis au centre de sa prise en charge. Les CP permettent au pharmacien de s'appuyer sur les acquis du patient, de prendre en compte ses idées, ses attentes, son environnement ainsi que sa psychologie. Le patient est ancré dans un processus dynamique qui lui permet de devenir acteur de sa maladie, en d'autres termes, « membre de l'équipe de soin pour ses propres soins » (75). Au contraire, certains patients ont directement apprécié les CP et leur mise en place au CHU de Guadeloupe. Au fil de l'entretien, le pharmacien gagne la confiance du patient, celui-ci se permet de poser des questions et la consultation peut prendre la forme d'une discussion.

III.1.3. Bénéfices pour les professionnels de santé.

Lors de la CPP, le pharmacien apporte toutes les connaissances essentielles au patient sur son traitement. Dans les établissements où les CP ne sont pas mises en place, c'est au médecin ou aux infirmières d'endosser ce rôle. Dans une étude évaluant la pratique de prescription d'une CTO type « capécitabine » auprès des oncologues marocains, 46,2% trouvent que la prescription par voie orale est plus chronophage par rapport à son homologue par voie injectable. En effet, pour une bonne prise en charge thérapeutique, l'oncologue doit expliquer les modalités de prise, les effets indésirables potentiels, les risques d'interactions médicamenteuses, ainsi que les conduites à tenir relatives au traitement. Le principal problème, comme l'affirme cette étude, est que 87,9% des oncologues ne sont pas formés aux entretiens pharmaceutiques (76). Il est donc difficile d'évaluer l'adhésion thérapeutique du

patient envers son traitement. Le temps « d'explication du traitement » est compté dans le temps de consultation du médecin. En effectuant la CPP à distance de la consultation médicale, le médecin est plus disponible pour prendre en charge d'autres patients et s'en tenir aux faits médicaux. C'est un gain de temps pour le médecin et le patient est face à des professionnels de santé formés aux CP et experts dans leur domaine.

L'autonomie du patient est aussi un avantage pour le personnel soignant, celui-ci est capable de gérer la survenue d'effets indésirables au domicile. Ceci permet d'éviter les appels inutiles à l'oncologue. Certains effets indésirables, s'ils sont décelés tôt, peuvent être pris en charge par les professionnels de santé de proximité, comme le médecin traitant ou le pharmacien d'officine. Ceci permet de réserver les sollicitations au médecin spécialiste seulement pour les urgences ou dans le cadre du protocole. Par exemple, l'oncologue n'a plus à gérer les appels d'un patient ne sachant pas quoi faire en cas d'oubli de prise de sa CTO. Avec la CPP et la fiche médicament celui-ci trouve directement la réponse. De plus, le pharmacien est joignable par téléphone pour d'éventuelles questions ou rappels.

III.2. Limites de l'étude

III.2.1. Un manque de personnel

L'activité de CP demande un personnel formé et qualifié. Dans notre cas, à la PUI du CHU de Guadeloupe ce type de personnel est en nombre limité. En effet, seulement le pharmacien responsable de la pharmacotechnie et un interne en pharmacie (mi-temps partagé entre les CPP et l'unité de préparation des anticancéreux (URC)) peuvent assurer ce type d'activité. Il était donc difficile de se rendre disponible pour chaque consultation, sachant que la planification de celles-ci était plus ou moins compliquée (cf. III.2.2). L'activité de routine de l'URC était souvent un élément bloquant pour les CP, surtout quand le pharmacien était prévenu le jour même par le médecin. De plus, avec la pandémie de la COVID-19, le taux d'absentéisme du personnel de la PUI (préparateurs, magasiniers, pharmaciens...) était élevé. Suite à cela, le pharmacien devait en plus gérer des activités annexes non spécifiques de son poste.

Dans le service d'HDJ, nous étions confrontés aux mêmes problématiques. Les infirmières étaient en effectifs très réduits durant la période du COVID. Au début de la mise en place des CP, une infirmière de coordination était prévue. Les circonstances ont fait que ce poste n'a pas pu être mené à bien.

III.2.2. Une planification difficile

Avant cette étude aucun patient n'était vu par le pharmacien pour l'instauration des CTO. Au sein même de l'hôpital, aucune CP, tous médicaments confondus, n'était réalisée. Durant la mise en place des CPP il a donc fallu une adaptation de la part des médecins et du personnel soignant (secrétaires, infirmières, aides-soignants...). De ce fait, nous ne sommes pas toujours informés lorsqu'un médecin instaure une CTO. Avec l'afflux de patients vus en consultations par jour et avec pour seulement un oncologue et un hématologue, les pharmaciens sont prévenus le jour même de la consultation voire même à posteriori lors des rencontres fortuites avec les médecins. La programmation des consultations est donc très complexe du fait que les services ainsi que les médecins ne sont pas habitués à cette activité. Dans notre cas, cette planification est responsable pour beaucoup de la non-réalisation des CPP pour certains patients. Pour les patients hospitalisés, l'organisation est plus simple. L'interne, informe jour par jour le pharmacien des entrées des nouveaux patients pour lesquels

une CTO est envisagée. De plus, comme le patient est hospitalisé il est plus facile pour le pharmacien d'organiser l'entretien en fonction des activités de routine.

Le suivi téléphonique peut être également compliqué. Certains patients ne répondent pas ou peu aux appels, certains ne possèdent pas de téléphone portable ou habitent dans des lieux dépourvus de réseau téléphonique. Le suivi est compliqué pour ces patients, surtout quand leur protocole n'implique pas une venue régulière en hôpital de jour.

La mise en place de consultations de suivis à 1 mois et 3 mois *post* traitement n'ont pas pu être réalisées.

Durant la pandémie de la COVID 19, il a été observé un retard d'information de la part de la métropole. Le manque d'information, les systèmes de désinformations et les croyances autour du COVID 19 ont provoqué une diminution de la fréquentation des hôpitaux. Par conséquent, le suivi des patients s'avérait plus difficile. Certains patients ont été perdus de vue, d'autres ne voulaient plus avoir de contact avec le système hospitalier. La période de confinement sur l'été 2021 a abouti à la fermeture des services de consultations médicales d'oncohématologie ainsi qu'à une délocalisation du service d'hôpital de jour (à deux reprises). De nombreux barrages circulatoires, notamment au niveau de l'hôpital, ne permettaient pas une circulation fluide ainsi qu'une entrée facilitée dans l'enceinte de l'hôpital. Notre étude a donc fortement été impactée par cette pandémie.

III.2.3. Difficultés rencontrées lors des CPP

La plus grande difficulté rencontrée lors des CPP concerne le langage. En effet, plus de 95% des guadeloupéens parlent le créole au quotidien (77). Le créole est une langue qui trouve son origine lors des périodes coloniales esclavagistes. A cette époque, le nombre de langues parlées rendait difficile la communication. Le créole fut donc créé pour harmoniser les discours. Pour les personnes habitants en milieu rural ou dans les mornes, le créole est une langue maternelle et quotidienne. La langue de l'enseignement est le français, par conséquent toutes les écoles publiques l'enseignent, mais malgré tout, le créole est fortement présent dans le développement mental des enfants, de par les jeux et les activités au domicile. Il n'est pas rare, en Guadeloupe, d'entendre jouer de jeunes enfants maniant le créole à la perfection.

Bien évidemment, nous pouvons penser que l'âge pourrait y être pour quelque chose sur le fait de parler essentiellement le créole or, dans notre étude, la moyenne d'âge des patients est de 68,6 ans. Notre population ne peut donc pas être considérée comme « très » âgée. Le fait de parler la langue créole n'est pas forcément une question d'âge en Guadeloupe, mais plutôt une coutume traditionnelle qui touche aussi bien toutes les tranches d'âges. Nous étions alors fréquemment confrontés au langage créole lors des CPP.

Malgré l'aide d'un accompagnant (familles, amis, personnels soignants de l'hôpital), les personnes communiquant exclusivement en créole avaient plus de mal à comprendre les explications données lors de la CP. Il était difficile pour eux de prendre part à l'entretien, de répondre aisément à l'évaluation des acquis, de poser leurs propres questions et de pouvoir répondre à l'entretien téléphonique quinze jours après. L'appropriation des connaissances était donc difficile. Il aurait été alors judicieux de créer des supports écrits et adaptés en créole. Dans ce cas, deux problèmes majeurs peuvent apparaître :

- La multiplicité des créoles (haïtien, martiniquais, st Martinois...), l'utilisation d'un seul support n'est alors pas exhaustive.

- Si le patient ne connaît exclusivement que le créole, il est fort probable qu'il ait des problèmes d'illettrisme et donc, les supports écrits paraissent inutiles.

III.3. Amélioration de la communication ville-hôpital

A l'heure actuelle, le pharmacien d'officine est contacté lorsque l'ordonnance des traitements habituels du patient n'est pas disponible ou, quand le pharmacien hospitalier a besoin de plus d'informations ou de précisions au sujet des traitements. Aucun document ne lui est transmis suite à la consultation pharmaceutique.

Le pharmacien d'officine contribue à renforcer et compléter les messages transmis par l'équipe hospitalière. La chimiothérapie orale, en impliquant une prise en charge au domicile, a pour but de favoriser la sollicitation des professionnels de santé de proximité. Une coordination « ville-hôpital » doit être mise en place pour faciliter les échanges entre professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient. Dans le plan Cancer 2014-2019 (65), l'objectif 2 décrit un partage des connaissances et des outils entre les différents acteurs. Il serait donc intéressant de développer cette collaboration « ville-hôpital » au CHU de Guadeloupe.

Plusieurs établissements de santé ont mis en place des dispositifs d'accompagnements des patients sous thérapie orale. Aux Hospices Civils de Lyon, le dispositif ONCORAL (78) repose sur un infirmier et un pharmacien hospitalier assurant le lien avec la ville. Selon les besoins du patient, des séances d'éducatives thérapeutiques ou des appels téléphoniques sont possibles. Sur la région Nouvelle-Aquitaine, et notamment au CHU de Limoges l'application PAACO globule (79,80) est utilisée. C'est une application disponible sur smartphones et tablettes à « destination des professionnels de la prise en charge des secteurs médicaux, médico-sociaux et sociaux ». Il favorise « le partage et l'échange autour du patient et facilite une coordination décloisonnée des parcours pour un maintien à domicile sécurisé ». Une collaboration pour obtenir ce type d'application en Guadeloupe pourrait être une question à étudier.

III.4. Pérennisation des CPP

Le but principal de cette mise en place est une intégration des CP dans la prise en charge globale du patient cancéreux. Pour cela, la mise en place de conciliations médicamenteuses serait nécessaire afin d'obtenir un Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO). Celui-ci permettrait une meilleure approche des interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient. Du fait du manque de personnel, il n'a pas été possible de mettre en place ce type d'activité. La présence dans le service d'un externe en pharmacie, dédié à l'activité de conciliation, serait une bonne solution. L'interne ou le pharmacien n'aurait qu'à recueillir les données, déjà récoltées lors de la conciliation, et s'en servir pour sa préparation aux CPP. Cette activité concernerait les patients du service d'HC.

Pour rendre pérennes les CP et permettre l'élargissement à d'autres types de cancer, un personnel dédié à cette activité est nécessaire. Comme vu précédemment (cf. I.2), le cancer de la prostate est le premier cancer présent en Guadeloupe. Ce type de pathologie se traite relativement bien par CTO. Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes cantonnés aux services d'HDJ et d'HC par manque de temps et de moyen. Les patients atteints de cancer de la prostate sont pris en charge par des urologues au CHU de Guadeloupe, nous n'avons donc aucune visibilité sur ce type de patientèle. On peut donc penser qu'il serait essentiel d'élargir les CP aux patients atteints de cancer de la prostate car ce sont les plus nombreux dans la population Guadeloupéenne.

Le temps pharmacien actuel est insuffisant pour déployer cette activité aux autres services du CHU. Avec un financement permettant du temps pharmacien complémentaire, les CP pourraient, à terme, être systématique au CHU de Guadeloupe. De plus, il serait intéressant, par la suite, de développer des activités d'éducation thérapeutique ciblées. Des ateliers sur le thème des CTO pourraient être proposés aux patients. Cette activité pourrait permettre de regrouper les patients (ayant la même CTO par exemple) et ainsi d'améliorer leur observance et leur autonomie.

IV. Conclusion

Depuis quelques années, les CTO prennent une place importante dans la stratégie thérapeutique anticancéreuse. Pour certains cancers (hémopathies malignes, cancer du rein, etc.), elles représentent même le traitement de référence.

La mise en place des Consultations Pharmaceutique de Primo-prescription de chimiothérapie orale au CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe a permis d'accompagner les patients atteints de cancer bénéficiant d'un traitement par voie orale. Elles ont permis également de sécuriser leur utilisation et de permettre au patient d'être plus autonome face à son traitement. Le patient acquiert des connaissances et compétences le rendant acteur de sa maladie.

Les CPP ont un impact positif sur les patients. Une amélioration des connaissances globale est décrite suite à l'utilisation de l'évaluation des acquis. Elles permettent une optimisation de la prise en charge médicamenteuse du patient en l'informant sur les modalités de prise, les principaux effets indésirables et la conduite à tenir au domicile. Les CPP sont aussi un moyen d'évaluer l'observance globale du patient vis-à-vis de ses traitements et de lui transmettre l'importance d'une bonne observance. Enfin, avec l'analyse pharmaceutique, les interactions peuvent être interceptées et donc l'efficacité des traitements anticancéreux améliorée.

La satisfaction des patients suite à l'instauration des CPP est encourageante pour rendre pérenne ce projet et l'élargir à d'autres types de cancers. Cependant, des points sont à améliorer, notamment sur la planification des CPP et sur la nécessité d'obtenir plus de personnel formé pour cette activité, dont des IDE de coordination par exemple. La mise en place de consultation de suivi est aussi un objectif. En effet, pour certains patients, les connaissances sur les effets indésirables et les différents moyens de les prévenir restent à approfondir. Une consultation de suivi permettrait de rappeler les conduites à tenir et de répondre aux nouvelles interrogations du patient. Cela permettrait également d'accompagner le patient dans la survenue de nouveaux effets indésirables. Pour les difficultés liées au langage, la mise en place d'atelier d'éducation thérapeutique en créole pourrait être une solution à envisager.

A l'heure actuelle le manque de personnel est un frein pour rendre les consultations pharmaceutiques accessibles à tous les patients bénéficiant d'une CTO. Il est alors nécessaire de trouver des financements pour rendre cette activité pérenne et donc accessible à tous les patients du territoire Guadeloupéen.

Références bibliographiques

1. Les chiffres clés du cancer en France [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/26089_les-chiffres-cles-des-cancers
2. Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref : PANOKFR2022 [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
3. Rapport_I_observance_mEdicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_I_observance_mEdicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf
4. Google maps [Internet]. Google maps. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/maps/place/Guadeloupe/@16.179151,-61.7567276,9.61z/data=!4m5!3m4!1s0x8c0e755a77287d51:0xecbe3e37b74a07ab!8m2!3d16.265!4d-61.551>
5. Accueil [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-guadeloupe.fr/>
6. Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe (Pointe-à-Pitre) – Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: https://etablissements.fhf.fr/annuaire/hopital-fiche.php?id_struct=2624
7. 5_Fiche_ALD_Tumeurs.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://orsag.fr/wp-content/uploads/2021/12/5_Fiche_ALD_Tumeurs.pdf&hl=en
8. 4 FEVRIER 2022 : JOURNÉE MONDIALE CONTRE LE CANCER [Internet]. ORSAG : Observatoire Régional de la Santé de Guadeloupe. 2022 [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://orsag.fr/4-fevrier-2022-journee-mondiale-contre-le-cancer/>
9. Chlordécone : les cancers de la prostate reconnus comme maladie professionnelle [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/chlordecone-les-cancers-de-la-prostate-reconnus-comme-maladie-professionnelle>
10. Données du registre général des cancers de Guadeloupe [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Registre-General-des-cancers-de-la-Guadeloupe#donnees>
11. Cancérogénèse.pdf.
12. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actual Pharm. 1 mai 2015;54(546):57-61.
13. Les thérapeutiques du cancer. In: Pharmacie clinique pratique en oncologie. Elsevier Masson; 2020.
14. Mécanismes d'action des anticancéreux au niveau cellulaire. In: Anticancéreux: utilisation pratique. 7ième édition. (Dossier du CNHIM).

15. Clere N, Faure S. Les cytotoxiques par voie orale. *Actual Pharm.* 1 sept 2018;57(578, Supplement):1-6.
16. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther.* janv 2005;27(1):23-44.
17. ADN réplication et cycle cellulaire [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/genetic/adn/html/points3>
18. Weinstein IB. Addiction to Oncogenes--the Achilles Heal of Cancer. *Science.* 5 juill 2002;297(5578):63-4.
19. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 1 mai 2008;68(9):3077-80; discussion 3080.
20. Billaud A, Chevalier LM, Campone M, Morel A, Bigot F. L'instabilité génomique, paramètre limitant l'efficacité des thérapies ciblées en oncologie. *Bull Cancer (Paris).* nov 2020;107(11):1161-70.
21. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. :14.
22. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 5 avr 2001;344(14):1084-6.
23. Cortot AB. Les inhibiteurs d'EGFR dans le cancer bronchique non à petites cellules : plus qu'hier et moins que demain. *Rev Pneumol Clin.* déc 2010;66(6):367-74.
24. Clou E, Luque Y. Anti-angiogéniques : mécanisme d'action et néphrotoxicité. *Néphrologie Thérapeutique.* févr 2022;18(1):1-6.
25. Thérapies ciblées anticancéreuse 1.pdf.
26. HUSSON MC. Anticancéreux oraux: utilisation pratique. Vol. XLI, 3/4. Paris: CNHIM; 2020.
27. Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T, Rozensztajn N, Ruppert AM, Rabbe N, et al. Rôle de la voie Sonic Hedgehog dans les cancers thoraciques. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2015;32(8):800-8.
28. Mercier-Vogel L, Bodmer A, Castiglione M. Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire. :4.
29. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol.* août 2002;55(8):809-17.
30. Thomann P, Gairard-Dory AC, Joret N, Mennecier B, Gourieux B, Quoix E. Évaluation de la polymédication des patients âgés atteints de cancers bronchiques. *Pharm Hosp Clin.* avr 2018;53(2):81-6.
31. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer.* mars 2013;108(5):1071-8.

32. Debourdeau P, Stancu A, Debourdeau V, Serin D. Allongement de l'intervalle QT secondaire aux inhibiteurs des tyrosines-kinases. *Oncologie*. janv 2016;18(1):47-54.
33. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Tina Shih YC, et al. The Concomitant Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: Prevalence, Predictors and Impact on Survival and Discontinuation of Therapy in Older Adults with Cancer. *Cancer*. 1 avr 2019;125(7):1155-62.
34. Willemsen AECAB, Lubberman FJE, Tol J, Gerritsen WR, van Herpen CML, van Erp NP. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today*. juin 2016;21(6):962-76.
35. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, Leboucher G. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. *Pharm Hosp*. mars 2009;44(1):36-44.
36. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. janv 2014;89(1):179-96.
37. Levêque D, Duval C, Poulat C, Palas B, El Aatmani A, Dory A, et al. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2015;102(1):65-72.
38. tafinlar-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_fr.pdf
39. Cahier+thématique+5+-+Le+pharmacien+et+les+plantes.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160923/784735/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+5+-+Le+pharmacien+et+les+plantes.pdf>
40. Smith P. The Influence of St. John's Wort on the Pharmacokinetics and Protein Binding of Imatinib Mesylate. *Pharmacotherapy*. nov 2004;24(11):1508-14.
41. Frye R, Fitzgerald S, Lagattuta T, Hruska M, Egorin M. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2004;76(4):323-9.
42. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and *Panax Ginseng*: A Potential Interaction Resulting in Liver Toxicity. *Ann Pharmacother*. mai 2010;44(5):926-8.
43. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should Supplemental Antioxidant Administration Be Avoided During Chemotherapy and Radiation Therapy? *JNCI J Natl Cancer Inst*. 4 juin 2008;100(11):773-83.
44. Institut National du Cancer. Référentiel Effets Indésirables chimiothérapies orales.
45. Institut National du Cancer. La chimiothérapie orale du cancer en 2014. 2015.
46. Chor JSY, Lam HCY, Chan A, Lee HM, Fok E, Griffiths S, et al. Socioeconomic Disparity in Breast Cancer Detection in Hong Kong – A High Income City: Retrospective Epidemiological Study Using the Breast Cancer Registry. Lafrenie R, éditeur. *PLoS ONE*. 1 oct 2014;9(10):e107630.

47. Belorgey C, Finzi J, Negellen S, Riquier T, Dahan M. Développement des anticancéreux oraux. :40.
48. Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol*. nov 2018;28:R5-33.
49. for the IRIS Investigators, Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. juin 2009;23(6):1054-61.
50. referentiel-senorif-2021-2022_cancer_sein.pdf.
51. Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol*. déc 2019;5(5):1-19.
52. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of Alpelisib in the Treatment of PIK3CA-Mutated Breast Cancer: Patient Selection and Clinical Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. mars 2021;Volume 17:193-207.
53. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. juill 2021;22(7):959-69.
54. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. janv 1997;15(1):110-5.
55. Ishitobi M, Shibuya K, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Preferences for oral versus intravenous adjuvant chemotherapy among early breast cancer patients. *Patient Prefer Adherence*. nov 2013;1201.
56. Krohe M, Eek D, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. août 2016;Volume 10:1609-21.
57. Ciruelos EM, Díaz MN, Isla MD, López R, Bernabé R, González E, et al. Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. nov 2019 [cité 18 déc 2021];28(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.13164>
58. Dhellemmes A, Melan C, Sordes F. Qualité de vie des patients atteints de cancer traités à domicile : étude comparative des différentes voies d'administration de la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2019;106(12):1124-31.
59. Longuet P. Prise en charge des infections sur cathéters à chambre implantable Management of totally implantable port-related infections. *Réanimation*. mai 2003;12(3):214-20.
60. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_451135/fr/criteres-d-eligibilite-des-patients-a-une-chimiotherapie-anticancereuse-a-domicile

61. Babin M. Consultations pharmaceutiques en oncologie : mise en place, bilan à un an et perspectives. :9.
62. Renet S, Maritaz C, Lotz JP, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2016;103(4):345-52.
63. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. févr 2005;22(1):31-4.
64. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 4 août 2005;353(5):487-97.
65. Le Plan cancer 2014-2019 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
66. Réseau Régional de Cancérologie Onco Hauts-de-France - [Internet]. ONCO Hauts de France. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/>
67. Ressources [Internet]. SFPC. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/boites-a-outils/>
68. Abstract [Internet]. L'Appli - Congrès SFPO. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://congres.sfpo.com/communications-orales-ou-affichees/abstract/>
69. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin*. mars 2019;54(1):56-63.
70. Mougeot F, Robelet M, Rambaud C, Occelli P, Buchet-Poyau K, Touzet S, et al. L'émergence du patient-acteur dans la sécurité des soins en France : une revue narrative de la littérature entre sciences sociales et santé publique. *Sante Publique (Bucur)*. 27 mars 2018;30(1):73-81.
71. Chemla S. De la phytothérapie créole en Guadeloupe : à partir d'une étude prospective du terrain [Internet] [These de doctorat]. Antilles-Guyane; 2010 [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2010AGUY0341>
72. Das Gupta P, Chakraborty P, Bala N. Averrhoa carambola: An updated review. *Int J Pharma Res Rev*. 17 juin 2013;2:54-63.
73. Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract*. juin 2017;23(4):243-8.
74. McKee M, Frei B, Garcia A, Fike D, Soefje S. Impact of clinical pharmacy services on patients in an outpatient chemotherapy academic clinic. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 30 nov 2011;17:387-94.
75. Zimmermann C, Combes J, Gillard E. Relation soignant-soigné et téléconsultation. *Médecine Mal Métaboliques* [Internet]. 19 janv 2022 [cité 3 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255721003400>

76. Kharmoum S, Najdi A, Rahhali R, Meliani M, Boutayeb S, Mrabti H, et al. Évaluation de la pratique de prescription d'une chimiothérapie orale type « capécitabine ». Résultats de la première enquête auprès des oncologues médicaux marocains. Bull Cancer (Paris). 1 oct 2021;108(10):940-7.
77. Langues en archipel: les langues parlées en Outre-Mer.
78. ONCORAL, dispositif d'accompagnement pour le suivi des chimiothérapies orales | Médiathèque HCL [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/oncoral-dispositif-daccompagnement-pour-le-suivi-des-chimiotherapies-orales>
79. PAACO-GLOBULE | ESEA Nouvelle-Aquitaine [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.esea-na.fr/gip/paaco-globule>
80. Paaco-Globule, l'outil numérique régional de coordination des parcours [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/paaco-globule-loutil-numerique-regional-de-coordination-des-parcours>

Annexes

Annexe 1. Liste des chimiothérapies orales disponibles sur le marché en Avril 2022.....	87
Annexe 2. Référentiel SFPO « Consultation pharmaceutique d'initiation »	91
Annexe 3. Fiche de Consultation pharmaceutique de Primo Prescription	93
Annexe 4. Exemple de plan de prise pour un protocole « DVTd » dans le MM	95
Annexe 5. Questionnaire de satisfaction	96

Annexe 1. Liste des chimiothérapies orales disponibles sur le marché en Avril 2022.

DCI	Spécialité	Type	Classe médicamenteuse
Abémaciclib	VERZENIOS®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases CDK
Acalabrutinib	CALQUENCE®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton
Afatinib	GIOTRIF®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéines kinases
Alectinib	ALECANSA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Alpélisib	PIQRAY®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la PI3K
Altrétamine	HEXASTAT®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Anagrélide	XAGRID®	Chimiothérapie conventionnelle	Autres antinéoplasique
Avapritinib	AYVAKYT®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Axitinib	INLYTA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Bexarotène	TARGRETIN®	Chimiothérapie conventionnelle	Activateur de récepteurs RXR
Binimétinib	MEKTOVI®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases MEK
Bosutinib	BOSULIF®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Brigatinib	ALUNBRIG®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Busulfan	MYLERAN®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Cabozantinib	CABOMETYX®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Capécitabine	XELODA®	Chimiothérapie conventionnelle	Antimétabolite
Céritinib	ZYKADIA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Chlorambucil	CHLORAMINOPHENE®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant (moutarde à l'azote)
Cobimétinib	COTELLIC®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases MEK
Crizotinib	XALKORI®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase

Cyclophosphamide	ENDOXAN®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant (moutarde à l'azote)
Dabrafénib	TAFINLAR®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases BRAF
Dasatinib	SPRYCEL®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Encorafénib	BRAFTOVI®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases BRAF
Erlotinib	TARCEVA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Estramustine	ESTRACYT®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Etoposide	CELLTOP®	Chimiothérapie conventionnelle	Inhibiteur de topoisomérase
Everolimus	VOTUBIA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéines kinases
Fludarabine	FLUDARA®	Chimiothérapie conventionnelle	Antimétabolite
Géfitinib	IRESSA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Giltéritinib	XOSPATA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases FLT3
Hydroxycarbamide	HYDREA®	Chimiothérapie conventionnelle	Autres antinéoplasique
Ibrutinib	IMBRUVICA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton
Idarubicine	ZAVEDOS®	Chimiothérapie conventionnelle	Inhibiteur de topoisomérase
Idélalisib	ZYDELIG®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéines kinases
Imatinib	GLIVEC®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Ixazomib	NINLARO®	Chimiothérapie conventionnelle	Inhibiteur du protéasome
Lapatinib	TYVERB®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Larotrectinib	VITRAVKI®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines de fusion de la TRK
Lénalidomide	REVLIMID®	Immunomodulateur	Immunomodulateur
Lenvatinib	LENVIMA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Lomustine	BELUSTINE®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Lorlatinib	LORVIQUA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase


Melphalan	ALKERAN®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Mercaptopurine	PURINETHOL®	Chimiothérapie conventionnelle	Antimétabolite
Méthotrexate	NOVATREX®	Chimiothérapie conventionnelle	Antimétabolite
Midostaurine	RYDAPT®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases FLT3
Mitotane	LYSODREN®	Chimiothérapie conventionnelle	Autres antinéoplasique
Nilotinib	TASIGNA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Niraparib	ZEJULA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de PARP
Olaparib	LYNPARZA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de PARP
Osimertinib	TAGRISSE®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Palbociclib	IBRANCE®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases CDK
Panobinostat	FARYDAK®	Chimiothérapie conventionnelle	Autres antinéoplasique
Pazopanib	VOTRIENT®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Pémigatinib	PEMAZYRE®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases
Pipobroman	VERCYTES®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Pomalidomide	IMNOVID®	Immunomodulateur	Immunomodulateur
Ponatinib	ICLUSIG®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Praseltinib	GRAVETO®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases
Procarbazine	NATULAN®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Régorafénib	STIVARGA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Ribociclib	KISQALI®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Rucaparib	RUBRACA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de PARP
Ruxolitinib	JAKAVI®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Selpercatinib	RETSEVMO®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases
Sélumétinib	KOSELUGO®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases MEK

Sonidégib	ODOMZO®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la voie de Hedgehog
Sorafénib	NEXAVAR®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Sotorasib	SOTORASIB®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Sunitinib	SUTENT®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Talazoparib	TALZENNA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de PARP
Témozolomide	TEMODAL®	Chimiothérapie conventionnelle	Alkylant
Thalidomide	TALIDOMIDE®	Immunomodulateur	Immunomodulateur
Thioguanine	LANVIS®	Chimiothérapie conventionnelle	Antimétabolite
Topotecan	HYCAMTIN®	Chimiothérapie conventionnelle	Inhibiteur de topoisomérase
Tramétinib	MEKINIST®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases MEK
Trétinoïne	VESANOID®	Chimiothérapie conventionnelle	Autres antinéoplasique
Trifluridine/tipiracil	LONSURF®	Chimiothérapie conventionnelle	Antimétabolite
Tucatinib	TUKYSA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Vandétanib	CAPRELSA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase
Vémurafénib	ZELBORAF®	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases BRAF
Vénétoclax	VENCLYXTO®	Chimiothérapie conventionnelle	Inhibiteur BCL-2
Vinorelbine	NAVELBINE®	Chimiothérapie conventionnelle	Poison du fuseau
Vismodégib	ERIVEDGE®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la voie de Hedgehog
Zanubrutinib	BRUKINZA®	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton

Annexe 2. Référentiel SFPO « Consultation pharmaceutique d'initiation »

Durée		Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
					oui	non	
1 min	Prise de contact			Se présenter au patient			
2 min	Présentation de la consultation pharmaceutique	<p>Nous allons prendre 3/4 heure pour discuter ensemble de votre traitement. Le but de cet entretien est d'anticiper les difficultés que vous pourriez rencontrer avec votre traitement.</p> <p>Cette consultation est réalisée en parallèle de votre consultation avec le médecin. Nous ne remplaçons pas le suivi médical.</p> <p>Racontez-moi comment s'est passée votre prise en charge jusqu'à aujourd'hui. Avez-vous rencontré des difficultés particulières ? Comment avez-vous toléré les précédents traitements ? Comment avaient-ils été pris en charge ces EI ? (patient IMT ou oncologue/non PEC)</p> <p>Vous avez sûrement déjà entendu parler de chimiothérapie, qu'est-ce que ça vous évoque ? (pour les patients n'ayant jamais eu de chimiothérapie)</p> <p>Etes-vous suivi pour d'autres problèmes de santé ?</p> <p>Comment vous sentez-vous ? (fatigue, douleur, troubles digestifs...)</p> <p>Que prenez-vous comme traitement chez vous ? Avez-vous des injections ? des médicaments inhalés ? des patchs ? des traitements par les plantes ? des tisanes ?</p> <p>Votre traitement peut interagir avec certains aliments ou plantes. Consommez-vous certains aliments particulièrement ? Jus de pamplemousse par exemple</p> <p>Avez-vous d'autres médicaments que vous prenez occasionnellement, si besoin ? Par exemple en cas de douleur, de fièvre ou de maux de ventre.</p> <p>Rencontrez-vous des difficultés avec ces traitements ?</p> <p>Comment préparez-vous la prise des médicaments à domicile ? Avez-vous un pilulier ? Quequ'un vous prépare les médicaments ? Avez-vous des difficultés pour avaler des comprimés ou des gélules ?</p> <p>Vous n'avez pas d'allergie particulière (médicament, alimentation...)?</p>	Obtenir le consentement du patient				
10 min	Connaissance du patient et de sa pathologie			<p>Evaluer les connaissances du patient sur sa maladie et son implication. Anticiper des problèmes liés à la thérapeutique.</p>			
10 min	Histoire pharmacothérapeutique			<p>Evaluer les connaissances du patient sur ses traitements. Evaluer son autonomie pour la prise. Anticiper les problèmes liés à la thérapeutique</p>			

	Prénom NOM du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIATION <i>(Nom médicament), Posologie :</i> <i>Traitement débuté le :</i>	Date :
	Date de naissance du patient :		Pharmacien : Signature : Médecin référent :

 SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE	Prénom NOM du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIATION <i>(Nom médicament). Posologie :</i> <i>Pathologie :</i> <i>Traitement débuté le :</i>	Date :
	Date de naissance du patient :		Pharmacien :
			Signature :
			Médecin référent :

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
10 min	Connaissance du traitement anticancéreux oral	<p>Réexpliquez-moi avec vos mots ce que vous avez compris de votre consultation avec le médecin</p> <p>Comment faut-il le prendre ? Combien de comprimés ? Tous les jours ? Pendant un repas ? Vous a-t-on expliqué la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ?</p> <p>Le traitement n'est pas compatible avec certaines plantes ou aliments, savez-vous lesquels ?</p> <p>L'oncologue vous a prescrit d'autres médicaments. Comment faut-il les prendre ?</p> <p>L'oncologue vous a également parlé des effets indésirables du traitement. Qu'avez-vous compris ? Pouvez-vous me les expliquer ?</p> <p>Comment les prévenir ?</p> <p>Avez-vous une appréhension à débiter le traitement ?</p>	<p>Evaluer les connaissances du patient sur le traitement initié</p>			
15 min	Intervention du pharmacien	<p>Récupérer les coordonnées des professionnels de 1^{er} recours (médecin traitant, pharmacie etc)</p> <p>Représenter si besoin les modalités de prise en prenant en compte les habitudes du patient / ses autres traitements</p> <p>Représenter si besoin les principaux effets indésirables en prenant en compte le vécu du patient et ses connaissances</p> <p>Représenter si besoin les mesures de prévention des effets indésirables</p> <p>S'assurer que le suivi du traitement est mis en place (bilan biologique, suivi de la tension, etc)</p> <p>Réaliser si besoin les interventions pharmaceutiques auprès des autres professionnels de santé (oncologue/médecin traitant/infirmière, etc)</p> <p>Avez-vous besoin d'informations complémentaires concernant votre traitement anticancéreux ?</p>	<p>Informier</p>			
5 min	Closure de l'entretien	<p>Nous arrivons au terme de notre entretien, reprenons ensemble les informations importantes</p> <p>Renvoier un document écrit récapitulant l'entretien (par exemple une fiche médicament)</p>	<p>Evaluer la compréhension des informations importantes. Faire reformuler.</p>			

Annexe 3. Fiche de Consultation pharmaceutique de Primo Prescription



Fiche de Consultation Pharmaceutique de Primo Prescription

Date :

Pharmacien :

Nom du patient : Prénom : DDN : Tel :		Anticancéreux oral :	Initiation le :
Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F Poids : Situation familiale : Situation professionnelle :		<u>Diagnostic principal :</u> RCP : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Date de RCP : / / 2021	
PROFESSIONNELS DE SANTE REFERENTS			
	NOM	COORDONNEES (adresse, tel, FAX..)	
ONCOLOGUE :			
MED TRAITANT :			
OFFICINE :			
INFIRMIER :			
<u>Antécédents médicaux :</u>		<u>Historique de la PEC du cancer :</u>	
<u>Allergie/intolérance :</u> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, lesquelles :		<u>Automédication :</u> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, lesquelles :	
<u>Addiction :</u> <input type="checkbox"/> ALCOOL <input type="checkbox"/> SEVRAGE <input type="checkbox"/> TABAC <input type="checkbox"/> AUTRES :		<u>Préparation des médicaments :</u> - <input type="checkbox"/> PATIENT <input type="checkbox"/> AIDE A DOMICILE / IDE <input type="checkbox"/> PROCHE <input type="checkbox"/> AUTRES :	
<u>Documents remis au patient :</u> <input type="checkbox"/> FICHE MEDICAMENT <input type="checkbox"/> CALENDRIER DE PRISE		<u>Lien Ville-Hôpital :</u> <input type="checkbox"/> OFFICINE <input type="checkbox"/> RETROCEDABLE <u>Contact avec l'officine :</u> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	




Observance thérapeutique (score de Girerd)			
	OUI	NON	
-Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Minime <input type="checkbox"/> Mauvaise <i>Profil d'observance :</i> Si aucun OUI : Bonne observance Si 1 ou 2 OUI : Minime problème d'observance Si 3 OUI ou plus : Mauvaise observance
-Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Pensez vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Traitement habituel du patient				
Médicament (DCI)	Dosage	Date de début	Posologie	Interactions médicamenteuses

ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Annexe 4. Exemple de plan de prise pour un protocole « DVTd » dans le MM



CALENDRIER DE PRISE: PROTOCOLE DVTd

Daratumumab (DARZALEX®) / Bortézomib (Velcade®) / Thalidomide / Déxaméthasone (NEOFORDEX®)

NOM:

Prénom:

Mois de Septembre

L	M	M	J	V	S	D
13	14	15	16	17	18	19
<i>J7</i>	<i>J8</i>	<i>J9</i>	<i>J10</i>			
L	M	M	J	V	S	D
27	28	29	30			

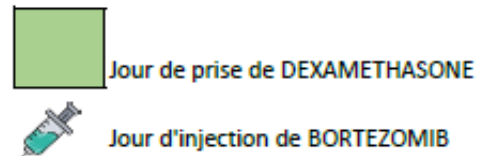
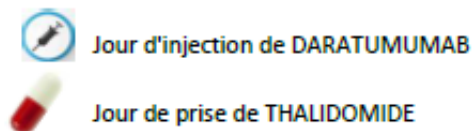
	<i>J1</i>	<i>J2</i>	<i>J3</i>	<i>J4</i>	<i>J5</i>	<i>J6</i>
L	M	M	J	V	S	D
20	21	22	23	24	25	26

Mois d'Octobre

				<i>J11</i>	<i>J12</i>	<i>J13</i>
L	M	M	J	V	S	D
				1	2	3
<i>J21</i>	<i>J22</i>	<i>J23</i>	<i>J24</i>	<i>J25</i>	<i>J26</i>	<i>J27</i>
L	M	M	J	V	S	D
11	12	13	14	15	16	17

<i>J14</i>	<i>J15</i>	<i>J16</i>	<i>J17</i>	<i>J18</i>	<i>J19</i>	<i>J20</i>
L	M	M	J	V	S	D
4	5	6	7	8	9	10
<i>J28</i>						
L	M	M	J	V	S	D
18	19	20	21	22	23	24

Légendes:



Annexe 5. Questionnaire de satisfaction

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION

1) L'entretien avec le pharmacien m'a permis de mieux comprendre à quoi sert mon traitement ?

Tout à fait
d'accord

Plutôt
d'accord

Plutôt
pas d'accord

Tout à fait
pas d'accord

2) L'entretien avec le pharmacien m'a permis de mieux comprendre comment prendre mon traitement (moment de prise, conduite à tenir si oublié d'un comprimé...)?

Tout à fait
d'accord

Plutôt
d'accord

Plutôt
pas d'accord

Tout à fait
pas d'accord

3) L'entretien avec le pharmacien m'a permis de mieux connaître les effets indésirables de mon traitement ?

Tout à fait
d'accord

Plutôt
d'accord

Plutôt
pas d'accord

Tout à fait
pas d'accord

4) L'entretien m'a permis de mieux savoir gérer en cas de survenue d'effet indésirable (conseil de prévention, signes d'alertes...)?

Tout à fait
d'accord

Plutôt
d'accord

Plutôt
pas d'accord

Tout à fait
pas d'accord

5) La fiche de renseignement sur mon médicament, me permettra de me rappeler certaines informations que j'aurais oublié sans cette fiche.

Tout à fait
d'accord

Plutôt
d'accord

Plutôt
pas d'accord

Tout à fait
pas d'accord

6) Le plan de prise est clair, compréhensible et me sera utile pour la bonne prise de mon traitement ?

Tout à fait
d'accord

Plutôt
d'accord

Plutôt
pas d'accord

Tout à fait
pas d'accord

7) Après cet entretien, je me sens ?

Tout à fait
satisfait

Plutôt
satisfait

Plutôt
pas satisfait

Tout à fait
pas satisfait

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Mise en place des consultations pharmaceutiques de primo-prescription de chimiothérapies orales au CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe

Objectif : Mise en place de Consultations Pharmaceutiques de Primo-prescription (CPP) de chimiothérapies orales (CTO) au CHU de Guadeloupe.

Matériel et méthode : Etude prospective sur 5 mois. Des CPP, soit proactives, soit rétroactives, sont proposées aux patients. L'entretien avec le patient est effectué grâce à une fiche de recueil des données. Pour l'évaluation de l'observance un score patient est établi à J0 et J15 permettant d'évaluer la progression des patients suite à la CPP.

Résultats : Sur les 22 patients bénéficiant d'une CPP, 19 ont un score patient à J0 et J15 complet. Une différence significative est retrouvée entre le score patient avant CPP ($3,3\pm 2,2^*$) et après CPP ($8,2\pm 3,6^*$). Les patients ont acquis le nom de leur CTO (79%) et son lieu de dispensation (89%). Les modalités de prise sont acquises pour 75% d'entre eux. 68% savent quoi faire en cas d'effets indésirables et 32% savent quels sont les signes d'alertes pour appeler le médecin. Les interactions médicamenteuses sont acquises pour 68% des patients et les interactions avec les plantes pour 53%. 86,4% des patients sont tout à fait satisfaits des CPP. 61,4% trouvent la fiche médicament et le plan de prise utiles à leur retour au domicile.

Conclusion : Une amélioration des connaissances des patients est observée suite aux CPP. La satisfaction des patients est encourageante pour rendre pérenne ce projet et l'élargir à d'autres type de cancers. Des points sont à améliorer, notamment sur la planification des CPP et la nécessité d'obtenir plus de personnel formé pour cette activité.

Mots-clés : chimiothérapie orale, pharmacie clinique, consultation pharmaceutique, oncologie

Implementation of pharmaceutical consultations for the first prescription of oral chemotherapies at the Pointe-à-Pitre University Hospital in Guadeloupe

Objective : Implementation of pharmaceutical consultations of first prescription (CPP) of oral chemotherapies (CTO) at the University Hospital of Guadeloupe.

Material and method: Prospective study over 5 months. CPP, either proactive or retroactive, are proposed to patients. The interview with the patient is carried out thanks to a data collection form. For the evaluation of compliance, a patient score was established at D0 and D15 to evaluate the progress of the patients following the CPP.

Results: Of the 22 patients who received CPP, 19 had a complete patient score at D0 and D15. A significant difference was found between the patient score before CPP ($3.3\pm 2.2^*$) and after CPP ($8.2\pm 3.6^*$). The patients acquired the name of their CTO (79%) and its place of dispensing (89%). 75% of patients had learned how to take their medication. 68% knew what to do in case of adverse events and 32% knew the warning signs to call the physician. Drug interactions are known for 68% of patients and interactions with plants for 53%. 86.4% of patients are completely satisfied with the CPP. 61.4% found the drug card and the medication plan useful when they returned home.

Conclusion : An improvement in patient knowledge was observed following the CPP. Patient satisfaction is encouraging and should make this project sustainable and extend it to other types of cancers. Some points need to be improved, notably on the planning of CPP and the need to obtain more trained personnel for this activity.

Keywords : oral chemotherapy, clinical pharmacy, pharmaceutical consultation, oncology

