

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

**Réflexion sur la mise en place d'un
outil pour la prise en charge des effets
indésirables lors des entretiens
pharmaceutiques de chimiothérapie
par voie orale : cas particuliers des
inhibiteurs des tyrosine-kinase anti-
angiogéniques**

Mathilde Lemaitre |

Sous la direction du Dr Nicolas CLERE |

Membres du jury
Olivier DUVAL | Président
Nicolas CLERE | Directeur
Nathalie DILE | Membre
Karine BOUFFARD | Membre

Soutenu publiquement le :
10 décembre 2021

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mathilde Lemaître
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.



signé par l'étudiante le **07 / 11 / 2021**

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex



"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine

GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie

BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie

PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine

BRUNOIS-DEBU Isabelle
FISBACH Martine
O'SULLIVAN Kayleigh

Anglais
Anglais
Anglais

Pharmacie
Médecine
Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal
DILÉ Nathalie
MOAL Frédéric
PAPIN-PUREN Claire

Pharmacie Industrielle
Officine
Pharmacie clinique
Officine

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

POIROUX Laurent

Soins Infirmiers

Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem
MESSAOUDI kHALED
MOUHAJIR Abdelmounaim

Physiologie
Immunologie
Biotechnologie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina

Economie-gestion

Médecine

AHU

IFRAH Amélie
LEBRETON Vincent

Droit de la Santé
Pharmacotechnie

Pharmacie
Pharmacie

Remerciements

A Monsieur Nicolas Clere, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, merci de votre disponibilité, de vos conseils et de tous vos enseignements au cours de ces années.

A Monsieur Olivier Duval, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Madame Nathalie Dilé, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

A Madame Karine Bouffard, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury ainsi que pour tout ce que vous m'avez appris durant tous ces mois et pour votre implication en tant que maître de stage.

A la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France des Pays de la Loire et plus particulièrement de la Sarthe, merci d'avoir relayé mon message et de m'avoir aidée à contacter des patients.

Aux patients rencontrés, merci de m'avoir consacré du temps et d'avoir partagé avec moi votre vécu de la maladie.

Merci **à tous mes maîtres de stage**, Mr et Mme Leloup, Mr et Mme Audouin ainsi que Mme Bouffard, de m'avoir formée durant toutes ces années.

Je remercie particulièrement toute l'équipe de la **Pharmacie Bouffard** de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse et de m'avoir consacré du temps pour me former durant tous ces mois. J'ai été très contente de travailler avec vous.

Un grand merci **à la Pharmacie Rivoli** : à Antoine de m'avoir permis de travailler avec vous durant toute cette année. Et merci aux meilleures collègues : Aurélie, Manuela et Mélanie avec qui j'ai adoré travailler et passer du temps. Votre gentillesse et toutes nos discussions autour d'un thé vont me manquer.

Je remercie également mes amies avec qui j'ai partagé tellement de merveilleux moments durant toutes ces années et qui ont rendu ces études inoubliables. C'est passé très (trop) vite mais ça restera toujours gravé en nous ces moments ensemble.

A mon Bibi d'amour, la seule et l'unique, avec qui dès le début on s'est entendues à merveille. Merci d'avoir été mon binôme de fac mais surtout d'être mon binôme dans la vie ! Malgré nos différences astrales on est faites pour s'entendre...

A Priscille, mon adorable amie, merci pour toute ta bienveillance et ta douceur au quotidien. Je suis heureuse de pouvoir partager avec toi tous ces moments iodés. Pleins de vendredis soirs sont encore à venir...

A Axelle, mon amie de voyages, merci pour tous ces moments passés ensemble : les covoits, les vacances, nos soirées à refaire le monde et j'en passe tellement ! Je sais qu'un jour je viendrais te voir sur ton île adorée avec un tire-bouchon dans mes valises, bien évidemment...

A Sarah, ma jumelle de caractère, merci d'être là avec toute la douceur que tu incarnes et pour ton soutien au quotidien (pour tous nos vocaux interminables...). Notre passion des livres nous emmènera toujours loin dans le merveilleux pays des mots !

A Solène, mon amie qui aime autant la mer que moi, merci pour tous ces moments de rires, toutes nos discussions, nos vacances et week-ends ensemble. Encore de belles soirées parfumées à la myrtille en prévision...

A Clotilde, toi qui me fais tant rire, merci pour ta bienveillance et ta joie de vivre permanente. Je suis heureuse d'avoir partagé toutes ces années et ces soirées inoubliables avec toi. Et vivement la prochaine partie de uno...

A mes meilleures amies depuis si longtemps : Anne, Elodie et Coralie. Merci pour toutes ces années lycée avec vous, pour toutes nos sorties et tous ces moments de vie partagés ensemble. Merci d'avoir toujours été là pour moi et de me soutenir !

A Coralie, ma sœur de cœur, même si on se voit moins qu'avant merci pour ta joie de vivre, d'être toujours là quand j'en ai besoin et merci pour tous ces supers moments passés ensemble et encore pleins d'autres à venir...

A Elodie, ma merveilleuse amie, merci pour ta gentillesse et d'avoir toujours été là pour moi. Toutes nos petites soirées angevines à refaire le monde me manquent !

A Anne, mon autre merveilleuse amie, merci pour ta douceur et ta bienveillance, je suis heureuse de de partager pleins de moments avec toi depuis toutes ces années. Et encore pleins de belles choses sont à venir...

Pour finir, milles mercis à ma famille de toujours m'encourager et me soutenir dans ce que j'entreprends au quotidien. Merci pour tous ces moments de bonheur, de rire et de joie passés tous ensemble.

A mes grands-parents, merci pour votre soutien, d'être toujours présents pour moi et pour tous ces merveilleux week-ends passés ensemble.

A mes parents, merci pour tout votre amour, de toujours croire en moi et de me supporter depuis si longtemps. Merci pour toutes ces escapades iodées qui font tant de bien.

A Anaïs, la meilleure sœur au monde, merci de toujours être là pour moi. Je suis contente de pouvoir partager avec toi toutes nos sorties et pleins de balades sur la côte bretonne en prévision...

A Félix, merci d'être fidèle à toi-même.

Liste des abréviations

3C	C entres de C oordination en C ancérologie
AOD	A nticoagulant O ral D irect
AVK	A nti V itamine K
CPNPA	C ommission P aritaire N ationale des P rogrammes d' A ccompagnement
CTCAE	C ommon T erminology C riteria for A dverse E vents
DCC	D ossier C ommuniquant de C ancérologie
DMP	D ossier M édical P artagé
DP	D ossier P harmaceutique
EGF	E pidermal G rowth F actor
EI	E ffets I ndésirables
HER	H uman E pidermal growth factor R eceptor
HPST	Réforme de l' H ôpital et relative aux P atients, à la S anté et aux T erritoires
IH	I nsuffisance H épatique
IMC	I ndice de M asse C orporel
IR	I nsuffisance R énale
ITK	I nhibiteurs de T yrosine K inases
JAK	J anus A ssociated K inase
MASCC	M ultinational A ssociation of S upportive C are in C ancer
PDGF	P latelet D erived G rowth F actor
PIGF	P lacental G rowth F actor
PPAC	P rogramme P ersonnalisé de l' A près C ancer
PPS	P rogramme P ersonnalisé de S oins
RCP	R éunion de C oncertation P luridisciplinaire
SMP	S yndrome M ain- P ied
VEGF	V ascular E ndothelial G rowth F actor

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : CHIMIOThERAPIE PAR VOIE ORALE : INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE ANTI-ANGIOGENIQUES	532
1. La chimiothérapie par voie orale et la thérapie ciblée	2
1.1. Définition.....	2
1.2. La thérapie ciblée	2
1.2.1. Généralités	2
1.2.2. Mode d'action.....	3
1.2.3. Les mécanismes d'action intra et extra-cellulaires.....	4
1.2.4. Blocage des mécanismes de division cellulaire.....	4
1.2.5. Blocage du développement de la tumeur par privation des médiateurs nécessaires à sa croissance	6
1.3. Conclusion	7
2. Présentation de la famille des inhibiteurs de tyrosine-kinase.....	8
2.1. Généralités	8
2.2. Mécanisme d'action	9
2.2.1. Les tyrosines kinases	9
2.2.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	10
2.2.3. Les cibles des ITK	11
2.3. Pharmacocinétique des ITK	12
2.4. Effets indésirables de classe.....	13
2.4.1. Généralités	13
2.4.2. Les affections cutanéomuqueuses	13
2.4.3. Les toxicités cutanées	14
2.4.4. Les toxicités sur les phanères.....	15
2.4.5. La sécheresse des muqueuses.....	15
2.4.6. Les affections gastro-intestinales	15
2.4.7. Les troubles généraux	16
2.4.8. La toxicité hématologique	17
2.4.9. La toxicité cardiovasculaire	17
2.4.10. Conclusion des différents effets indésirables.....	18
2.5. Conclusion	18
3. Les ITK anti-angiogéniques	19
3.1. Mécanisme d'action	19
3.1.1. L'angiogenèse	19
3.1.2. Les facteurs angiogéniques	20
3.2. Les ITK anti-angiogéniques per os à l'officine et leurs indications	21
3.2.1. Introduction.....	21
3.2.2. Présentation des molécules ITK anti-angiogéniques per os disponibles à l'officine	22
3.2.3. Contraintes pharmacocinétiques	24
3.3. Conclusion	24
3.4. Les effets indésirables spécifiques	25
3.4.1. Les effets indésirables des ITK anti-angiogéniques per os	25
3.5. Conclusion	28
PARTIE II : ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DE CHIMIOThERAPIE PAR VOIE ORALE ET REFLEXION SUR UN OUTIL DE PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DES ITK ANTI-ANGIOGENIQUES	29
1. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ?	29

1.1.	Généralités	29
1.2.	Définition d'un entretien pharmaceutique	29
1.3.	Entretiens pharmaceutiques	30
1.3.1.	Introduction	30
1.3.2.	Déroulement d'un entretien pharmaceutique	30
1.3.3.	Place du pharmacien	33
1.3.4.	Contexte des entretiens.....	33
1.3.5.	Aide aux entretiens pharmaceutiques	34
2.	Déroulement des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale...35	
2.1.	Introduction	35
2.2.	Déroulement des entretiens	35
2.2.1.	Généralités	35
2.2.2.	Intégration des patients	36
2.2.3.	Entretien d'initialisation	36
2.2.4.	Entretiens thématiques	37
2.2.5.	Conclusion	38
2.3.	Rémunération.....	38
3.	Réflexion sur un outil de prise en charge des effets indésirables des ITK anti-angiogéniques.....	40
3.1.	Objectifs	40
3.2.	Entretien initial et premier entretien thématique	40
3.2.1.	Introduction	40
3.2.2.	Analyse des traitements	40
3.2.3.	Entretien initial : objectifs et outils.....	41
3.2.4.	Premier entretien thématique : effets indésirables	42
3.3.	Développement du livret d'effets indésirables	44
3.3.1.	Introduction	44
3.3.2.	Outil	44
3.3.3.	Effets indésirables.....	45
4.	Conclusion	51
PARTIE III : TEMOIGNAGES PATIENTS ET MISE EN PLACE A L'OFFICINE DES ENTRETIENS DE CHIMIOTHERAPIE PAR VOIE ORALE.....		53
1.	Introduction	53
2.	Entretiens patients	54
2.1.	Recrutement des patients.....	54
2.2.	Résumés des entretiens avec les patients	55
2.2.1.	Le vécu des patients et de leur traitement	55
2.2.2.	Bilan du premier entretien avec les patients	58
2.3.	Livret d'effets indésirables	60
2.3.1.	Objectif	60
2.3.2.	Méthodologie	60
2.3.3.	Résultats	60
2.4.	Bilan	63
3.	Comparaison avec les outils existants déjà	64
3.1.	Présentation des fiches OMEDIT/SFPO.....	64
3.2.	Comparaison du livret avec les fiches OMEDIT/SFPO	66
4.	Mise en place à l'officine des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie	68
4.1.	Mise en place à l'officine.....	68
4.1.1.	Environnement des entretiens	68
4.1.2.	Communication autour des entretiens	69
4.1.3.	Résumé des outils à disposition	72
5.	Place du pharmacien dans le parcours de soins du patient cancéreux et interprofessionnalité	72

5.1. Rôles du pharmacien dans la prévention et l'accompagnement des patients atteints de cancers	72
5.1.1. Introduction	72
5.1.2. Place du pharmacien dans l'accompagnement des patients	72
5.1.3. Travailler en interprofessionnalité	73
5.1.4. Outils de coordination entre professionnels pouvant être utilisés.....	76
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXES	88

Introduction

Aujourd'hui, en France, environ 3 millions de personnes vivent avec ou après un cancer et près de 355 000 personnes ont un diagnostic de cancer chaque année. Ce dernier représente la 1^{ère} cause de mortalité (environ 150 000 décès par an) et son incidence a doublé dans les 30 dernières années. Cela peut notamment s'expliquer par l'augmentation de la population et son vieillissement mais aussi par l'amélioration de la détection, l'augmentation des comportements à risque, l'environnement, etc. Cependant, malgré l'augmentation de l'incidence du cancer, la mortalité est en diminution. En effet, une personne sur deux guérit après le diagnostic du cancer même si cela est à nuancer par le fait que la guérison est influencée aussi par le type de cancer concerné.

La prise en charge thérapeutique des cancers a beaucoup évolué durant cette dernière décennie notamment avec l'élargissement du panel de molécules à disposition et avec l'évolution des moyens de prise dont la chimiothérapie par voie orale. Cette évolution des thérapeutiques permet de faciliter la prise des traitements au quotidien pour les patients en ambulatoire mais cela soulève aussi de nouvelles problématiques relatives à l'observance, aux effets indésirables, à l'automédication, etc. De plus, depuis le 30 septembre 2020 les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale peuvent être mis en place dans les officines afin de pouvoir mieux accompagner le patient dans son traitement anticancéreux.

Bien que la prise soit facilitée par la forme orale de ces médicaments, il y aura toujours des effets indésirables présents qui vont compliquer la vie des patients au quotidien. En effet, ces effets indésirables pourront amener à une mauvaise observance voire à un arrêt des traitements s'ils ne sont pas pris en charge correctement. C'est pour cela, qu'il est important de réfléchir à des outils de gestion des effets indésirables, utilisables lors des entretiens de chimiothérapie par voie orale, sur lesquels pourront s'appuyer le pharmacien et le patient. Plus précisément, nous allons nous intéresser à la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine-kinases anti-angiogéniques par voie orale disponibles à l'officine.^{[1], [2]}

Partie I : Chimiothérapie par voie orale : inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques

1. La chimiothérapie par voie orale et la thérapie ciblée

1.1. Définition

Durant l'année 2013, il y a eu une importante évolution de la chimiothérapie en France avec notamment le développement des chimiothérapies par voie orale. Aujourd'hui, plus de 70 molécules anticancéreuses per os sont disponibles en officine. Ces traitements, malgré des modalités de prise plus faciles, sont lourds et peuvent engendrer des effets indésirables graves qui nécessitent donc un accompagnement avisé du patient.

Le nombre de patients recevant une chimiothérapie par voie orale a augmenté ces dernières années et cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs : l'augmentation du nombre de molécules per os disponibles (cf Annexe 1), le temps de traitement des patients qui a augmenté ainsi qu'un élargissement des thérapeutiques disponibles. Cependant, il faut bien noter que ces molécules per os ne sont pas là pour remplacer les molécules administrées par voie intraveineuse mais pour compléter le traitement avec une utilisation séquentielle ou en association avec d'autres molécules. En définitif, ces chimiothérapies ont démontré un gain d'efficacité en 1^{ère} ligne d'un traitement ainsi qu'en cas d'échec thérapeutique.^{[1], [3]}

1.2. La thérapie ciblée

1.2.1. Généralités

On retrouve dans les traitements de chimiothérapie par voie orale les thérapies dites ciblées qui découlent de l'amélioration des connaissances concernant les mécanismes fondamentaux des processus d'oncogenèse. Depuis les années 2000, les thérapies ciblées constituent une nouvelle classe thérapeutique de traitements anticancéreux dont le nombre n'a cessé d'augmenter. En 2015, les thérapies ciblées ont représenté 25% des traitements anticancéreux et entre 2015 et 2016, les thérapies ciblées ont représentées 60% des AMM des traitements anticancéreux.

En effet, les chimiothérapies classiques entraînent de nombreux effets indésirables qui peuvent altérer l'observance du patient et donc empêcher une prise en charge optimale en obligeant les prescripteurs à limiter les doses administrées. Les nombreux effets indésirables viennent du fait

que les chimiothérapies classiques ne sont pas spécifiques et sélectives donc elles détruisent les cellules cancéreuses mais également les cellules saines.

A l'inverse, les thérapies ciblées vont pouvoir agir à différents niveaux de la tumeur (par blocage de l'anomalie moléculaire identifiée) ou des cellules qui l'entourent afin de cibler plus spécifiquement les cellules tumorales et ainsi limiter les dommages sur les cellules saines avoisinantes.

Aujourd'hui, plusieurs molécules de thérapies ciblées sont bien intégrées dans les pratiques du quotidien malgré une variabilité inter et intra-individuelle possibles ainsi qu'un faible index thérapeutique en oncologie par voie orale. Pour certaines molécules comme les inhibiteurs de tyrosine kinases l'obtention d'index thérapeutiques plus larges avec moins de toxicité permet une amélioration du pronostic de certains cancers.

En effet, il s'agit d'une thérapeutique centrée sur les anomalies moléculaires et non sur l'origine de la tumeur primitive : c'est ce que l'on appelle « la médecine de précision ». Ces thérapies ciblées vont pouvoir être associées aux chimiothérapies classiques ou à la radiothérapie afin d'obtenir une action additive ou synergique. Il est donc important que la prescription soit sécurisée selon le profil du patient afin d'obtenir une amélioration de l'efficacité sans augmentation des effets indésirables.^{[4], [5], [6]}

1.2.2. Mode d'action

Il existe plusieurs types de thérapies ciblées dont l'action principale est de bloquer la croissance ou la propagation des cellules tumorales par :

- Blocage des mécanismes de division cellulaire via l'action sur une altération moléculaire ou un antigène tumoral
- Privation des éléments nécessaires au développement de la tumeur.

De nombreuses mutations, vont entraîner la formation d'une tumeur qui va se développer par multiplication et prolifération anarchique de certaines cellules. Les thérapies ciblées vont alors agir directement sur les altérations moléculaires ou sur les mécanismes de dissémination/développement des cellules cancéreuses.

1.2.3. Les mécanismes d'action intra et extra-cellulaires

Les thérapies ciblées ont deux principaux mécanismes d'action :

- Intra-cellulaire : blocage des sites kinases ATP-dépendants par des molécules qui sont des inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinases comme par exemple le sunitinib qui peut être utilisé dans le cancer du rein métastatique. Ces molécules vont pouvoir inhiber les protéines à activité tyrosine-kinase mais aussi les protéines à activité sérine-thréonine kinase. Nous développerons par la suite cette activité kinase qui peut être portée par des récepteurs membranaires et par des protéines intra-cellulaires. La prise de ces molécules va se faire par voie orale donc cela va faciliter la prise pour le patient.
- Extra-cellulaire : blocage du domaine extra-cellulaire du récepteur ou blocage d'un ligand. Pour cela il est possible d'avoir recours aux anticorps monoclonaux (comme par exemple le cétuximab utilisé dans certains cancers colorectaux) qui agiront seulement à l'extérieur de la cellule. Pour ces molécules l'administration ne se fera pas par voie orale mais par voie parentérale.^{[6], [7]}

1.2.4. Blocage des mécanismes de division cellulaire

Comme dit précédemment, il existe plusieurs types de thérapies ciblées qui vont intervenir notamment sur le processus d'angiogenèse par blocage des mécanismes de division cellulaire ou par blocage du développement de la tumeur en la privant des éléments nécessaires à son développement.

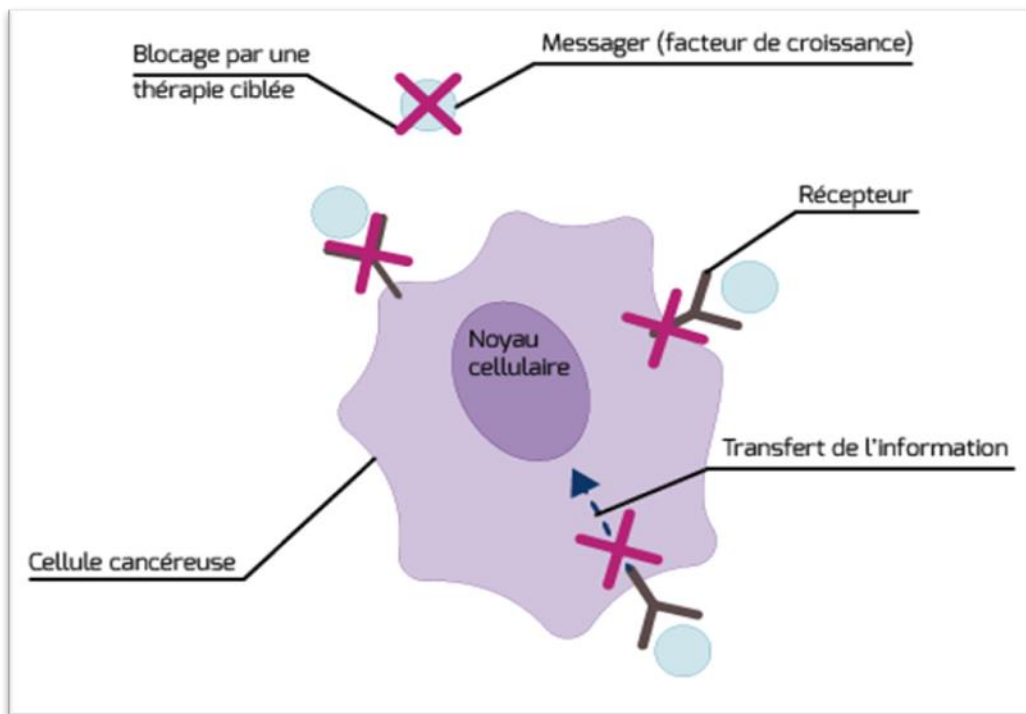


Figure 1 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées [6]

Tout d'abord, afin de bloquer la prolifération de cellules tumorales, les traitements de thérapie ciblée vont inhiber la transmission d'informations nécessaires à la division et à la prolifération des cellules cancéreuses. Pour bloquer ces informations, ces médicaments vont avoir différents niveaux d'action : sur les facteurs de croissance, sur les récepteurs et sur des éléments présents à l'intérieur des cellules.

- Le blocage des facteurs de croissance va empêcher les transmissions d'informations extérieures, nécessaires au développement tumoral, à l'intérieur des cellules. Pour cela nous allons prendre l'exemple du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est le principal facteur de croissance de l'angiogenèse. Le blocage extracellulaire de ce dernier peut se faire à l'aide d'un anticorps monoclonal comme par exemple le bévacizumab (indiqué dans les cancers colorectaux métastatiques, cancers du rein avancés ou encore cancers du sein métastatiques). Celui-ci va se lier au VEGF afin d'inhiber la liaison de ce dernier sur ses récepteurs présents sur les cellules endothéliales. Ce blocage des informations nécessaires à la formation et à la multiplication des vaisseaux tumoraux va permettre de bloquer la division et la croissance des cellules cancéreuses.

- Au niveau extra-cellulaire, les thérapies ciblées vont également agir en empêchant la fixation des facteurs de croissance sur leurs récepteurs.
- La division des cellules cancéreuses va également pouvoir être bloquée en intra-cellulaire notamment par des inhibiteurs de tyrosines-kinases comme évoqué précédemment. Ces molécules vont agir par blocage compétitif du site de l'ATP. Elles vont, par exemple, inhiber des récepteurs intra-cellulaires comme les VEGF-R mais aussi des kinases solubles.
 - Par exemple, le pazopanib, qui est utilisé dans le cancer du rein, va inhiber les récepteurs VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3 au niveau intra-cellulaire. Cela va bloquer l'auto-phosphorylation du VEGF-R2 qui joue un rôle dans la croissance des cellules tumorales.
 - Autre exemple, le ruxitinib, indiqué dans la prise en charge des myélofibroses, va inhiber l'activité kinase des JAK (Janus Associated Kinase). Ce sont des tyrosines-kinases qui ont une action dans la transduction et la transcription des signaux intracellulaires. En inhibant cette activité tyrosine-kinase cela va permettre d'empêcher la prolifération cellulaire.^{[6], [7]}

1.2.5. Blocage du développement de la tumeur par privation des médiateurs nécessaires à sa croissance

La tumeur, pour se développer et s'étendre, va avoir besoin d'un réseau sanguin. Elle va donc détourner le réseau sanguin déjà existant mais plus elle s'étend moins il sera suffisant pour apporter les différents nutriments et l'oxygène nécessaires à son développement. Il va alors falloir que la tumeur génère de nouveaux vaisseaux sanguins pour permettre l'irrigation nécessaire à sa croissance et sa survie. Ce phénomène s'appelle la néo-angiogenèse qui est donc la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Cette néo-angiogenèse va faire intervenir différents acteurs dont les principaux sont :

- La matrice extracellulaire présente autour des cellules tumorales : composée de protéines transmembranaires telles que les intégrines et de protéases qui vont réguler l'invasion et la prolifération des cellules endothéliales
- Les cellules endothéliales qui ont à leur surface des molécules d'adhésion cellulaire (régulées par les cytokines)

- Les cellules tumorales qui pour former de nouveaux vaisseaux vont sécréter des facteurs pro-angiogéniques comme les cytokines ou le VEGF par exemple.

Lors des premiers stades de développement tumoral, il n'y aura pas de vascularisation propre à la tumeur car celle-ci utilise la diffusion passive pour obtenir l'oxygène et les nutriments (présents dans les liquides interstitiels voisins) nécessaires à sa croissance. En se développant, la diffusion passive ne sera plus suffisante pour permettre à la tumeur de croître. C'est à partir de ce moment que l'angiogenèse va intervenir en interagissant avec la matrice extracellulaire qui entoure les cellules tumorales.

Physiologiquement les cellules endothéliales se renouvellent lentement car il y a une majorité de régulateurs endogènes négatifs. Tandis que la tumeur, pour former des nouveaux vaisseaux, va sécréter des facteurs pro-angiogéniques sous l'influence d'oncogènes, de cellules inflammatoires ou de l'hypoxie tissulaire.

L'angiogenèse induite par les cellules tumorales est appelée «switch angiogénique » car il est dû à un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques en faveur des régulateurs positifs, qui vont activer le renouvellement des cellules endothéliales.

Les cellules tumorales vont ensuite pénétrer entre les cellules endothéliales voire lymphatiques pour atteindre la circulation et former des métastases.

Les anti-angiogéniques vont avoir comme effet de bloquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour limiter la croissance de la tumeur et la diffusion des métastases notamment en les privant des éléments nécessaires à leur croissance.^{[7], [9], [10], [11]}

1.3. Conclusion

En conclusion, le nombre de molécules de chimiothérapie par voie orale a beaucoup augmenté ces dernières années et va continuer de se développer dans le futur. En effet, la facilité de prise par voie orale en ambulatoire est une véritable amélioration pour la prise en charge des patients sous anticancéreux.

Dans la suite de ce travail nous allons nous intéresser seulement aux ITK anti-angiogéniques faisant partie des thérapies ciblées qui vont cibler spécifiquement les cellules tumorales afin de limiter leur action sur les cellules saines environnantes. Elles sont donc plus spécifiques et sélectives que les chimiothérapies classiques et vont pouvoir être administrées de

manière complémentaire à d'autres traitements afin d'améliorer le pronostic de la maladie. Ces thérapies ciblées vont bloquer la croissance et la prolifération des cellules tumorales par blocage des mécanismes de division cellulaire et privation des éléments nécessaires à la croissance tumorale.

De plus, le mécanisme d'angiogenèse, que nous développerons plus en détails par la suite, joue un rôle très important dans le développement des cellules tumorales et c'est sur ce mécanisme que certains médicaments comme les inhibiteurs de tyrosine kinases anti-angiogéniques vont pouvoir intervenir.

2. Présentation de la famille des inhibiteurs de tyrosine-kinase

2.1. Généralités

Les thérapies ciblées sont donc dirigées spécifiquement contre des molécules exprimées par les cellules cancéreuses ou les cellules du micro-environnement tumoral telles que des molécules de signalisation, des facteurs de croissance ou des récepteurs. Dans ces thérapies ciblées un grand nombre de molécules appartient à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui vont inhiber de façon compétitive les tyrosines kinases : protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération, la survie, la migration et la différenciation cellulaire normale mais aussi tumorale.

Les ITK sont des petites molécules qui vont pouvoir diffuser à travers la membrane cellulaire afin de cibler les récepteurs à activité tyrosine kinase. Ce sont des molécules qui sont en plein développement et qui occupent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer depuis une dizaine d'années. En effet, les ITK ont une activité cliniquement importante notamment quand ils ciblent des tyrosines kinases qui se comportent en « gène-maitre » de la progression tumorale car ils pourront alors avoir des indications multiples et plus larges. Ces ITK ont donc grandement amélioré la prise en charge des cancers et notamment la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique qui, grâce à ces molécules, a un meilleur pronostic qu'auparavant. De plus, ces molécules sont prises par voie orale ce qui facilite leur administration et améliore le quotidien des patients.^{[3], [12], [13]}

2.2. Mécanisme d'action

2.2.1. Les tyrosines kinases

Les tyrosines kinases sont un ensemble de protéines qui vont permettre le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans les processus de régulation cellulaire.

Au niveau extracellulaire, lorsqu'un signal va être émis celui-ci va nécessiter une transduction afin que l'information soit transmise au niveau intra-cellulaire. Cette transduction va avoir lieu par l'action des récepteurs à tyrosine-kinases, qui sont des protéines transmembranaires, et également par l'action des kinases intracellulaires. Les récepteurs à tyrosine-kinases sont composés de différents domaines :

- la partie externe constituée par un ou des ligands va recevoir le signal extra-cellulaire des facteurs de croissance
- le domaine transmembranaire
- la partie intra-cellulaire composée d'un domaine catalytique et d'un domaine C-terminal sur lequel vont agir les protéines de signalisation

Ces protéines vont réguler diverses activités cellulaires comme la prolifération, la survie, la migration et la différenciation. Ces actions vont être régulées par l'activité enzymatique tyrosine-kinase : en effet, les protéines tyrosine-kinases vont d'abord assurer l'autophosphorylation du domaine kinase permettant le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP vers une protéine effectrice.

Les tyrosines kinases jouent donc un rôle important dans la signalisation cellulaire notamment dans le processus de transduction du signal. C'est pour cela que leur activation va pouvoir induire la prolifération et la croissance des cellules tumorales, réprimer l'apoptose ainsi qu'activer l'angiogenèse et la diffusion des métastases. En effet, les tyrosines kinases sont impliquées dans la croissance des cellules saines mais aussi dans la prolifération des cellules tumorales.

Il y a plus de 500 gènes codant pour des protéines kinases, dans le génome humain, dont environ 60 qui sont des récepteurs à activité tyrosine kinase et environ 30 autres tyrosines kinases qui sont des protéines cytoplasmiques couplées à des récepteurs de facteurs de croissance.

Il est donc légitime que l'ensemble de ces données justifie le fait que les inhibiteurs de tyrosine kinases fassent l'objet de nombreuses recherches et soient de plus en plus nombreux dans l'arsenal thérapeutique contre les cancers car ils représentent un large panel de possibilités de traitements.^{[12], [13], [14]}

2.2.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

75% des chimiothérapies par voie orale sont prises en charge par les ITK. Ces ITK sont des molécules de bas poids moléculaire qui vont pouvoir diffuser à travers la membrane cellulaire. Ils vont se fixer de façon compétitive sur les sites de liaison à l'ATP et de cette manière ils vont inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur donc toute la cascade de signalisation cellulaire, décrite dans la partie précédente, sera interrompue. En effet, ils induisent un blocage de la phosphorylation des substrats protéiques et il y aura alors une inhibition de la transduction du signal extracellulaire donc de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales. Les ITK ont également un rôle dans l'inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique dans le cas des tumeurs solides.

Les ITK ont donc plusieurs cibles thérapeutiques dont les principales sont Bcr-Abl, HER (*human epidermal growth factor receptor*), PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*) et VEGFR. En pratique, les ITK vont être classés selon la cible thérapeutique correspondante à chacun.^{[5], [12], [13]}

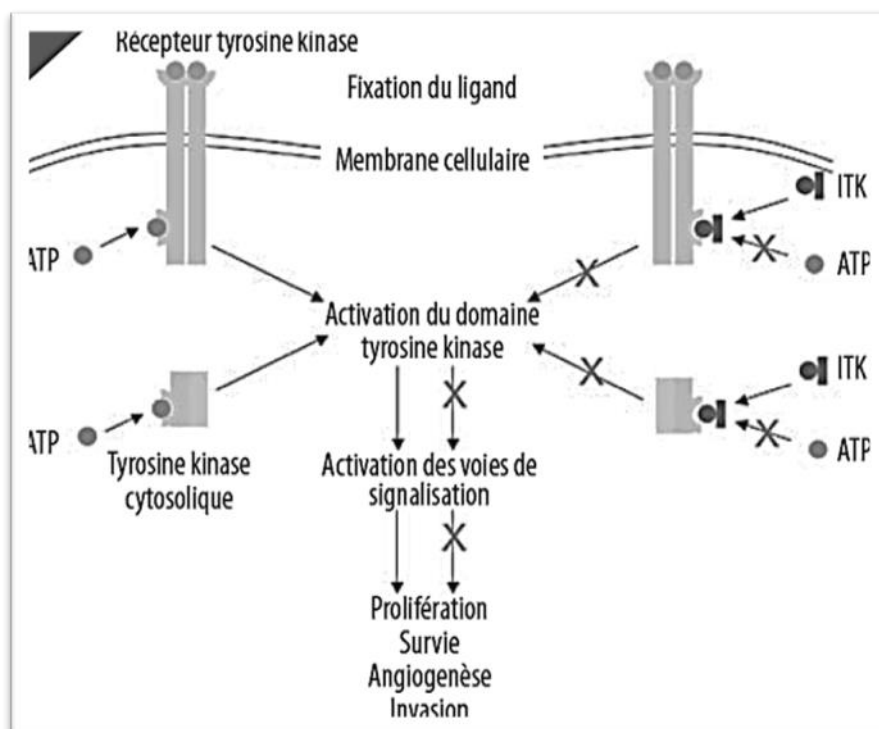


Figure 2 : Mécanisme d'action des ITK ^[12]

2.2.3. Les cibles des ITK

a) Bcr-Abl

L'oncogène Bcr-Abl est détecté dans la majorité des cas de leucémie myéloïde chronique et dans certaines leucémies aiguës lymphoblastiques : c'est une anomalie cytogénétique issue de la translocation t(9;22) aussi appelée chromosome Philadelphie. La fusion du gène BCR du chromosome 22 avec la tyrosine kinase ABL du chromosome 9 va aboutir à la formation de l'oncogène Bcr-Abl. Cet oncogène à activité tyrosine kinase accrue va entraîner une dérégulation des signalisations intracellulaires avec une augmentation de la survie, de la prolifération et de la migration cellulaire par résistance à l'induction de l'apoptose des cellules souches hématopoïétiques et des progéniteurs.

Sachant que les anomalies cytogénétiques vont produire de façon relativement importante les tyrosines kinases Bcr-Abl, les ITK ciblant les récepteurs Bcr-Abl vont se fixer de façon compétitive sur la tyrosine kinase soluble correspondante. En se fixant de manière compétitive, les ITK vont alors s'opposer à la prolifération des cellules qui sont porteuses de cette activité tyrosine kinase pour notamment empêcher le développement des cellules tumorales.^{[15], [16]}

b) HER

Les récepteurs à l'EGF (Epidermal Growth Factor) sont des récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque qui comporte 4 isoformes : HER1, HER2, HER3 et HER4. Ces récepteurs ont besoin d'être phosphorylés (sauf HER2), par liaison d'un ligand, afin d'activer plusieurs voies de signalisation qui jouent un rôle dans la prolifération, l'inhibition de l'apoptose et l'invasion cellulaire. Cette phosphorylation induit également une activation de la production de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui permet d'activer l'angiogenèse et dont nous parlerons par la suite. Toutes ces mutations sont retrouvées dans différents cancers d'origine épithéliale comme par exemple : le cancer du sein, du colon, des poumons ou des ovaires.

Les ITK à action intracellulaire vont inhiber la phosphorylation des récepteurs afin de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.^{[12], [17], [18]}

c) PDGFR

Les PDGFR sont des récepteurs à activité tyrosine kinase membranaire du facteur plaquettaire de croissance, dont il existe 2 types : PDGFR α et PDGFR β .

Le PDGF joue différents rôles comme dans la cicatrisation, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou la formation de glomérules rénaux par exemple. La dimérisation de ces récepteurs va activer diverses fonctions cellulaires comme dans le cas des récepteurs précédents : croissance, prolifération et différenciation. Ces récepteurs seront donc suractivés dans de nombreuses tumeurs solides c'est pourquoi l'inhibition de l'activité tyrosine kinase va permettre, notamment, d'inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.^{[19], [20]}

d) VEGFR

Le VEGF, sécrété par la plupart des tumeurs solides, est très spécifique de l'endothélium vasculaire et va agir au niveau de la prolifération des cellules endothéliales et de la perméabilité vasculaire. Il y a en tout six ligands différents qui se lient au VEGF (VEGF-A à VEGF-E). Ces ligands vont se fixer de manière spécifique sur les récepteurs présents sur les cellules endothéliales. Les ITK en bloquant l'activation des VEGFR par blocage compétitif du site de liaison à l'ATP vont empêcher l'activation de l'angiogenèse et donc la croissance tumorale.

Lorsque que le taux de VEGF est trop haut, cela veut dire qu'il y a une forte densité microvasculaire ; ce qui peut être un mauvais pronostic de survie et implique des rechutes fréquentes. Par exemple, dans le cas du cancer bronchique non à petites cellules l'expression du VEGF entraîne un pronostic de survie péjoratif.

Nous aborderons par la suite plus en détail les processus d'angiogenèse et les récepteurs VEGF.^{[21], [22]}

2.3. Pharmacocinétique des ITK

Les ITK ont relativement une bonne absorption car la plupart d'entre eux atteignent leur concentration plasmatique maximale en 3 à 6 heures, ce qui est assez rapide. Concernant la distribution, elle est majoritaire dans les tissus et les ITK sont également très liés aux protéines plasmatiques. Ils ont donc un volume de distribution important et une demi-vie qui est longue. De plus, ils ont un métabolisme essentiellement hépatique surtout sous l'action du CYP3A4 donc il faut être vigilant quant aux interactions médicamenteuses qui peuvent intervenir avec des médicaments dont le métabolisme fait intervenir le même cytochrome. Pour finir,

concernant l'élimination, les ITK vont être majoritairement excrétés dans les selles (et faiblement dans les urines) donc la fonction rénale n'intervient presque pas dans leur pharmacocinétique.^{[13], [23],}

2.4. Effets indésirables de classe

2.4.1. Généralités

Les ITK, même s'ils font partie des thérapies ciblées c'est-à-dire des thérapies qui sont plus spécifiques et qui ne détruisent pas les cellules saines aux alentours de la tumeur, ont des effets indésirables qui ne sont pas négligeables. Les effets indésirables, qui vont être présentés par la suite, sont dits de « classe » car ce sont ceux qui sont communs à cette famille de molécules. Ces effets secondaires seront plus ou moins graves selon le cas (selon la molécule et la variabilité individuelle notamment) mais ils pourront entraîner une mauvaise observance à la suite de la détérioration de la qualité de vie du patient par exemple. Dans certains cas, il pourra y avoir un arrêt de traitement : temporaire voire définitif s'il survient un effet indésirable grave. C'est pour cela qu'il est important de connaître les effets indésirables majeurs de cette classe de molécules afin d'essayer de les limiter au maximum et de pouvoir mieux accompagner le patient au quotidien.^[24]

2.4.2. Les affections cutanéomuqueuses

a) Le syndrome main-pied

Le syndrome main-pied (SMP) est relativement fréquent en début de traitement par un ITK (lors des premiers mois) notamment avec les molécules à activité anti-angiogénique, molécules dont nous parlerons par la suite comme le sunitinib et le sorafénib par exemple. C'est un effet qui est dose-dépendant et temporaire car en diminuant la dose administrée ou en interrompant le traitement cet effet va diminuer spontanément. Ce SMP, aussi appelé érythrodysesthésie palmoplantaire, se caractérise par un érythème douloureux avec des dysesthésies et des sensations de brûlures ainsi que des hyperkératoses inflammatoires ; ce qui entraîne une gêne marquée. L'intensité sera variable selon les individus mais une classification du SMP a été faite, en se basant principalement sur le retentissement fonctionnel, avec trois grades différents définis selon l'échelle du *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ou CTCAE (cf Annexe 2).

Ce SMP se caractérisera également par une hyperkératose entourée d'un halo inflammatoire notamment sur les différentes zones de pressions palmoplantaires. Ce syndrome va souvent plus toucher les pieds que les mains mais la gêne fonctionnelle et sensorielle engendrée pourra donc entraîner des complications au quotidien dans la vie du patient : douleurs au repos et/ou au mouvement, troubles du sommeil, difficultés à réaliser les gestes du quotidien... [24], [25], [26]

b) Les mucites

Les thérapies ciblées sont responsables de l'apparition de multiples lésions dans la cavité buccale. Ces lésions sont spécifiques de certaines classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de mTOR, les cytotoxiques conventionnels et les ITK dont les anti-angiogéniques. Nous allons nous intéresser aux effets buccaux induits par cette dernière classe et notamment par le sunitinib. En effet, les mucites vont être plus ou moins différentes cliniquement selon l'origine de la lésion. Les mucites induites par les anti-angiogéniques vont apparaître sous forme de lésions érythémateuses mais elles peuvent aussi être bulleuses et ulcérées. Les mucites ont été classées selon différents grades (cf Annexe 3) et la référence est la classification du *National Institute Cancer-Common Terminology Criteria for Adverse Events* même si elle ne correspond pas toujours à la clinique retrouvée. En effet, cette classification a été faite avant l'utilisation des anti-angiogéniques. En premier lieu, le traitement va induire des lésions par altération des cellules de l'épithélium ce qui va activer l'inflammation et la mort des cellules par apoptose. De plus, ces lésions seront douloureuses mais peuvent également se faire coloniser par des bactéries ce qui va compliquer la prise en charge. Ces lésions vont induire des douleurs et des difficultés au quotidien chez le patient, avec des difficultés pour mâcher et donc pour s'alimenter par exemple. [24], [27], [28]

2.4.3. Les toxicités cutanées

Les toxicités cutanées peuvent apparaître avec tous les ITK mais le plus souvent c'est lors des chimiothérapies par inhibiteurs de l'EGFR ou de Bcr-Abl. Cette toxicité se traduit par l'apparition de prurits, d'éruptions cutanées, de rash ou d'érythème. On retrouve également des éruptions pustuleuses de type acnéiformes à la suite du traitement par les inhibiteurs d'EGFR. Il s'agit d'une atteinte du visage, du cuir chevelu et du tronc que l'on retrouve chez 50 à 80% des patients. Cet effet indésirable, malgré le fait qu'il peut parfois être grave, est réversible mais l'impact sur la qualité de vie sera important. [8], [24]

2.4.4. Les toxicités sur les phanères

Les ITK induisent également une toxicité au niveau des phanères : péri-onychies et alopecie. Les lésions de l'ongle peuvent être retrouvées chez les patients qui sont sous traitement par inhibiteurs de l'EGFR, elles apparaissent au bout de quelques semaines voire de quelques mois. Tous les doigts et orteils peuvent être atteints même si l'on retrouve plus souvent une péri-onychie sur le pouce et le gros orteil. Il faudra être vigilant car ces lésions peuvent se surinfecter et entraîner des complications.

De plus, les ITK peuvent être à l'origine d'une fragilité capillaire pouvant aller jusqu'à l'alopecie. En effet, l'EGFR est impliqué, via son activation, dans le cycle de formation des cheveux. Les cheveux auront ainsi une pousse plus lente et ils seront aussi fins et cassants.

Il faut quand même noter que ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.^{[24], [29]}

2.4.5. La sécheresse des muqueuses

On retrouve souvent chez les patients sous ITK (notamment le sunitinib) une altération de la muqueuse buccale avec une sécheresse buccale et une dysgueusie. En effet, le traitement va altérer les cellules sensorielles de la langue ce qui va induire une altération du goût : le patient va avoir du mal à percevoir les saveurs amères et acides.

De plus, il y aura aussi une sécheresse au niveau des yeux avec une altération des sécrétions lacrymales. Cela va donc entraîner une gêne avec une sensation d'œil sec, des yeux rouges, des picotements, etc. Il faudra rester vigilant sur la survenue de conjonctivites bactérienne ou virale qui entraînerait alors d'autres complications.^[24]

2.4.6. Les affections gastro-intestinales

a) Les nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements font partie des effets indésirables que l'on retrouve très régulièrement avec les traitements par ITK et dans les thérapies ciblées en général. La survenue des nausées et vomissements a une origine multifactorielle et cela va dépendre du potentiel émétisant propre à chaque molécule. Il existe une classification des chimiothérapies selon leur potentiel émétisant qui a été proposé par la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) où l'on peut retrouver certains ITK per os (cf Annexe 4).

Mais il existe également des facteurs de risque individuels de survenue de ces effets car ils sont plus fréquents chez la femme, le sujet âgé de moins de 50 ans, le sujet anxieux ou chez le sujet avec des antécédents de mal des transports/de nausées gravidiques.

Il y aura un impact direct sur la qualité de vie du patient et donc comme cela peut être difficile pour le patient cela risque de diminuer l'observance de ce dernier.^{[24], [30], [31]}

b) Les diarrhées

Les diarrhées sont un effet indésirable fréquemment retrouvé lors des traitements par ITK : 30 à 50% des patients traités par sorafénib et sunitinib vont en déclarer. Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent expliquer ces diarrhées selon les molécules : les anti-EGFR provoquent des diarrhées sécrétoires avec une fuite d'électrolytes et d'eau tandis que les anti-angiogéniques induisent plutôt des dommages ischémiques au niveau intestinal.

Elles vont être classées selon différents grades d'après la classification *CTCAE* (cf Annexe 5) : concernant le sorafénib et le sunitinib les diarrhées vont être un effet indésirable très fréquent du grade 1 à 4.

Ces diarrhées vont avoir un impact important sur la qualité de vie et l'observance surtout lorsque certaines se révèlent être relativement sévères au point que cela nécessite un arrêt du traitement.^{[8], [24]}

2.4.7. Les troubles généraux

a) La fatigue

Il s'agit d'un des symptômes les plus fréquents chez le patient cancéreux et qui concerne presque l'ensemble des thérapies ciblées. De plus, la fatigue sera plus ou moins importante selon les doses de traitement utilisées.

La fatigue est un effet indésirable qui va lourdement altérer la qualité de vie donc il est important de rechercher la cause et de traiter, quand cela est possible, les comorbidités. Concernant les comorbidités cela peut être une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une anorexie, des troubles du sommeil, des douleurs, une hypothyroïdie, une dépression, une anémie, une malnutrition, une hypophosphatémie, etc. Il est donc important de traiter ces comorbidités, s'il y en a, avant toute prise en charge.^{[24], [32]}

b) Les douleurs musculaires et les œdèmes

Dans les troubles généraux il y a également des douleurs musculosquelettiques qui sont décrites. Cliniquement cela sera plutôt des crampes au niveau des mains, des pieds, des cuisses et des mollets. Ces crampes vont apparaître en cas d'effort physique mais aussi en cas de repos, comme la nuit par exemple. Ces troubles sont observés à l'initiation du traitement et régressent ensuite.

On pourra aussi retrouver des œdèmes périorbitaires fréquents avec l'imatinib. De plus, en cas de rétention hydrique il y a un risque d'œdème au niveau des membres et d'épanchement pleural pouvant aller jusqu'à un œdème pulmonaire. Cela sera accompagné d'une prise de poids c'est pourquoi il est important que le patient se pèse de façon régulière.^{[24], [32]}

2.4.8. La toxicité hématologique

Certains ITK sont à l'origine d'une toxicité hématologique comme le sunitinib, le pazopanib et le sorafénib par exemple. Il s'agit d'une toxicité fréquente, précoce, dose-dépendante et souvent réversible. Cette toxicité se traduit par une lymphopénie, une neutropénie ou une thrombopénie. Il est important de faire un suivi régulier, avec la NFS notamment, afin de prévenir un risque infectieux ou hémorragique qui peut se révéler très grave.^{[8], [24]}

2.4.9. La toxicité cardiovasculaire

Il s'agit d'un effet indésirable qui peut se révéler grave mais qui est assez spécifique de certaines molécules anticancéreuses. Certains ITK (comme le sunitinib et le vandétanib par exemple) vont induire un allongement de l'espace QT ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient en cas de facteurs de risque avérés (association médicamenteuse ou troubles du rythme). De plus, il y a aussi un risque d'insuffisance cardiaque avec le sunitinib et le sorafénib notamment. La cardiotoxicité peut être aiguë si elle survient dans les 48h et elle sera dans ce cas imprévisible et indépendante de la dose. A l'opposé, la toxicité peut être chronique c'est-à-dire progressive ou retardée et survenant plusieurs jours, mois voire plusieurs années après la fin du traitement.

Dans tous les cas, il est important de surveiller la fonction cardiaque avec des ECG réguliers, des ionogrammes, la surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire, etc.^{[8], [24], [30]}

2.4.10. Conclusion des différents effets indésirables

En conclusion, les ITK sont des molécules qui se sont beaucoup développées ces dernières années et qui présentent des avantages non négligeables en faisant partie des thérapies ciblées et en pouvant être pris par voie orale. Tout cela, améliore le quotidien du patient en facilitant la prise de la chimiothérapie et en limitant l'agression des cellules saines par la chimiothérapie. Cependant, même s'il s'agit d'une thérapie ciblée certains effets indésirables sont toujours présents et peuvent se révéler graves. C'est donc pour cette raison qu'il est important de les connaître et qu'il y ait une surveillance renforcée du patient tout au long du traitement et après la fin du traitement.

Le schéma suivant permet d'avoir une vue d'ensemble des principaux effets indésirables de classe que l'on retrouve avec les ITK :

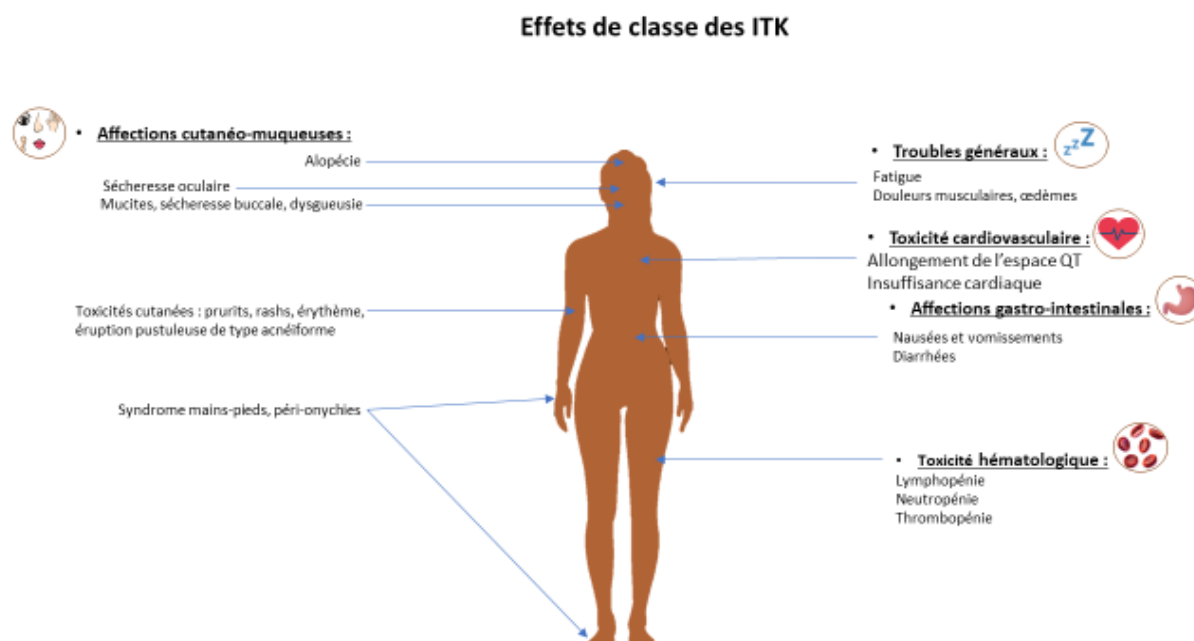


Figure 3 : Effets indésirables de classe de la famille des ITK

2.5. Conclusion

Malgré le fait que les ITK fassent partie des thérapies ciblées, ils vont entraîner des effets indésirables dits « de classe » non négligeables. Certains seront évitables en suivant les conseils de prévention dès l'initiation du traitement comme le syndrome main-pied par exemple. Mais d'autres seront présents malgré la prévention et dans ce cas il est important de savoir comment réagir afin de diminuer leur impact sur l'observance et la vie quotidienne du patient.

Nous allons, dans la suite, nous intéresser plus précisément aux ITK anti-angiogéniques par voie orale disponibles à l'officine.

3. Les ITK anti-angiogéniques

3.1. Mécanisme d'action

3.1.1. L'angiogenèse

L'angiogenèse survient dans beaucoup d'états physiologiques mais aussi physiopathologiques où elle induit un remodelage du réseau vasculaire primitif. C'est donc un processus important pour la croissance et l'homéostasie physiologique et qui intervient également dans la croissance et la prolifération métastatique des tumeurs cancéreuses. L'angiogenèse correspond au mouvement et à la différenciation des cellules endothéliales et non endothéliales (comme les cellules musculaires lisses ou les péricytes par exemple) pour obtenir la morphogenèse de l'arbre vasculaire (morphogenèse complexe et multifonctionnelle). Ce processus est présent dès la vie prénatale et permet donc la croissance ainsi que l'homéostasie cellulaire. Chez l'adulte, la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins sera physiologique lors du remodelage tissulaire cyclique du cycle féminin, au cours de l'inflammation et lors des processus de réparation tissulaire par exemple.

L'angiogenèse va donc intervenir dans le développement de nouveaux vaisseaux, via la prolifération et la ramification de vaisseaux sanguins existants, ce qui va permettre d'apporter de l'oxygène et des nutriments à la tumeur. La progression tumorale va débiter par une phase prévasculaire puis lorsque la tumeur aura atteint une certaine taille cela va évoluer vers une phase vasculaire (cette transition sera appelée le switch angiogénique - « *angiogenic switch* »). C'est ce phénomène néfaste qui va permettre la croissance de la tumeur ainsi que la dissémination des cellules tumorales et la formation des métastases. Pour se propager les tumeurs peuvent emprunter quatre voies de propagation : l'invasion tissulaire locale, la voie lymphatique (le plus courant), la voie sanguine et l'ensemencement direct des surfaces corporelles.^{[8], [9], [12], [13]}

3.1.2. Les facteurs angiogéniques

Les facteurs de croissance sont produits par les cellules épithéliales ou par les cellules tumorales. Ils vont moduler le comportement des cellules endothéliales, de façon positive ou négative, en intervenant dans la prolifération, la différenciation et la migration. Parmi les facteurs de croissance impliqués dans la régulation positive de l'angiogenèse il y a le VEGF qui est un élément clé.

La régulation du processus d'angiogenèse fait donc intervenir le VEGF qui est le facteur de croissance principal de l'endothélium vasculaire. Il va se lier et agir sélectivement sur les cellules endothéliales afin de réguler la prolifération et la perméabilité vasculaire.

Ce facteur de croissance correspond en fait à une famille qui comporte plusieurs facteurs de croissance : les VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et PlGF (*Placental Growth Factor*). Ces facteurs de croissance vont pouvoir se lier sur les récepteurs VEGF-R1, VEGF-R2 ou VEGF-R3.

La migration des cellules endothéliales sera induite par la liaison de VEGF-A sur VEGF-R1. Tandis que l'activation de VEGF-R2 va provoquer la prolifération des cellules endothéliales, leur perméabilité et leur survie. Concernant le VEGF-R3, il est impliqué dans la lymphangiogenèse. C'est la liaison du VEGF sur VEGF-R2 qui va entraîner l'activation et l'autophosphorylation de l'activité tyrosine kinase ce qui va donc induire la signalisation cellulaire.

Le VEGF sera fortement augmenté lors des phases d'hypoxie tissulaire (importante au cœur des tumeurs), par sécrétion des tumeurs solides et du stroma (tissu conjonctif formant la charpente de la tumeur), donc il va jouer un rôle important dans les premières phases de l'angiogenèse. En effet, un excès de VEGF pourra être associé à une densité microvasculaire importante ce qui peut être un facteur de mauvais pronostic (rechutes plus fréquentes et survie faible) comme dans le cancer bronchique non à petites cellules.^{[8], [9], [10], [11], [12]}

3.2. Les ITK anti-angiogéniques per os à l'officine et leurs indications

3.2.1. Introduction

En se référant à ce qui a été dit précédemment, il est évident que le développement des molécules anti angiogéniques joue un rôle important dans la prise en charge de certains cancers.

Ces molécules bloquent l'activité des récepteurs au VEGF pour pouvoir contrôler l'angiogenèse avec pour finalité le contrôle de la croissance tumorale. Ces molécules vont donc inhiber la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales ; ce qui va entraîner le blocage de la formation de néovaisseaux sanguins.

Nous allons donc nous focaliser sur les cinq molécules ITK anti angiogéniques per os disponibles à l'officine : le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib, le vandétanib et l'axitinib. Ces molécules auront toutes une action anti-angiogénique donc elles vont inhiber les VEGFR mais elles peuvent également inhiber d'autres récepteurs.

3.2.2. Présentation des molécules ITK anti-angiogéniques per os disponibles à l'officine

Les tableaux suivants présentent les principales caractéristiques de ces cinq médicaments :

	Sunitinib (Sutent®)	Sorafénib (Nexavar®)	Pazopanib (Votrient®)
Formes galéniques et dosages disponibles à l'officine	Gélules de 12,5 mg, 25 mg et 50 mg <u>Posologie conseillée</u> : 50 mg/jour en 1 prise pendant 4 semaines puis interruption de 2 semaines	Comprimés de 200 mg <u>Posologie conseillée</u> : 800 mg/jour en 2 prises à distance des repas	Comprimés de 200 mg et 400 mg <u>Posologie conseillée</u> : 800 mg/jour à distance des repas
Mécanismes d'actions	Inhibition de VEGF-R, Bcr-Abl, PDGF-R, c-kit (récepteur du facteur des cellules souches), CSF-1 (récepteurs du facteur stimulant la formation de colonies), FIT3 et RET	Inhibition de VEGF-R, PDGF-R, c-kit, FIT3 et RET	Inhibition de VEGF-R, PDGF-R et c-kit
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du rein métastatique - Tumeur stromale gastro-intestinale - Tumeur neuroendocrine du pancréas 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du foie - Adénocarcinome rénal à un stade avancé 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du rein avancé - Sarcome des tissus mous

Prescription	Prescription initiale hospitalière par spécialistes en oncologie, hématologie et médecins compétents en cancérologie	Prescription initiale hospitalière par spécialistes en oncologie, hématologie et médecins compétents en cancérologie	Prescription initiale hospitalière par spécialistes en oncologie, hématologie et médecins compétents en cancérologie
---------------------	--	--	--

	Vandétanib (Caprelsa®)	Axitinib (Inlyta®)
Formes galéniques et dosages disponibles à l'officine	Comprimés de 100 mg et 300 mg <u>Posologie conseillée</u> : 300 mg/jour à la même heure en dehors ou pendant le repas	Comprimés de 1 mg, 3 mg, 5 mg et 7 mg <u>Posologie conseillée</u> : 10 mg/jour en 2 prises
Mécanismes d'actions	Inhibition VEGF-R2, EGFR et RET	Inhibition VEGF-R1/2/3
Indications	Cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique chez les patients atteints d'un cancer localement avancé non opérable ou métastatique	Adénocarcinome rénal avancé après échec de traitement par sunitinib
Prescription	Prescription initiale hospitalière par un médecin compétent en cancérologie (avec de l'expérience dans l'évaluation d'un électrocardiogramme)	Prescription initiale hospitalière par spécialistes en oncologie et hématologie

Concernant la prise de ces médicaments il est important de rappeler au patient de les prendre avec un grand verre d'eau sans les écraser, les mâcher ou les disperser. [3], [30]

3.2.3. Contraintes pharmacocinétiques

Pour chaque médicament il faudra également prendre en compte certaines contraintes pharmacocinétiques qui pourraient avoir une action sur la disponibilité de la molécule. Par exemple, le Sutent® et l'Inlyta® sont métabolisés par le CYP3A4 donc il faut éviter les inducteurs enzymatiques puissants de ce cytochrome comme la rifampicine mais aussi les inhibiteurs enzymatiques puissants comme le kétoconazole. Si cela n'est pas possible il faudra alors adapter les doses du traitement en fonction de la prise de ces inducteurs/inhibiteurs enzymatiques.^{[3], [30]}

3.3. Conclusion

En conclusion, ces molécules à action anti-angiogéniques vont avoir un mécanisme d'action proche notamment en inhibant les VEGF-R pour ainsi contrôler le mécanisme d'angiogenèse et donc la croissance tumorale. Du fait de leurs formes galéniques ces médicaments auront une facilité de prise pour le patient qui pourra prendre son traitement à domicile. C'est pourquoi il va être important à l'initiation du traitement que le patient maîtrise les modalités de prise (nombre de prises par jour, impact des repas, etc) afin d'obtenir la meilleure action pharmaceutique possible et limiter la toxicité.

3.4. Les effets indésirables spécifiques

3.4.1. Les effets indésirables des ITK anti-angiogéniques per os

Le tableau suivant répertorie les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés pour chacune des cinq molécules vues précédemment. Ce tableau met en avant les effets indésirables que le patient pourra présenter, afin de pouvoir s'appuyer dessus par la suite. L'objectif est de réfléchir à un outil sur lequel le pharmacien et le patient pourront s'appuyer (notamment lors des entretiens pharmaceutiques) pour mieux gérer ces effets au quotidien et pour que le patient puisse être plus autonome dans sa maladie.^{[3], [33]}

Molécules Effets indésirables	Sunitinib (Sutent®)	Sorafénib (Nexavar®)	Pazopanib (Votrient®)	Vandétanib (Caprelsa®)	Axitinib (Inlyta®)
Nausées, vomissements	X	X	X	X	X
Diarrhées	X	X	X	X	X
Constipations		X			
Douleurs abdominales	X	X		X	
Stomatites, mucites, dysgueusie	X	X	X		X
Alopécie	X	X			X
Modification de la couleur des cheveux, de la peau, des ongles, des poils	X		X		
Syndrome mains-pieds	X	X	X		X
Toxicité cutanée : rash, érythèmes, sécheresse...	X	X			X
Photosensibilité				X	

Allongement du QT			X	X	
Insuffisance cardiaque		X			
Hypertension artérielle ou tension irrégulière	X		X	X	X
Mauvaise cicatrisation		X	X		
Evènements thrombo-emboliques et thrombotiques artériels et veineux			X		X
Anémie : dyspnée, fièvre, pâleur	X	X	X		X
Thrombopénie : saignement des gencives, hématomes, hémorragies	X	X	X		X
Neutropénie	X	X			
Leucopénie	X		X		
Céphalées	X	X	X	X	X
Vertiges, fatigue	X		X	X	X
Douleurs musculaires	X	X	X		X
Troubles de la vision			X		
Acouphènes, dysphonie	X	X			X
Réduction de la fertilité					X
Dépression, insomnies	X	X		X	

Perte d'appétit, de poids, anorexie, troubles gustatifs	X			X	X
Œdèmes dont œdèmes des paupières	X			X	
Infections urinaires				X	
Infections des voies respiratoires supérieures, nasopharyngite, bronchite		X		X	
Hypo/hyperthyroïdisme	X		X		X
Neuropathie périphérique, paresthésie	X	X		X	
Dysfonction érectile		X			
Troubles hépatiques	X		X		X
Insuffisance rénale, protéinurie, lithiase rénale, dysurie				X	X
Déshydratation	X				X
Hypocalcémie		X		X	

- Affections gastro-intestinales
- Affections cutanéomuqueuses
- Toxicité cardiovasculaire
- Toxicité hématologique
- Troubles généraux
- Troubles infectieux
- Autres effets indésirables

3.5. Conclusion

Nous pouvons observer dans le tableau précédent que les ITK anti-angiogéniques peuvent induire une multitude d'effets indésirables. Ils sont classés par grandes catégories d'effets indésirables c'est-à-dire que ces molécules vont avoir un impact assez large et varié sur l'organisme avec des effets : gastro-intestinaux, cutanéomuqueux, cardiovasculaire, hématologiques, généraux, ...

Nous allons retrouver une partie des effets dits de « classe » des ITK mais aussi des effets indésirables plus spécifiques. Parmi ces effets indésirables certains vont être communs aux cinq molécules qui nous intéressent comme par exemple les nausées/vomissements ainsi que les diarrhées qui seront retrouvées assez fréquemment sous ces traitements. Il y a aussi le syndrome mains-pieds, l'hypertension artérielle ou les céphalées et la fatigue qui vont être des effets assez courants et retrouvés avec presque toutes les molécules. Tandis que d'autres effets seront plus spécifiques à une ou deux molécules comme les œdèmes (sunitinib et vandétanib), les infections urinaires (seulement pour le vandétanib) ou encore les infections des voies respiratoires (sorafénib et vandétanib) par exemple.

C'est pourquoi il va être important de trouver le traitement qui va s'adapter le mieux au patient par rapport à son profil médical et à sa vie personnelle. Il va être nécessaire dans certains cas de changer de molécule suite à des effets indésirables trop contraignants pour le patient afin d'en trouver une plus adaptée. En effet, l'objectif est que le patient soit le plus observant possible et que les effets indésirables soient le moins présents possible.

Donc la mise en place des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale est importante pour accompagner le patient dès l'initiation de son traitement afin qu'il puisse gérer de façon la plus autonome possible la prise en charge de sa maladie. Ces entretiens pharmaceutiques sont possibles à l'officine depuis le 30 septembre 2020. Nous allons donc nous intéresser dans la suite à la mise en place et au déroulement des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale.

Partie II : Entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale et réflexion sur un outil de prise en charge des effets indésirables des ITK anti-angiogéniques

1. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ?

1.1. Généralités

Depuis la loi HPST (réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires) du 21 juillet 2009, les rôles et les missions du pharmacien évoluent dans de nouvelles directions afin de renforcer la place de ce dernier en tant qu'acteur important dans le système de soins.

Les entretiens pharmaceutiques font partie des nouvelles missions des pharmaciens et sont en développement permanent depuis la publication de la convention de 2012. Auparavant les entretiens pharmaceutiques pouvaient être réalisés dans trois situations : les patients sous AVK, les patients sous AOD et pour l'asthme sous traitement par corticoïdes inhalés. Depuis le 30 septembre 2020, ce sont les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale qui se sont rajoutés sur la liste des entretiens déjà existants.

Ces entretiens permettent de renforcer les différents rôles du pharmacien dont le conseil, l'éducation, l'accompagnement et la prévention auprès du patient souffrant de maladie chronique afin que ce dernier puisse s'approprier son traitement.

1.2. Définition d'un entretien pharmaceutique

Les entretiens pharmaceutiques ont été définis dans l'arrêté du 4 mai 2012 de la convention nationale pharmaceutique organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. On retrouve la partie correspondante aux entretiens pharmaceutiques dans l'article 10.2 de cet arrêté : ils sont définis comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ». Cet article décrit les objectifs principaux de ces entretiens :

- Evaluation de l'adhésion du patient à son traitement
- Renforcement du rôle de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès du patient

- Valorisation de l'expertise du pharmacien sur le médicament
- Evaluation de la connaissance par le patient de son traitement
- Recherche et évaluation de l'adhésion thérapeutique du patient
- Aider le patient à s'approprier son traitement

En pratique, il s'agit d'un entretien que le pharmacien peut proposer au patient, selon le cadre défini ci-dessus, avec pour objectif d'augmenter l'accompagnement du patient afin que ce dernier comprenne son traitement, y adhère et sache le gérer au quotidien de façon la plus autonome possible. Ces entretiens se déroulent dans un espace de confidentialité et sont divisés en plusieurs séances. ^{[34], [35]}

1.3. Entretiens pharmaceutiques

1.3.1. Introduction

Avant le 30 septembre 2020, il était possible de proposer des entretiens pharmaceutiques dans trois situations :

- Pour les patients sous AVK
- Pour les patients sous AOD
- Pour les patients asthmatiques qui ont une prescription de corticoïdes inhalés.

Pour ces dernières situations, les patients doivent être atteints d'une pathologie chronique et disposer d'une prescription avec les médicaments ci-dessus depuis au moins 6 mois.

Depuis le 30 septembre 2020, les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale se sont rajoutés à cette liste. Nous allons donc d'abord revoir le déroulement des entretiens pharmaceutiques en général pour ensuite approfondir la mise en place à l'officine des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale. ^{[34], [35]}

1.3.2. Déroulement d'un entretien pharmaceutique

a) Introduction

L'avenant 8 de la convention pharmaceutique du 4 mai 2012 a permis de développer la façon dont vont se dérouler les entretiens pharmaceutiques.

Les entretiens pharmaceutiques à l'officine se déclinent en entretiens d'évaluation et en entretiens thématiques. Le premier entretien est toujours un entretien d'évaluation et ensuite ce sont des entretiens thématiques adaptés aux besoins de chaque patient. En effet, chaque patient est différent et nécessite un accompagnement personnalisé. Ces entretiens ne doivent

pas durer trop longtemps afin que la séance soit productive donc en général il faut préparer une séance d'une vingtaine de minutes. A la suite de chacun de ces entretiens il va être important de faire un point afin de confirmer les notions qui ont été acquises et de savoir quelles autres notions vont demander à être développées.^{[34], [37]}

b) Entretien d'évaluation

Le premier entretien qui aura lieu, après l'adhésion du patient, est l'entretien d'évaluation permettant d'analyser et de cibler les axes principaux d'accompagnement du traitement qui seront à revoir avec le patient lors des entretiens thématiques ultérieurs. En effet, il s'agit du premier entretien avec le patient donc cela permet de savoir quelles sont les connaissances de ce dernier et quels sont les points sur lesquels il faut travailler afin d'améliorer son autonomie au domicile. Par exemple, certains patients vont beaucoup aller chercher des informations sur internet tandis que d'autres vont plus se référer à la notice de leur médicament. De plus, cette séance va permettre de savoir quelles informations le médecin a transmis au patient et lesquelles il a retenu en particulier.

C'est également lors de cet entretien que seront vues toutes les modalités de prise du traitement. C'est pourquoi il est important de réaliser cet entretien rapidement après l'initiation du traitement afin de pouvoir faire le point avec le patient sur la prise de son traitement à domicile et qu'il soit autonome.

A la fin de ce premier entretien, le pharmacien et le patient vont établir ensemble la liste des objectifs souhaités lors des prochains entretiens. Le but est que le patient acquière et maîtrise les connaissances nécessaires à la bonne prise en charge de sa maladie.

En amont de ces séances, le pharmacien va préparer les prochains entretiens afin de répondre au plus près aux besoins du patient. Donc les entretiens suivants seront les entretiens thématiques où des points spécifiques à chaque patient seront abordés afin d'offrir au patient un suivi personnalisé. En effet, si le patient connaît et maîtrise son traitement cela va permettre d'améliorer l'observance qui est primordiale dans la prise en charge du patient chronique.

En conclusion, ce premier entretien va permettre d'estimer l'adhésion du patient et de définir avec lui ses besoins d'accompagnement pour la suite.^{[37], [38], [39]}

c) Entretiens thématiques

Les entretiens thématiques vont permettre de répondre aux besoins d'accompagnement définis par le patient et le pharmacien lors de l'entretien d'évaluation. Il est primordial de personnaliser les entretiens thématiques selon les besoins du patient. En effet, chaque patient a des besoins différents selon ses connaissances, son mode de vie et l'impact de la maladie sur son quotidien par exemple.

Concernant la bonne réalisation de ces entretiens thématiques, le pharmacien pourra s'appuyer sur des outils afin de faciliter la compréhension pour le patient. Par exemple, l'assurance maladie met à disposition un outil d'accompagnement pharmaceutique pour ces entretiens. Le pharmacien peut donc s'appuyer sur celui-ci en adaptant le contenu aux besoins spécifiques du patient. Nous reverrons par la suite ce qui peut être utilisé comme outils lors de ces séances.

Au cours de la première année si l'adhésion du patient a lieu lors du premier semestre il faudra faire deux entretiens pharmaceutiques et si l'adhésion a lieu lors du second semestre il faudra alors faire un seul entretien. Les années suivantes, le pharmacien devra réaliser au moins deux évaluations de l'observance et un entretien thématique si nécessaire.

Pour finir, il est important de rappeler qu'après chaque séance une conclusion doit être faite afin de valider les notions qui sont acquises et de faire le point sur celles qui vont demander un accompagnement supplémentaire.^{[37], [38], [39]}

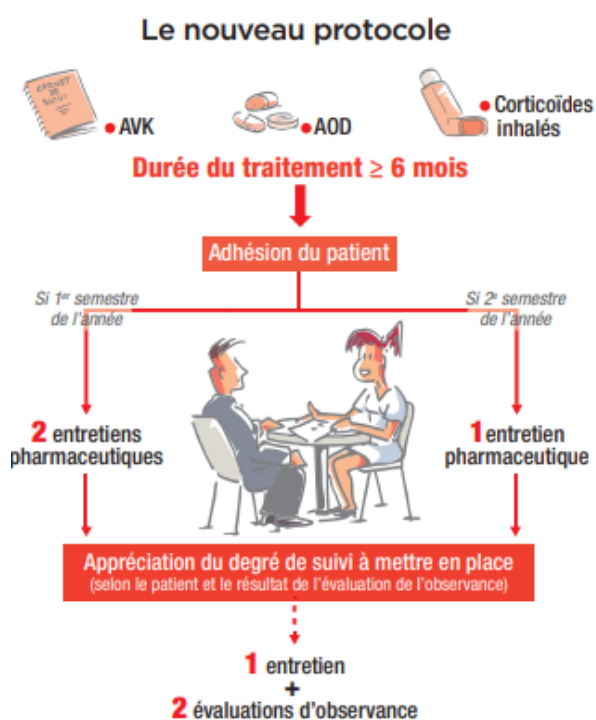


Figure 4 : Déroulement des entretiens pharmaceutiques AVK, AOD et corticoïdes inhalés ^[38]

1.3.3. Place du pharmacien

Les entretiens pharmaceutiques peuvent être réalisés uniquement par des pharmaciens et ces derniers doivent être formés sur le sujet afin d'avoir les connaissances qui sont nécessaires au bon déroulement des entretiens. En effet, l'éducation pour la santé est une obligation déontologique du pharmacien. C'est un interlocuteur privilégié pour le patient notamment car les pharmacies sont bien réparties dans le territoire, il n'y a pas besoin de prendre un rendez-vous et souvent une relation de confiance est déjà instaurée donc le pharmacien joue un rôle important dans l'éducation thérapeutique du patient.

Comme dit précédemment, le pharmacien doit être formé pour mener ces entretiens pharmaceutiques. C'est-à-dire qu'il doit évidemment avoir les connaissances nécessaires mais aussi les compétences pédagogiques et méthodologiques qui seront utiles pour mener l'entretien et pour que le patient adhère à la démarche. Pour se former il est possible de faire des diplômes universitaires et de la formation continue par exemple. De plus, la formation est initiée dès les études universitaires avec les 40h d'éducation thérapeutique notamment.

Il est également nécessaire que le pharmacien suive les recommandations de bonnes pratiques qui sont émises par les autorités sanitaires et intègre les objectifs de santé publique dans sa pratique.

De plus, le rôle principal du pharmacien sera l'accompagnement du patient dans son traitement donc il ne faut pas établir de diagnostic (seul le médecin peut donner un diagnostic) car ce n'est pas l'ambition de ces entretiens.^{[34], [39], [40]}

1.3.4. Contexte des entretiens

Un autre point important est la confidentialité. En effet, le pharmacien doit respecter cet élément donc il faut avoir dans l'officine un espace de confidentialité où le pharmacien et le patient pourront échanger sans être entendus.

Il est également essentiel que le pharmacien obtienne le consentement éclairé du patient. Pour cela, il faut expliquer le déroulement des entretiens et faire signer le document de consentement dont la copie sera remise au patient. Ensuite, cela doit être déclaré et enregistré sur le site de l'assurance maladie. On peut retrouver ce bulletin d'adhésion à remettre au patient directement sur le site AMELI.

Concernant la liberté du patient, c'est à lui de décider auprès de quelle pharmacie il veut réaliser les entretiens. Il peut également changer de pharmacie en cours de suivi ou annuler son consentement. ^{[34], [36], [37]}

1.3.5. Aide aux entretiens pharmaceutiques

Concernant les entretiens cités ci-dessus le pharmacien peut s'appuyer sur un guide interactif fourni par l'Assurance Maladie : « L'accompagnement pharmaceutique : un patient chronique mieux pris en charge ». Ce document met à disposition les formulaires nécessaires aux entretiens d'évaluation de chaque thème et également les documents nécessaires à la réalisation des entretiens thématiques. Ces formulaires permettent d'avoir une base fiable et sont à adapter à chaque patient selon les besoins identifiés par le pharmacien. Il est important de préparer l'entretien en amont et de regrouper certaines questions, d'adapter selon les patients car sinon ces formulaires peuvent être relativement long à remplir. C'est pourquoi, avant de commencer l'entretien d'évaluation, il peut être bien de reprendre les traitements du patient concerné, de noter ce que l'on sait sur lui pour commencer l'entretien avec les informations nécessaires et savoir de quoi l'on parle.

Il est également possible de consulter le site du Cespharm où plusieurs types d'outils pédagogiques sont disponibles et sur lequel le pharmacien peut s'appuyer lors des entretiens. Par exemple, il y a des vidéos qui peuvent permettre d'imager le propos et que le patient peut regarder pendant l'entretien. Il y a aussi des brochures, des affiches et d'autres documents sur différents thèmes.

Finalement, c'est au pharmacien de choisir sur quoi il va s'appuyer lors de sa séance et de choisir des outils pédagogiques adaptés qui pourront l'aider au bon déroulement des entretiens. ^{[40], [42]}

2. Déroulement des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale

2.1. Introduction

Depuis le 30 septembre 2020, les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale se sont rajoutés à la liste des entretiens pharmaceutiques déjà réalisables. Cette nouvelle mission a été définie dans l'avenant n°11 à la convention pharmaceutique qui a été signé en 2017. L'accompagnement des traitements anticancéreux oraux fait également partie intégrante du plan cancer 2014-2019 afin de faire évoluer l'offre de soin dans ce domaine.

En effet, les molécules de chimiothérapie par voie orale sont de plus en plus nombreuses et les patients vont dorénavant prendre ces traitements en ambulatoire et non plus obligatoirement à l'hôpital. A la sortie d'hôpital, le patient peut se retrouver démuni face à son traitement, à la gestion des effets indésirables, aux précautions à prendre, etc. C'est pourquoi la mise en place des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale peut permettre au patient de mieux maîtriser la prise en charge de sa maladie, la gestion de son traitement et de ses effets et de se sentir plus accompagné. Si le patient comprend son traitement et sait comment réagir en cas d'effets indésirables cela va considérablement améliorer l'observance.

Le nombre de patients qui sont éligibles pour ces entretiens est d'environ 550 000. Pour commencer l'objectif est d'accompagner un tiers des patients éligibles, ce qui fait une moyenne de 7 ou 8 patients par officine.^{[35], [43], [44]}

2.2. Déroulement des entretiens

2.2.1. Généralités

Ces entretiens pharmaceutiques vont se dérouler d'une manière un peu différente en comparaison aux entretiens pharmaceutiques AVK, AOD et corticoïdes inhalés. En effet, ils se feront en cinq entretiens dont les deux premiers seront assez rapprochés. Les modalités de réalisation de ces entretiens ont été définies, en octobre 2019, par la Commission Paritaire Nationale des Programmes d'Accompagnement (CPNPA) où l'assurance maladie et les syndicats ont passé un accord sur la réalisation de cinq entretiens pharmaceutiques concernant la chimiothérapie par voie orale. Dernièrement, l'avenant n°21 de la convention pharmaceutique paru le 30 septembre 2020 au Journal Officiel revient plus en détails sur les modalités de mise en œuvre de ces entretiens pharmaceutiques et sur leurs modalités de rémunération. Ce texte

met également en avant le fait de valoriser l'action des pharmaciens dans la prise en charge coordonnée avec le prescripteur.

Concernant la mise en place des cinq entretiens, la première année seront réalisés trois entretiens dont un entretien initial qui a pour objectif d'informer le patient sur les modalités de prise de son traitement et aussi de faire le point sur ses connaissances. Ensuite, il y aura deux entretiens thématiques qui porteront sur la gestion des effets indésirables et sur l'observance du patient et les difficultés liées au traitement dans son quotidien.

Ensuite, à partir de la deuxième année, seront réalisés deux entretiens relatifs à la iatrogénie et l'observance.^{[44], [45], [46]}

2.2.2. Intégration des patients

Les patients éligibles à ces entretiens pharmaceutiques doivent avoir au moins 18 ans et être sous traitement de chimiothérapie par voie orale (cela comprend les comprimés, les capsules molles et les gélules). Comme dit précédemment, si le patient donne son accord pour participer à ces entretiens il va remplir un formulaire d'adhésion remis par le pharmacien (formulaire disponible sur le site ameli.fr, cf Annexe 6). Dans ce formulaire le patient va nommer la pharmacie choisie pour la réalisation des entretiens. Le patient pourra également changer de pharmacie référente, une fois les entretiens pharmaceutiques commencés, en cas de besoin car le patient est libre de choisir avec qui participer à ce dispositif.

De plus, il est important que le pharmacien informe en parallèle le médecin traitant et le médecin spécialiste que le patient rentre dans cette démarche afin de pouvoir travailler de façon coordonnée entre les différents professionnels de santé.^[37]

2.2.3. Entretien d'initialisation

La première étape correspond à l'entretien d'initialisation : cet entretien est relativement équivalent aux entretiens d'évaluation cités précédemment car il s'agit du premier entretien avec le patient. Il est important que le pharmacien prépare cet entretien en faisant le point sur les traitements du patient et en ayant recours au DP ainsi que par la suite au DMP.

Différents points seront abordés lors de cet entretien pour que le patient maîtrise son traitement, soit autonome à domicile et observant. Le pharmacien va expliquer au patient le schéma thérapeutique ainsi que les moments et les précautions de prises par exemple.

De plus, c'est au cours de ce premier entretien que le pharmacien pourra évaluer les connaissances du patient, ce qu'il a retenu des informations données par l'oncologue et ses attentes pour la suite.

Il faudra également, à la fin de l'entretien, définir les différents besoins d'accompagnement, en accord avec le patient, afin de pouvoir répondre à ces besoins lors des prochains entretiens. [34], [43], [44], [45]

2.2.4. Entretiens thématiques

Le deuxième entretien a lieu dans les mois qui suivent le premier entretien. Lors de cet entretien le pharmacien fera le point avec le patient sur les effets indésirables que le traitement peut engendrer au quotidien. Le rôle du pharmacien sera d'apprendre au patient à connaître et reconnaître les effets iatrogènes du médicament, à les prévenir et les gérer. Il est également important que le patient identifie les signes d'alerte d'une intolérance grave par exemple.

Des outils de gestion des effets indésirables peuvent être proposés et seront décrits plus tard dans ce manuscrit.

Le troisième entretien va avoir pour objectif d'évaluer l'observance du patient. Cela va permettre d'estimer son adhésion au traitement et de lui rappeler l'importance d'une bonne observance afin de majorer les chances de guérison. Pour évaluer cette observance, le pharmacien peut utiliser le questionnaire de GIRERD : 4 à 8 questions auxquelles le patient répond par oui ou non. Dans l'Annexe 7 nous avons l'exemple du questionnaire de GIRERD en six questions : 1 réponse négative = 1 point. Le nombre total de points définit l'observance :

- 6 points = Bonne observance
- 4/5 points = Faible observance
- 3 points ou moins = Non-observance

En cas de mauvaise observance le pharmacien va pouvoir refaire le point avec le patient pour savoir ce qui lui pose problème dans la prise de son traitement et si besoin en parler avec le médecin qui suit le patient.

Les années suivantes les entretiens vont viser à apprécier le quotidien du patient, c'est-à-dire son mode de vie, la douleur induite par la chimiothérapie mais aussi comment le patient et son entourage vivent avec le traitement. Il est également important, d'évaluer quel impact psychologique a le traitement sur le patient. Le pharmacien devra aussi rappeler les précautions d'hygiène et de gestion des déchets liées à la toxicité du traitement.

Sans oublier de refaire un point sur l'observance du patient même si celle-ci était bonne lors de l'entretien précédent. [38], [45] [34], [43], [44], [45]

2.2.5. Conclusion

En conclusion, l'avenant n°21 de la convention nationale pharmaceutique a permis de préciser le déroulement des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale qui sont donc réalisables depuis le 30 septembre 2020 à l'officine. Le fait que la prise du traitement soit au domicile du patient peut entraîner un certain nombre de risques comme par exemple des erreurs de dosage, de prises voire une mauvaise observance qui peuvent impacter l'efficacité du traitement. C'est pourquoi il est important que les différents professionnels de santé travaillent de façon coordonnée afin d'accompagner au mieux le patient dans la prise en charge de sa maladie.

C'est dans ce cadre que le pharmacien a un rôle important avec la réalisation des entretiens pharmaceutiques. Cela va permettre d'évaluer les connaissances et les besoins du patient pour ainsi réaliser des entretiens thématiques adaptés afin de lui permettre de mieux gérer son traitement et les effets indésirables liés. Tout cela avec pour finalité d'obtenir la meilleure observance possible et donc de majorer les chances de guérison.

2.3. Rémunération

La rémunération du pharmacien pour les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale est également définie dans l'avenant n°21 à la convention des pharmaciens titulaires conclu le 29 juillet 2020.

Concernant la rémunération de ces entretiens, ils sont rémunérés au parcours de soin c'est-à-dire que les entretiens de chimiothérapie par voie orale seront payés au bout de chaque cycle. Il y a en tout deux cycles : un premier cycle pour les trois premiers entretiens la première année et un deuxième cycle pour les deux entretiens de l'année suivante donc la rémunération sera faite à l'acte. S'il y a un changement de traitement pendant ces deux années alors les entretiens qui ont déjà été réalisés seront quand même comptabilisés.

Le pharmacien pourra donc facturer l'acte via son logiciel de travail à la fin de la première année qui est appelée « année de référence » (elle débute à la date de l'adhésion du patient et

se termine 1 an après). Cette première année comprend donc un entretien initial et deux entretiens thématiques.

Puis il facturera à nouveaux les différents actes à la fin de chaque année suivante. Les années suivantes doivent comprendre au moins un entretien thématique si c'est un anticancéreux au long cours et au moins deux entretiens thématiques pour les autres anticancéreux.

Les anticancéreux au long cours correspondent à l'hormonothérapie, l'hydroxycarbamide et le bicalutamide.

Le tableau suivant reprend les montants qui seront facturés selon le type d'anticancéreux :

	Anticancéreux au long cours	Autres anticancéreux
Année de référence (un entretien initial et deux entretiens thématiques)	60€ et 63€ pour les départements d'outre-mer	80€ et 84€ pour les départements d'outre-mer
Années suivantes	20€ pour un entretien d'observance et 21€ pour les départements d'outre-mer	30€ pour deux entretiens thématiques et 31,50€ pour les départements d'outre-mer

Le pharmacien facturera donc un seul acte tous les ans selon les montants indiqués ci-dessus. Si un changement de traitement a lieu alors le pharmacien pourra facturer l'acte de l'ancien traitement et celui du nouveau traitement (s'il a réalisé au moins l'entretien initial et un entretien thématique).^[37]

3. Réflexion sur un outil de prise en charge des effets indésirables des ITK anti-angiogéniques

3.1. Objectifs

Les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale sont importants pour le patient lors de l'initiation du traitement anticancéreux en ambulatoire. En effet, ces entretiens, comme expliqué précédemment, vont permettre au patient d'être plus autonome à domicile ce qui va permettre d'optimiser l'observance.

Nous allons donc surtout nous intéresser au deuxième entretien qui porte sur la gestion des effets indésirables et dans notre cas plus précisément sur ceux des ITK anti-angiogéniques : sunitinib, sorafénib, pazopanib, vandétanib et axitinib.

Lors de cet entretien l'objectif principal est de présenter au patient les effets indésirables principaux qui peuvent apparaître avec son traitement, lui donner les réponses nécessaires pour qu'il maîtrise son traitement et sache réagir dans diverses situations. C'est pourquoi l'idée est de réfléchir à un outil sur lequel le pharmacien pourra s'appuyer, lors de l'entretien, pour expliquer au patient les effets indésirables possibles et que ce dernier sache comment les traiter et les prévenir.

3.2. Entretien initial et premier entretien thématique

3.2.1. Introduction

Nous allons donc nous intéresser plus en détails au premier entretien thématique qui concerne les effets indésirables du traitement et notamment à la conception d'un livret à remettre au patient. Cependant, afin de respecter la chronologie des entretiens, nous allons en premier lieu aborder de façon assez brève le premier entretien avec les objectifs à mettre en place ainsi que des exemples d'outils qui seront à disposition du pharmacien.

3.2.2. Analyse des traitements

Avant de commencer cet entretien il faut que le pharmacien fasse un point sur les informations qu'il a concernant le patient ainsi que sur l'ensemble des traitements. De cette façon, il va pouvoir faire une analyse des interactions des différents traitements du patient.

Pour cela, le pharmacien va s'appuyer sur ses connaissances pharmacologiques mais il pourra aussi compléter cette démarche en utilisant l'application du Vidal ou de Thériaque permettant

les analyses d'interactions médicamenteuses. Il existe aussi d'autres applications comme par exemple Synapse qui va permettre une analyse des traitements du patient selon son profil (IMC, âge, IR, IH, etc).

De plus, afin d'aider le pharmacien à faire cette analyse et à obtenir les informations utiles, l'HAS a développé un guide de conciliation spécifique aux traitements anticancéreux. Il peut permettre de trouver les informations nécessaires aux traitements anticancéreux et à leurs spécificités.

Pour finir, afin de connaître et approfondir les connaissances sur le traitement anticancéreux concerné le pharmacien peut aller chercher les informations sur la molécule de chimiothérapie sur le site de l'Institut National du Cancer.^{[38], [46]}

3.2.3. Entretien initial : objectifs et outils

Comme cela a été dit précédemment l'entretien initial est indispensable afin de savoir où en est le patient dans ses connaissances par rapport à son traitement de chimiothérapie et de définir ses besoins d'accompagnement.

Pour aider à la réalisation de cet entretien le pharmacien peut s'appuyer sur le guide d'accompagnement de l'Assurance Maladie qui donne accès à un formulaire à remplir. Ce formulaire peut être assez long à remplir donc il est important de le reprendre et de prioriser les points à développer selon les patients avant de commencer la séance.

Pour avoir accès aux informations nécessaires lors de cet entretien il faut dire au patient d'apporter sa carte vitale (afin d'accéder au DP) ainsi que tous les documents relatifs à ses traitements et à son état de santé (comptes rendus d'hospitalisation, bilans d'examens/d'analyses, ...).

Ce premier entretien aura plusieurs objectifs :

- Recueil des informations générales concernant le patient (habitudes de vie, traitements, ...)
- Evaluation des connaissances du patient par rapport à son traitement et à sa maladie
- Ressenti du patient et évaluation de l'appropriation du traitement
- Présentation du schéma thérapeutique ainsi que des règles de prises

- Observance
- Définition des besoins d'accompagnement pour les prochains entretiens

Donc pour cet entretien il faut que le pharmacien ait préparé le formulaire avec les informations à recueillir. De plus, afin de présenter au patient le schéma thérapeutique et les règles de prises de son traitement il peut s'appuyer sur un plan de prise qu'il remettra au patient à la fin de la séance. Il peut aussi être intéressant de donner au patient une fiche sur les contre-indications (alimentaires, médicamenteuses et vaccinales) concernant son traitement.

Pour finir, à la fin de l'entretien il est important de voir avec le patient ce qu'il a retenu afin d'évaluer ce qui est acquis, en cours d'acquisition et non acquis.^{[38], [44], [45], [46], [47], [48]}

3.2.4. Premier entretien thématique : effets indésirables

Pour préparer le deuxième entretien le pharmacien va pouvoir s'appuyer sur les besoins d'accompagnement fixés lors du premier entretien avec le patient. Le deuxième entretien a lieu peu de temps après le premier car il porte sur la prise en charge des effets indésirables donc il faut que le patient connaisse les effets indésirables qui peuvent survenir après avoir commencé son traitement. C'est pour cela que cet entretien doit être fait relativement vite et qu'il ne faut pas attendre trop longtemps.

Avant l'entretien, le pharmacien peut faire une check-list de ce dont il a besoin pour préparer l'entretien afin de ne pas être pris au dépourvu devant le patient (cf Annexe 8). Cela permet de bien avoir à l'esprit les objectifs de la séance et de savoir comment elle va se dérouler dans les grandes lignes ainsi que de répartir de façon générale le temps nécessaire pour chaque partie. De plus, pour cet entretien le pharmacien peut s'appuyer sur le questionnaire patient mis à disposition par AMELI afin d'estimer l'impact du traitement sur la vie quotidienne du patient (cf Figure 5).

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

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

SI OUI, LESQUELLES ?

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

COMMENT VIVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?

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

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

☐ Acquis ☐ Partiellement acquis ☐ Non acquis

Figure 5 : Extrait du questionnaire AMELI pour aider à la réalisation du premier entretien thématique [38]

Lors de l'entretien le pharmacien pourra remettre un livre, dont nous développerons le contenu par la suite, au patient afin de lui présenter les principaux effets indésirables et de lui expliquer comment réagir. Dans ce livret le patient pourra noter toutes les informations le concernant ainsi que son traitement : identité, médecins, pharmacien, molécule prescrite, posologie, etc. Il y aura ensuite plusieurs pages consacrées à la prise en charge des effets indésirables donc le pharmacien pourra à ce moment faire le point sur ce que connaît déjà le patient.

A la fin de l'entretien le patient pourra faire une autoévaluation pour vérifier qu'il a acquis les connaissances nécessaires et le pharmacien pourra demander à ce dernier ce qu'il a retenu afin de faire un bilan de la séance. Le but est que le patient soit actif lors de cette séance et non passif afin de partager avec le pharmacien ses ressentis mais également ses questionnements.

De plus, il faut expliquer au patient de noter dans ce livret l'apparition d'éventuels effets indésirables, l'action corrective effectuée et la durée de ces effets afin de pouvoir le montrer ensuite au médecin. Cela permettra de suivre l'évolution et la tolérance du traitement chez le patient. Cela servira aussi au patient pour savoir quelle action a permis de soulager l'effet indésirable la fois d'avant. [38], [44], [45], [46], [47], [48],

3.3. Développement du livret d'effets indésirables

3.3.1. Introduction

Lors de l'entretien thématique sur la prise en charge des effets indésirables à domicile, il va falloir cibler les effets indésirables les plus susceptibles d'apparaître selon le traitement anticancéreux du patient afin de ne pas faire une liste trop longue d'effets indésirables qui serait trop contraignante à maîtriser pour le patient.

Afin d'avoir un support pour cet entretien j'ai choisi de réfléchir à la conception d'un livret sur lequel pourrait s'appuyer le pharmacien pendant l'entretien et qui servirait au patient à son domicile. Ce livret reprend les principaux effets indésirables des cinq ITK anti-angiogéniques per os : Sutent®, Nexavar®, Votrient®, Caprelsa® et Inlyta®.

3.3.2. Outil

J'ai choisi le livret comme outil support du deuxième entretien pharmaceutique car cela permet de développer un certain nombre de points et de pouvoir le donner à la fin de la séance au patient.

Ce livret comporte trois parties principales :

- Les informations concernant le patient et son traitement :
 - o Coordonnées du patient
 - o Coordonnées des médecins traitants et spécialiste
 - o Médicament, posologie et indication
- Les effets indésirables pouvant apparaître et comment les gérer au quotidien : il est important de bien rappeler au patient qu'en cas d'effet inhabituel ou d'intensité forte il faut contacter le médecin rapidement
- Un tableau d'apparition des effets indésirables à remplir par le patient

Il sera intéressant que le patient note dans ce livret les effets indésirables qui apparaissent, à quel moment, quelle intensité et l'action corrective qu'il a mis en place. Cela permettra de suivre l'évolution et la prise en charge des effets indésirables et le patient pourra le montrer aux professionnels de santé notamment à son oncologue. En effet, selon le type d'effet

indésirable et le retentissement sur la vie du patient il y aura peut-être besoin de revoir le dosage du traitement ou de changer de molécule par exemple.

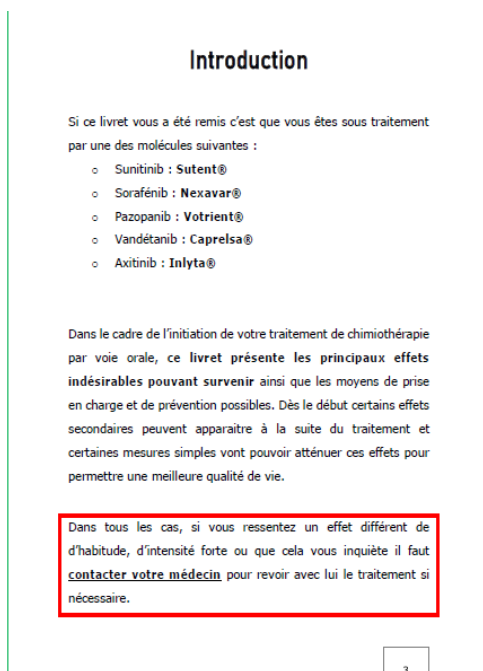


Figure 6 : Extrait du livret de prise en charge des effets

indésirables

3.3.3. Effets indésirables

Dans ce livret, j'ai sélectionné les principaux effets indésirables qui peuvent apparaître sous ces cinq traitements donc ce ne sera pas entièrement exhaustif mais cela permettra au patient de connaître les principaux moyens de prévention et de traitements de ces effets indésirables.

Nous allons donc développer les moyens de prévention et de traitement de ces différents effets indésirables qui seront ensuite repris dans le livret.

a) Nausées, vomissements et perte d'appétit

Les nausées et vomissements font parties des effets indésirables souvent retrouvés lors des traitements par chimiothérapie. Chaque molécule a un potentiel émétisant plus ou moins marqué. Comme cela a été dit dans la Partie I, il y a une classification des chimiothérapies selon leur potentiel émétisant qui a été mise en place.

Les nausées et les vomissements vont être classés par grades selon le NCI-CTAE : le tableau suivant reprend les différents grades.

Grades	Nausées	Vomissements
1	Sensation nauséuse Perte d'appétit	Vomissements une fois par jour
2	Diminution des apports alimentaires Pas de dénutrition, de perte de poids et de déshydratation	Vomissements 2 à 5 fois par jour
3	Apports alimentaires insuffisants La nutrition doit se faire par sonde	Vomissements plus de 6 fois par jour
4	Hospitalisation requise	Pronostic vital mis en jeu
5	Décès	Décès

Afin de prévenir et traiter cet effet indésirable, il faut que le patient respecte certains conseils diététiques :

- Eviter les aliments trop chauds, gras, sucré ou épicés
- Eviter de cuisiner des aliments qui vont dégager des odeurs trop fortes
- Favorise les repas lents, fragmentés et à température ambiante voire froids
- Boire de l'eau en petite quantité tout au long de la journée

L'objectif est que le patient ressente le moins possible de nausées/vomissements tout en conservant une envie de manger et un apport nutritionnel convenable.



Si malgré les règles hygiéno-diététiques les nausées/vomissements ne passent pas et empêchent le patient de s'alimenter correctement il peut alors avoir recours à un antiémétique. Lors de l'instauration d'un traitement de chimiothérapie l'oncologue va faire une ordonnance avec un antiémétique approprié à prendre par le patient en cas de nécessité pour diminuer l'impact de ces symptômes.

En effet, lors d'un traitement de chimiothérapie l'oncologue met en place un protocole antiémétique que le patient doit respecter afin d'optimiser la tolérance du traitement. Si malgré l'antiémétique le patient est toujours sujet aux nausées/vomissements alors il devra contacter son oncologue afin de revoir avec lui la marche à suivre voire modifier le traitement.^{[49], [50], [51],}

[52]

Nausées et vomissements

• Comment les prévenir ?

 Ce qu'il faut éviter	 Ce qu'il faut favoriser
<ul style="list-style-type: none"> • Les aliments gras/sucrés/épiciés/fris • Les odeurs fortes • S'allonger dans l'heure suivant le repas 	<ul style="list-style-type: none"> • Les repas lents qui sont froids ou à température ambiante : faire plusieurs petits repas dans la journée • Boire entre les repas par petites gorgées (boissons gazeuses)

• Comment réagir si j'ai des vomissements ?

- Boire des petites quantités d'eau tout au long de la journée (1,5 L par jour)
 - Les boissons gazeuses peuvent améliorer les nausées
- Fractionner les 3 repas principaux en 5 ou 6 repas légers dans la journée
- Ne manger que des aliments mous (yaourts, compotes...)
- Puis recommencer progressivement une alimentation solide
 - Recours à un anti-nauséeux ou un antiémétique prescrit par votre médecin si besoin

4

Figure 7 : Extrait du livret de prise en charge

des effets indésirables sur les nausées et vomissements

b) Diarrhées

Cet effet indésirable va être fréquemment rencontré et notamment en début de traitement. La prévention reprend les conseils habituels : éviter de manger trop de légumes verts, de féculents complets soit tous les produits riches en fibres. Mais il faut aussi éviter la consommation excessive de produits laitiers, de matières grasses (privilégier les viandes maigres par exemple) ou d'épices et de café.

Selon la gravité des diarrhées il y aura une prise en charge différente. Cela va être classé par grade :

- Grade I (moins de 4 selles liquides/jour) : règles hygiéno-diététiques citées précédemment ainsi que prise de Smecta® (3 sachets par jour maximum)
- Grade II (4 à 6 selles/jour) : mêmes traitements que le grade I avec en plus la prise de lopéramide (6 gélules par jour maximum)
- Grade III (plus de 7 selles/jour et/ou déshydratation) : arrêt temporaire de traitement/diminution des doses
- Grade IV (retentissement hémodynamique ou collapsus) : arrêt définit du traitement

Dans tous les cas, qu'importe le stade il est très important de s'hydrater car une déshydratation pourrait avoir de graves conséquences et nécessiter l'hospitalisation du patient.

À la suite d'un épisode de diarrhées il faudra réintroduire progressivement les féculents, les légumes et les viandes afin de ne pas déclencher d'autres diarrhées.

Cependant, si malgré l'antidiarrhéique l'état du patient ne s'améliore pas alors il devra contacter son oncologue afin de revoir avec lui la marche à suivre voire modifier le traitement.^{[49], [52], [53]}

Diarrhées

- **Comment les prévenir ?**
 - Eviter de manger en grandes quantités les produits riches en fibres (légumes verts, féculents complets, avoine...), les matières grasses, les produits laitiers, le café et les épices.
- **Comment réagir en cas de diarrhées ?**
 - Régime spécifique à base de riz blanc, banane, compote, pain, pommes de terre...
 - Prendre un antidiarrhéique (Smecta® ou lopéramide)
 - Puis réintroduction progressive des féculents, légumes cuits, viandes maigres...
 - Bien s'hydrater : 2L d'eau par jour en petites quantités

☞ En cas de diarrhées trop fréquentes/douloureuses, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin car cela nécessitera peut-être un arrêt temporaire voire définitif du traitement

Figure 8 : Extrait du livret de prise en charge des effets indésirables sur les diarrhées

c) Syndrome main-pied

Rappelons que ce syndrome est un effet indésirable qui est assez fréquent lors des premiers mois de traitement par les ITK anti-angiogéniques (cf Partie I). Il n'y a pas de « marche à suivre » précise cependant il est recommandé d'avoir un suivi podologique avant le début du traitement afin de pouvoir traiter les hyperkératoses déjà présentes.

Il faut apprendre au patient à savoir reconnaître les signes de ce syndrome afin qu'il puisse réagir le plus tôt possible : érythème douloureux avec des dysesthésies, des sensations de brûlures et des lésions hyperkératosiques inflammatoires.

En prévention, il est conseillé d'effectuer une bonne hydratation, à l'aide d'émollients, des mains et des pieds dès le début du traitement sans attendre l'apparition de ce syndrome. Il faut également éviter les traumatismes (marche avec chaussures trop serrées et jardinage par exemple), les douches et les bains à des températures trop élevées, les expositions à la chaleur. Ainsi il faut favoriser les chaussures à semelles épaisses, les soins des pieds par un podologue et l'immersion des mains et des pieds dans une bassine d'eau fraîche par exemple. Toutes ces mesures vont permettre de diminuer l'apparition ou la gravité de ce syndrome.

Si malgré cela cet effet indésirable survient, il faudra alors mettre en place un traitement symptomatique : dont des antalgiques et des dermocorticoïdes locaux. Sachant qu'il s'agit d'un effet indésirable dose-dépendant il faudra revoir la posologie du médicament avec le médecin afin de la diminuer voire arrêter temporairement ou définitivement le traitement. [49], [54], [55], [56]

d) Eruptions cutanées et démangeaisons

La toxicité cutanée va se traduire cliniquement par des éruptions cutanées, des prurits et des érythèmes qui peuvent être plus ou moins sévères selon les cas.

Afin de prévenir cette toxicité cutanée il est important d'avoir une bonne hydratation du corps et du visage avec des produits adaptés qui ne seront pas agressifs pour la peau (préférer les produits hypoallergéniques). Il est également important de toujours protéger la peau du soleil lors de sorties à l'extérieur avec des produits solaires à indice de protection maximal.

Les éruptions cutanées peuvent fréquemment survenir dans les premiers mois de traitement. Une sécheresse cutanée appelée xérose cutanée peut apparaître sous sunitinib et sorafénib : elle sera facilement traitée par l'application d'émollients.

Les éruptions cutanées du visage et du cuir chevelu vont surtout survenir en cas de traitement par sorafénib. Elles seront de type dermatite séborrhéique mais avec plus de desquamations blanchâtres. Le traitement consistera en l'application d'émollients et de dermocorticoïdes de classe moyenne. [49], [57]

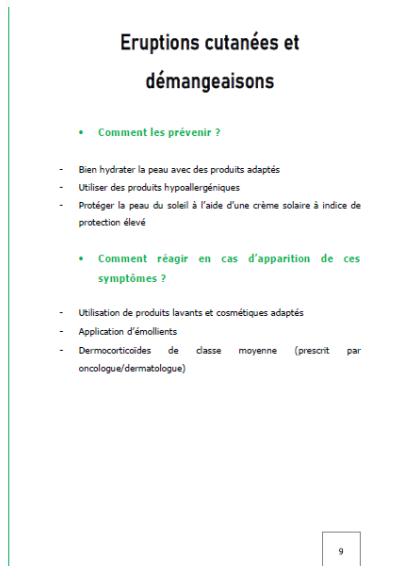


Figure 9 : Extrait du livret de prise en charge des effets indésirables sur éruptions et les démangeaisons cutanées

e) Alopecie

Le pazopanib et la sunitinib font partie des chimiothérapies pouvant induire une alopecie partielle ou complète. L'alopecie est un effet indésirable qui va être transitoire et réversible à l'arrêt du traitement cependant il a un impact psychologique relativement fort.

Les patients peuvent ressentir des démangeaisons et des irritations du cuir chevelu lors de la chute des cheveux.

Il existe des moyens de prévention afin de retarder la chute des cheveux cependant il n'y a pas de traitement curatif de cet effet indésirable.

Afin de prévenir cet effet il est recommandé de limiter tous les facteurs externes pouvant irriter les cheveux : produits chimiques (comme les couleurs par exemple), sèche-cheveux/lissage trop chaud et brosse dure.

Il faut également éviter de se laver les cheveux trop souvent et se les sécher de préférence avec une serviette sans tirer dessus. [49], [58], [59], [60]

f) Les mucites

Cliniquement il peut y avoir une apparition de lésions buccales érythémateuses voire bulleuses ou ulcérées. Comme nous l'avons dit précédemment les mucites sont classées selon différents grades de gravité.

Afin de prévenir cet effet indésirable, il faut tout d'abord faire un bilan dentaire avant de commencer le traitement.

Ensuite, pendant le traitement différentes actions de prévention peuvent être mis en place :

- Eviter les épices et l'alcool
- Eviter les plats trop chauds et acides
- Avoir une bonne hygiène dentaire
- Utiliser une brosse à dent souple et un dentifrice non mentholé pour ne pas irriter les gencives

Si malgré cela des mucites surviennent il faudra contacter le médecin afin de mettre en place un traitement adapté qui consiste principalement en des bains de bouche plusieurs fois par jour avant et après le repas. Ces bains de bouche seront à base de bicarbonate de sodium. De plus, dans le cas des anti-angiogéniques les antifongiques azolés comme le kétoconazole sont contre-indiqués car ils sont inhibiteurs du cytochrome 3A4 et les ITK anti-angiogéniques ont un métabolisme hépatique sous l'action du CYP3A4.

Il est aussi possible d'utiliser localement le gel de xylocaïne à distance des repas afin de soulager la douleur.

Il est également recommandé un suivi par un diététicien afin que le patient puisse adapter son alimentation afin de répondre aux différents besoins nutritionnels malgré les restrictions alimentaires.^{[49], [55], [61]}

4. Conclusion

En conclusion, ce livret a été réfléchi avec pour objectif de rendre le patient plus autonome à domicile dans la prévention et la prise en charge des effets indésirables dus à son traitement. En effet, lors du premier entretien thématique, sur les effets indésirables du traitement, le patient va avoir beaucoup de notions à retenir afin qu'il ait la meilleure observance possible avec le moins d'effets secondaires. Pour aider le patient dans l'assimilation de ces informations le pharmacien va pouvoir s'appuyer sur ce livret d'effets indésirables qui concerne les ITK anti-angiogéniques.

Ce livret rappelle l'importance de contacter son médecin/pharmacien en cas de douleurs trop importantes, d'effets indésirables plus intenses que d'habitude, qui durent ou encore en cas de doutes et de questionnements.

Les effets indésirables repris dans ce livret sont les principaux effets susceptibles d'apparaître sous une des cinq molécules suivantes : Sutent®, Nexavar®, Votrient®, Caprelsa® et Inlyta®.

De plus, à la fin du livret, il y a un tableau pour que le patient note chronologiquement l'apparition des effets, ce qu'il a fait pour atténuer l'effet et si cela a fonctionné ou non. De cette façon, cela permettra de savoir ce qui soulage le patient et d'en parler avec le médecin lors des prochains rendez-vous.

Ce livret servira donc de base avec les informations générales sur la prise en charge des effets indésirables mais aussi de carnet de notes pour que le patient relate l'apparition des effets et les actions correctives. Il pourra montrer ce livret lors de ses rendez-vous médicaux ou à son pharmacien afin de voir ce qu'il est possible de faire afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Partie III : Témoignages patients et mise en place à l'officine des entretiens de chimiothérapie par voie orale

1. Introduction

Dans les nouvelles missions des pharmaciens, les entretiens pharmaceutiques sont un véritable enjeu de santé publique car ils contribuent à augmenter l'observance des patients tout en diminuant les risques iatrogènes des traitements.

Pour le cas des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale cela va permettre d'accompagner le patient dans la gestion de son traitement à domicile ainsi que dans la prise en charge des nombreux effets indésirables qui peuvent apparaître dès le début du traitement. En effet, il y a un vrai essor des traitements anticancéreux per os car actuellement ils représentent : 40% des thérapies ciblées, 37% des thérapies conventionnelles et 18% des hormonothérapies.

C'est pourquoi il est important que, lors des entretiens, le pharmacien puisse s'appuyer sur des outils afin d'améliorer la compréhension et l'adhésion du patient. C'est donc dans le cadre du premier entretien thématique sur les effets indésirables de la chimiothérapie que j'ai réfléchi à un livret (cf partie précédente) qui résume de façon simplifiée ce que peut faire le patient pour prendre en charge les effets de son traitement par ITK anti-angiogénique.

Afin d'évaluer le livret d'effets indésirables de la partie II et d'avoir un retour, j'ai essayé de recruter des patients avec pour objectifs d'échanger avec eux sur la gestion de leur maladie et de leur traitement à domicile. Sachant que dans le cadre de cette thèse j'ai sélectionné cinq traitements, le recrutement a été difficile et je me suis entretenue seulement avec six patients. Cela ne sera donc pas représentatif mais permettra d'avoir un premier retour.

Nous allons ensuite réfléchir à comment le pharmacien peut utiliser concrètement cet outil et mettre en place ces entretiens à l'officine en valorisant ses rôles d'accompagnement, d'éducation et de prévention notamment.

De plus, la mise en place des entretiens pharmaceutiques ne doit pas se faire de façon isolée et afin d'accompagner au mieux le patient il va être crucial de travailler en interprofessionnalité avec les autres professionnels prenant en charge le patient.^{[37], [47]}

2. Entretiens patients

2.1. Recrutement des patients

Comme dit précédemment, j'ai donc pu m'entretenir avec six patients. J'ai pu contacter ces patients grâce à des pharmaciens d'officine qui m'ont mis en relation avec eux.

De plus, il est important de préciser que je les ai eu au téléphone sachant que cela s'est passé pendant les deux derniers confinements il était difficile de se rencontrer.

Le tableau suivant récapitule les principales informations concernant ces patients :

	Age et sexe	Type de cancer	Traitement	Commentaire
Patient 1	Homme 59 ans	Sarcome du tibia à la jambe droite puis délocalisation vers les poumons	Votrient® 200 et 400mg depuis septembre et décembre 2018	Alternance 1 jour sur 2 : 200 et 400mg avec 2 jours de pause le week-end
Patient 2	Homme 68 ans	Carcinome hépatique	Nexavar® d'avril 2019 à février 2020	400mg matin et soir
Patient 3	Homme 63 ans	Cancer du rein et nodules parenchymateux	Sutent® depuis février 2018	50mg/j pendant 2 ans puis 37,5mg/j
Patient 4	Homme 63 ans	Chondrosarcome mixoïde extra- squelettique avec nodules hépatiques et pulmonaires	Votrient® depuis janvier 2020	800mg/j puis 600mg/j
Patient 5	Homme 72 ans	Cancer rénal avec nodules dans le lobe gauche pulmonaire	Sutent® depuis avril 2019	50mg/j 1 jour sur 2
Patient 6	Homme 56 ans	Cancer du rein droit	Votrient® de février à octobre 2020	800 mg/j

Nous pouvons remarquer que les six patients recrutés sont tous des hommes dans la même tranche d'âge donc il serait intéressant de pouvoir par la suite diversifier l'évaluation avec plus de profils différents.

2.2. Résumés des entretiens avec les patients

Les entretiens avec les patients se sont déroulés en deux temps. Dans un premier temps, il s'agissait de savoir quel traitement avait le patient et comment il le vivait au quotidien. Nous allons donc d'abord revenir rapidement sur le traitement de chaque patient et sur les effets indésirables qui sont apparus avec le début de la chimiothérapie.

Puis dans un second temps, je leur ai fait parvenir le livret d'effets indésirables ainsi qu'un court questionnaire afin d'avoir leur avis sur ce livret.

2.2.1. Le vécu des patients et de leur traitement

Patient 1

Mr G. a commencé son traitement par Votrient® à la posologie de 200mg par jour en septembre 2018 puis a été rajoutée la dose de 400mg en alternance 1 jour sur 2 à partir de décembre 2018.

Le début a été compliqué avec l'apparition de nombreux effets indésirables les premières semaines :

- Aphtes
- Fatigue
- Diarrhées
- Hyperkératose au niveau des talons

Mr G. est quelqu'un de très actif au quotidien mais il a dû diminuer ses activités. En effet, l'apparition et la persistance des aphtes l'ont obligé à moins manger ce qui a aggravé sa fatigue. De plus, les nombreuses diarrhées le limitaient pour réaliser ses activités quotidiennes (vélo, chorale, jardinage...).

Mr G. avait donc beaucoup d'effets indésirables et a demandé à son médecin s'il était possible de l'arrêter pendant une semaine le temps de vacances. Après l'accord de ce dernier pour la pause durant sa semaine de vacances le patient a décidé, tout d'abord de sa propre initiative, de ne pas prendre de traitement le samedi et le dimanche de chaque semaine afin de pouvoir se reposer et de récupérer des effets indésirables. Il en a ensuite parlé à son oncologue qui après des résultats qui restaient bons lui a dit de continuer comme ça afin que Mr G. puisse vivre le plus normalement possible.

Aujourd'hui il reste très actif, très optimiste et n'a abandonné aucune ou presque de ses activités d'avant la maladie. Il n'a presque plus d'effet indésirable : disparition des aphtes et les diarrhées restent très occasionnelles.

Patient 2

Mr L. a été traité par Nexavar® d'avril 2019 à février 2020 pour un carcinome hépatique. Son cancer a été découvert après des analyses approfondies suite à un malaise et une forte fatigue. Nexavar® était donc son premier traitement, ce qui a permis de stabiliser la maladie mais en contrepartie cela lui a donné des douleurs vertébrales très sévères.

Les effets indésirables qui sont survenus suite au traitement sont les suivants :

- Douleurs abdominales, diarrhées
- Fatigue
- Perte de cheveux abondante pendant 10 jours au début du traitement
- Nausées, perte d'appétit et de poids
- Sécheresse de la peau surtout au niveau des pieds
- Douleurs articulaires au niveau des extrémités
- Douleurs musculaires, spasmes musculaires
- Altération de la voix

Les effets indésirables ne se sont presque pas atténués et il a donc décidé d'arrêter le traitement en accord avec son oncologue moins d'un an après l'avoir débuté.

Patient 3

Mr Z. est traité par Sutent® depuis février 2018 pour un cancer rénal avec nodules parenchymateux. Il a subi l'ablation d'un rein avec l'initiation du Sutent® trois mois après.

A l'initiation du traitement à 50mg/j il était sur un cycle de 15 jours de traitement et 1 semaine de repos. Les effets indésirables étaient les plus intenses vers le 10^{ème} jour consécutif de traitement.

Les principaux effets étaient :

- Hypersensibilité des papilles gustatives
- Diarrhées (2^{ème} semaine de traitement)
- Douleurs articulaires
- Hypersensibilité de la voûte plantaire (Mr Z. ne pouvait plus courir et faire de vélo)
- Blanchiment des phanères
- Fatigue

Mr Z. a fait 3 infarctus dont un qui lui a valu 5 jours en soins intensifs : suite aux examens le Sutent® a été mis en cause donc il a été décidé de diminuer le traitement à 37,5 mg.

Patient 4

Mr T. a été diagnostiqué d'un chondrosarcome mixoïde extra squelettique en octobre 2019, dont il a été opéré, avec des nodules hépatiques et pulmonaires. La chimiothérapie par

Votrient® a donc débutée fin janvier 2020. Il a commencé le traitement à 800 mg pendant environ 15 jours avant une adaptation à 600 mg.

Les effets indésirables ressentis par le patient sont :

- Syndrome main-pied
- Hypothyroïdie
- Diarrhées
- Fatigue

Lors d'une visite de contrôle, une insuffisance cardiaque a été mise en évidence suite au traitement. Donc Mr T. a eu 15 jours d'interruption de chimiothérapie et une initiation du bisoprolol.

Patient 5

Mr C. est sous Sutent® depuis avril 2019 pour un cancer rénal avec des nodules dans le lobe gauche pulmonaire. Il a commencé le traitement avec 50 mg/jour pendant presque 2 ans avant de diminuer à 50 mg 1 jour sur 2. Depuis avril 2019 Mr C. a fait des pauses dans le traitement lorsque les effets secondaires étaient trop forts.

Les principaux effets secondaires étaient :

- Fatigue
- Nausées
- Diarrhées
- Crampes et difficultés pour marcher
- Aphtes
- Tachycardie

Mr C. a pu diminuer son traitement car la tumeur a bien régressé au cours des 2 ans.

Patient 6

Concernant ce patient, Mr B. qui a un cancer rénal droit, je me suis entretenue avec sa femme car il n'était pas très en forme et c'est elle qui gère son traitement et qui l'aide au quotidien.

Il a eu Votrient® pendant moins d'un an car les effets indésirables étaient trop importants pour lui donc il a été ensuite décidé de lui changer son traitement.

Les effets indésirables étaient :

- Syndrome main-pied très important
- Nausées/vomissements
- Présence de beaucoup d'aphtes qui se sont atténuées sans disparaître totalement
- Fatigue
- Diarrhées

Il a également eu une insuffisance cardiaque qui s'est déclarée sous Votrient®.

2.2.2. Bilan du premier entretien avec les patients

a) Bonne observance

Suite à ces premiers entretiens, il est ressorti que presque tous les patients ont une bonne observance de leur chimiothérapie malgré l'apparition d'effets indésirables assez intenses dans les débuts.

Seulement un des patients a décidé de faire une pause dans son traitement sans en parler à son oncologue. En effet, afin de pouvoir vivre « plus normalement » au moins les week-ends il a décidé de sa propre initiative de tester de ne pas prendre le traitement deux jours par semaine. Au bout de quelques semaines il en a parlé avec son oncologue afin de savoir si les résultats n'étaient pas en régression à cause de ces pauses dans le traitement. Les résultats étant toujours bons il a été décidé avec l'oncologue de maintenir ce rythme de prise afin que le patient puisse mieux tolérer et vivre avec les effets indésirables.

En effet, tous les patients ont souffert d'effets indésirables assez intenses notamment les premières semaines mais ils ont continué le traitement car ils savent que ce sont des traitements lourds qui ont des répercussions sur leur quotidien. Les modifications de traitement ou de posologie ont été faites après discussion et accord de l'oncologue. Aucun des patients n'a définitivement arrêté son traitement sans en parler à son médecin : Mr L. a beaucoup souffert des effets indésirables mais il a continué son traitement en espérant que ces effets se réduisent avec le temps. Cependant, cela n'a pas été le cas et comme il ne supportait plus les effets indésirables il a dit à son oncologue qu'il voulait changer de traitement et cela a été fait mais après accord de l'oncologue.

Donc dans l'ensemble tous les patients respectent bien la prise de leur traitement et ont une bonne observance sur l'heure de prise ainsi que le moment de prise pendant ou en dehors du repas.

b) Relation avec l'oncologue

Pour tous les patients, la relation avec leur médecin oncologue est primordiale. Ils ont tous dit que leur oncologue était très disponible pour répondre à leurs interrogations sur leur traitement au quotidien et que c'est à lui qu'ils s'adressent en premier lieu en cas d'apparition d'effet indésirable trop fort ou inhabituel.

En effet, tous les patients voient leur oncologue environ tous les trois mois pour voir comment évolue la maladie et ils font à ce moment-là le point sur la tolérance du traitement au quotidien.

c) Relation avec le pharmacien

Lors de ces entretiens, la participation à la prise en charge du patient de la part du pharmacien est peu ressortie. En effet, ils n'ont pas évoqué le rôle de leur pharmacien dans leur prise en charge avant que je leur demande.

Selon les patients, le pharmacien est là pour expliquer la prise du traitement et pour commander les différents traitements mais il n'est pas l'interlocuteur principal pour ces derniers.

Mr G. et Mr L. sont en très bons termes avec leur pharmacien qui leur a bien expliqué les effets indésirables pouvant apparaître avec leur traitement et qui est là pour répondre à leurs questions également. Concernant les autres patients, ils ont très peu fait référence à leur pharmacien.

Concernant la gestion des effets indésirables pouvant apparaître avec le traitement, les patients se tournent tout d'abord vers leur oncologue ou infirmière coordinatrice et peu vers le pharmacien mais ils savent que s'ils ont besoin ils peuvent également demander à leur pharmacien.

d) Information sur l'apparition des effets indésirables

Concernant les documents mis à disposition des patients ils n'ont pas tous eu un support écrit sur les effets indésirables pouvant apparaître. Sur les six patients, trois d'entre eux ont eu une fiche sur les effets indésirables pouvant apparaître avec le traitement. De plus, deux des patients n'ont pas eu de support écrit sur les effets indésirables pouvant apparaître et m'ont dit se référer à la notice du médicament pour savoir si ce qu'ils ressentaient était un effet dû au traitement ou non. Ils m'ont dit que les informations leur ont bien été données à l'oral ainsi que sur l'ordonnance et qu'ils peuvent contacter leur oncologue en cas de besoin.

Dans la plupart des cas, beaucoup d'informations sont données à l'oral par le médecin sur la prise en charge des effets et les patients ne se rappellent pas forcément ce qu'il faut faire, notamment au début du traitement. Ils se réfèrent alors aux médicaments prescrits sur l'ordonnance pour la prise en charge des effets indésirables, quand ceux-ci apparaissent, sans forcément savoir les prévenir en amont. Pour plusieurs d'entre eux ils appellent directement leur oncologue pour savoir si les effets sont normaux ou pour demander comment les faire diminuer.

2.3. Livret d'effets indésirables

2.3.1. Objectif

J'ai réalisé un questionnaire en rapport avec le livret d'effets indésirables avec pour objectif de pouvoir évaluer et d'avoir un retour sur cet outil. Les résultats sont à titre informatifs car je n'ai pu m'entretenir qu'avec six patients donc cela n'est pas représentatif de la population sous ces traitements.

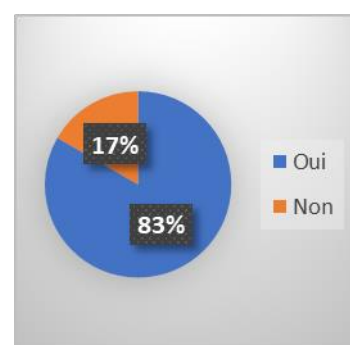
2.3.2. Méthodologie

A la suite du premier entretien avec les patients, j'ai fait parvenir le livret d'effets indésirables et un questionnaire aux patients afin d'avoir leur retour. Ce questionnaire comprend six questions, dont une question ouverte pour donner leur avis et faire des remarques si nécessaire, qui sont :

- Avez-vous reçu un livret similaire sur la prise en charge des effets indésirables ?
- Le livret vous semble-t-il clair et compréhensible dans sa présentation ?
- Cela vous-a-t-il apporté des informations que vous ne connaissiez pas ?
- L'utiliseriez-vous au quotidien ?
- Remarques et améliorations à proposer
- Auriez-vous été d'accord pour réaliser des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale chez votre pharmacien ?

2.3.3. Résultats

Q1) Avez-vous reçu un livret similaire sur la prise en charge des effets indésirables ?



Sur les 6 patient :

- 3 ont reçu un livret sur les effets indésirables pouvant être induits par le traitement
- 1 patient a reçu un ensemble de documents dont une partie concerne les effets indésirables
- 2 des patients n'ont rien eu sur les effets indésirables car les informations ont été données à l'oral et sur l'ordonnance

Q2) Le livret vous semble-t-il clair et compréhensible dans sa présentation ?



Pour tous les patients le livret est lisible et ne pose pas de problème de compréhension.

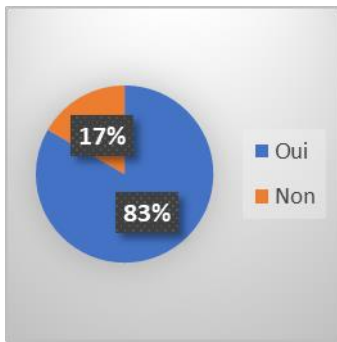
Q3) Cela vous-a-t-il apporté des informations que vous ne connaissiez pas ?



Les patients ont répondu comme si le livret leur avait été donné en début de chimiothérapie car aujourd'hui ils ont tous le traitement depuis au moins plusieurs mois et ils savent gérer les effets indésirables (qui, pour la majorité, ont beaucoup diminué à l'heure actuelle). Donc la moitié d'entre eux avaient bien retenu comment gérer les effets indésirables principaux et l'autre moitié ne connaissait pas forcément certains moyens de prévention de ces effets.

Par exemple, lors de l'initiation de son traitement Mr T. ne savait pas que le syndrome main-pied pouvait être prévenu et évité, il a donc été très touché par cet effet. Il a ensuite vu avec le médecin qui lui a dit d'utiliser du Dexeryl®, ce qui a permis de diminuer ce syndrome et il utilise actuellement des coussinets.

Q4) L'utiliserez-vous au quotidien ?



Pour cette question, ce qui est ressorti c'est que les patients peuvent utiliser le tableau de suivi des effets indésirables afin de les noter et de suivre leur évolution dans le temps. En effet, les patients ne notent pas quand les effets apparaissent et ce qu'ils font pour les faire diminuer. Ils contactent directement leur médecin si un effet est trop important cependant ils ne se rappellent pas toujours quel jour précisément les effets indésirables ont été les plus intenses. Donc ce tableau permet d'avoir un suivi chronologique qui peut être montré à l'équipe soignante si nécessaire.

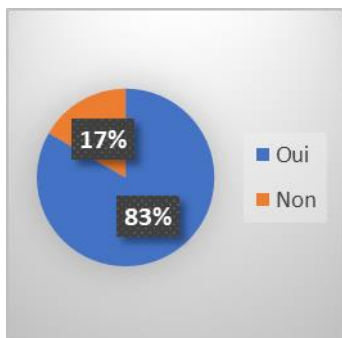
Pour la partie prévention et gestion des effets indésirables c'est utile surtout en début de traitement puis avec le temps les patients maîtrisent leur traitement et leurs effets indésirables donc ils en ont moins besoin.

Q5) Remarques et améliorations à proposer

Concernant les remarques, il ressort que les patients n'ayant pas eu de support écrit sur les effets indésirables de leur traitement trouvent utile ce livret. Cependant, il faudrait qu'il leur soit remis dès le début du traitement car après avec le temps ils savent gérer seuls les effets indésirables et n'ont plus besoin de support écrit.

De plus, le livret n'est pas exhaustif et ne reprend que les effets indésirables les plus classiques donc il pourrait être intéressant de le compléter avec d'autres effets indésirables pouvant survenir.

Q6) Auriez-vous été d'accord pour réaliser des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale chez votre pharmacien ?



Dans la majorité les patients sont d'accord pour réaliser les entretiens pharmaceutiques mais ils veulent que ce soit sur les points qu'ils n'ont pas assez abordés avec leur médecin ou sur ce qu'ils comprennent moins et non sur ce qu'ils connaissent déjà. C'est pourquoi, actuellement ces patients disent ne pas forcément avoir besoin de ces entretiens car ils sont habitués à leur traitement. Cependant si cela leur était proposé à l'initiation ils ne seraient pas contre (à l'exception d'un patient qui trouve avoir suffisamment de rendez-vous pour ne pas en rajouter d'autres).

2.4. Bilan

En conclusion, malgré le fait que les patients rencontrés soient peu nombreux et donc que ce ne soit pas une étude représentative, certains points principaux sont quand même ressortis chez presque tous les patients. Il faut également prendre en compte que deux patients ont arrêté leur traitement cité plus haut et qu'ils ont répondu à mes questions à posteriori, sur ce qu'ils se souvenaient de leur prise en charge et de leur vécu.

Tout d'abord, dans le discours des patients le pharmacien est peu présent malgré sa disponibilité et sa facilité d'accès. En effet, les patients sont en contact direct avec leur médecin ainsi que leurs infirmiers et lorsqu'ils ont des questionnements par rapport à leur traitement ils appellent leur médecin.

C'est pourquoi avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie, cela permet au pharmacien de participer de façon plus active à la prise en charge de la maladie du patient et à travailler en interprofessionnalité avec les autres professionnels de santé. Cela, afin de compléter la compréhension et l'autonomie du patient à domicile car ils ont tous dit qu'au début du traitement il y avait beaucoup de choses à assimiler et que ce n'était pas toujours

facile à retenir. Afin de gérer tout cet apport d'informations plusieurs des patients ont pu compter sur le soutien de leur conjointe pour les aider dans la gestion de la maladie. Par exemple, Mr Z. a eu des difficultés pour manger et n'avait plus l'envie de se nourrir et c'est sa conjointe qui le « poussait » à manger et qui faisait en sorte d'adapter son alimentation.

Concernant le livret, trois des patients (en ayant eu un similaire à l'hôpital) ne l'auraient pas forcément utilisé mais pour les autres ils l'ont trouvé utile si celui-ci est donné et expliqué dès le début du traitement. C'est pourquoi il est important de réaliser les premiers entretiens pharmaceutiques dans les mois qui suivent l'initiation du traitement anticancéreux. En effet, plusieurs patients ne savaient pas comment réagir face aux effets indésirables et se rapprochaient du médecin au fur et à mesure de l'apparition des effets pour savoir la conduite à tenir. De plus, deux des patients cherchaient directement des informations sur la notice du traitement mais cela ne leur a pas forcément donné une réponse simple et claire.

3. Comparaison avec les outils existants déjà

3.1. Présentation des fiches OMEDIT/SFPO

Depuis septembre 2020, différents outils ont été créés afin d'accompagner ces entretiens pharmaceutiques. Nous allons donc dans la suite comparer deux des outils existants avec le livret d'effets indésirables créé afin de savoir ce que cela peut apporter en plus lors de l'entretien pharmaceutique sur la prise en charge des effets indésirables.

J'ai sélectionné les fiches de l'OMEDIT et de la SFPO qui sont couramment utilisées. Ce sont des fiches nominatives par spécialité donc j'ai pris l'exemple du Votrient® mais elles sont toutes réalisées de la même manière pour les autres spécialités.

Les fiches de l'OMEDIT et de la SFPO font deux voire trois pages maximum et reprennent les informations importantes sur chaque médicament notamment avec la présentation du médicament (dont la photo de l'aspect du comprimé) et les effets indésirables éventuels. Nous allons donc comparer dans la suite ces fiches avec le livret d'effets indésirables.

3.2. Comparaison du livret avec les fiches OMEDIT/SFPO

Le tableau suivant reprend les grandes catégories du livret et des fiches afin de pouvoir les comparer :

	Livret	Fiche OMEDIT	Fiche SFPO
Forme et présentation	<p>Livret personnalisé à compléter par le patient avec ses coordonnées, son traitement, son médecin, etc.</p> <p>Livret qui reprend les effets indésirables de cinq traitements.</p>	Une fiche par spécialité	
Composition	<ul style="list-style-type: none"> • Identification patient et traitement • Sommaire • Effets indésirables • Tableau de suivi des effets indésirables • Remarques 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription/délivrance • Présentation/conserver • Mode d'emploi • Interactions médicamenteuses • Effets indésirables • Conseils 	<ul style="list-style-type: none"> • Description de la molécule • Prise du traitement • Posologie • Gestion du traitement • Précautions d'emploi/contraception/interactions • Effets indésirables
Présentation de la prise en charge des effets indésirables	<p>1 à 2 pages par effet indésirable</p> <p>Deux parties par effet indésirable avec une partie sur comment prévenir et une partie sur comment prendre en charge cet effet</p>	<p>Sous forme de tableaux sur une même page</p> <p>Tableaux en deux parties pour chaque EI :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prévention • Conduite à tenir 	<p>Les effets indésirables sont classés en plusieurs tableaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Classement des EI les plus fréquents et quand alerter médecin • Prévention des effets • Adaptation de l'alimentation

Concernant la présentation, le livret est personnalisable par le patient qui peut noter ses coordonnées et celles de son médecin ainsi que son traitement et la posologie. Comme le livret fait plusieurs pages il y a un sommaire pour que le patient puisse facilement trouver la page de l'effet indésirable qui le concerne. Les fiches sont plus courtes et les informations classées sous forme de tableaux.

Concernant la description des effets indésirables et leur prise en charge le livret reprend globalement les mêmes informations que les deux fiches. Chaque fiche correspond à un traitement avec les caractéristiques de ce traitement : délivrance, conservation, interactions, mode de prises, effets indésirables... Quant au livret il peut être personnalisé par le patient qui va remplir le début du livret avec ses informations personnelles et qui va donc pouvoir amener ce livret à ses rendez-vous. En effet, il y a le tableau de suivi d'apparition des effets indésirables qui peut permettre aux soignants de voir quels effets le patient a ressentis, à quels moments et quelles actions correctives ont été mises en place avec succès ou non.

Le livret ne reprend pas la description du traitement, le mode de prise et les interactions car tout ceci va être vu lors de l'initiation du traitement et lors du premier entretien pharmaceutique alors que le livret est destiné au 2^{ème} entretien pharmaceutique spécifique à la prise en charge des effets indésirables.

En conclusion, il y a dans le livret le tableau de suivi des effets que le patient peut compléter ainsi qu'une page de libre pour noter d'éventuelles remarques à dire aux rendez-vous avec le médecin alors que les fiches permettent juste d'avoir les informations mais elles ne peuvent pas être complétées par le patient. La fiche de l'OMEDIT a quand même une partie « Remarques » mais qui laisse très peu de place pour écrire les effets indésirables survenus entre les rendez-vous médicaux par exemple...

4. Mise en place à l'officine des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie

4.1. Mise en place à l'officine

4.1.1. Environnement des entretiens

a) Local adapté

Pour commencer, afin de mettre en place les entretiens pharmaceutiques à l'officine il faut avoir un espace de confidentialité adapté pour accueillir de façon isolée le patient. Dans l'idéal, le pharmacien doit avoir accès à un ordinateur avec un lecteur de carte vitale afin de pouvoir voir le DP et de pouvoir échanger directement avec le patient.

Cet espace va compter dans le bon déroulement des entretiens pharmaceutiques. En effet, il est important que le patient s'y sente bien et soit en confiance afin de pouvoir plus facilement libérer sa parole. Le pharmacien doit donc identifier si le patient a besoin de parler de certaines choses et l'orienter en cas de nécessité dans cet espace de confidentialité.^{[37], [38]}

b) Formations requises

Ces entretiens ne pourront être réalisés que par les pharmaciens titulaires et adjoints donc il faut que le planning de l'équipe soit organisé de façon à ce que le pharmacien réalisant l'entretien soit totalement disponible pour le patient et ne soit pas dérangé pour une autre activité. C'est pourquoi, il est bien de proposer aux patients de prendre rendez-vous à un moment approprié pour le bon déroulement de l'entretien.

Comme cela avait été dit précédemment, l'avenant n°21 précise que le pharmacien réalisant l'entretien doit être formé et avoir les connaissances actualisées sur le sujet de l'entretien pharmaceutique. Cependant, même s'il n'y a pas besoin d'avoir une validation de formation obligatoire il est important d'avoir les connaissances pharmaceutiques nécessaires sur le traitement concerné afin de pouvoir répondre au mieux aux besoins du patient. Dans le cadre de la formation continue plusieurs modules sont disponibles, partout en France, pour former et actualiser les connaissances des pharmaciens sur les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale.^{[37], [38]}

c) Durée à prévoir

De la même façon, pour la durée de l'entretien rien n'est défini dans la convention mais afin d'optimiser le déroulement de l'entretien il est bien qu'une durée soit prévue avec le patient. De cette façon, cela permet de ne pas perdre trop de temps pendant l'entretien pour être le plus productif possible : le patient sait combien de temps environ cela va prendre et cela va faciliter l'organisation du fonctionnement interne de l'officine.

Il faudra faire attention à ce que les entretiens ne soient pas trop longs car le patient pourra « décrocher » au bout d'un certain temps et cela ne sera pas productif. Il vaut mieux ne pas entrer dans trop de détails et que le patients intègre et retienne bien les informations nécessaires à sa prise en charge.

C'est pour cela qu'il est important d'avoir prévu le déroulement de la séance et d'avoir imprimé tous les documents nécessaires qui seront remis au patient à la fin de l'entretien.^{[37], [38]}

4.1.2. Communication autour des entretiens

a) Communication sur la mise en place des entretiens pharmaceutiques à l'officine

Une fois la décision prise de réaliser les entretiens pharmaceutiques au sein de l'officine et que le cadre de mise en place a été défini, il va falloir communiquer auprès des patients afin qu'ils sachent qu'ils peuvent avoir accès à ces entretiens lorsqu'ils sont sous certains traitements.

Pour cela, il est important de cibler et de repérer les patients sous chimiothérapie par voie orale afin de leur proposer de réaliser des entretiens pharmaceutiques. Cela peut être fait en initiation de traitement ou en cours de traitement.

De plus, il est également possible de faire savoir que des entretiens sont réalisés à l'officine en mettant une affiche dans l'officine par exemple. Il est aussi possible de mettre des brochures sur les comptoirs ou à certains endroits de la pharmacie afin que le patient se serve et prenne le temps de lire et comprendre la mise en place des entretiens de chimiothérapie. Ainsi le patient pourra en parler avec le pharmacien et être demandeur pour y participer selon les cas.

En parallèle de la communication sur la réalisation des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale à l'officine, le pharmacien joue un rôle de prévention et d'information auprès des patients notamment dans le dépistage des cancers. Certaines journées dans l'année peuvent être l'occasion de parler de ce sujet et de sensibiliser la

population. Le 4 février est la journée mondiale contre le cancer et à cette occasion le pharmacien peut communiquer sur ce sujet de façon plus spécifique auprès des personnes touchées de près ou de loin par le cancer.^[42]

b) Utilisation des réseaux

La communication à l'officine doit également passer par la digitalisation de l'information. Il est possible de mettre en avant cette nouvelle mission sur le site internet de l'officine en y expliquant le déroulement et l'objectif des entretiens. Il pourrait aussi être intéressant, si le site internet est mis à jour régulièrement et actif, de proposer de prendre rendez-vous en ligne en indiquant les différents créneaux disponibles aux patients.

De plus, la mise en place des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale peut être mise en avant aussi sur les réseaux sociaux comme sur la page Facebook de la pharmacie par exemple afin de toucher un plus large public.

c) Recrutement patient

Concernant le recrutement des patients, dans un premier temps il faut cibler les patients de l'officine déjà sous traitements anticancéreux qui font partie de la liste des traitements éligibles aux entretiens. Puis selon les cas leur proposer d'intégrer le processus d'entretiens.

Selon l'avenant 21 du 30 septembre 2020, les traitements anticancéreux éligibles aux entretiens pharmaceutiques sont les molécules des classes ATC L01 et L02 qui peuvent être prises par voie orale : comprimés, capsules molles et gélules. Cette liste est disponible sur le site de l'OMS et elle est mise à jour deux fois par an.

Il va être important de repérer rapidement les initiations de chimiothérapie par voie orale afin de réaliser les entretiens le plus tôt possible chez les patients qui débutent ces traitements. Dans l'idéal le second entretien aura lieu quelques mois après le premier, afin que le patient y adhère plus facilement et pour être le plus efficace possible dans la prise en charge des éventuels effets indésirables.

Lorsque le patient accepte de participer aux entretiens pharmaceutiques, une carte de rendez-vous pourra lui être remise. Sur cette carte sera noté la date et l'heure du rendez-vous mais

aussi en quoi consiste les entretiens pharmaceutiques. Il peut également être donné une liste des différents documents à apporter comme les analyses biologiques, les bilans d'hospitalisation par exemple, afin d'avoir une vision globale sur le suivi médical du patient.^[37],
[38], [41]

d) Déclaration des effets indésirables

Il est également important de rappeler au patient qu'il doit prévenir son médecin et son pharmacien lorsque des effets indésirables apparaissent. En effet, l'apparition d'effets indésirables a pour risque d'impacter la vie quotidienne du patient et de diminuer l'observance de ce dernier. C'est pourquoi il faut sensibiliser le patient sur la prise en charge des éventuels effets indésirables et l'orienter chez le médecin lorsque cela est nécessaire.

En effet, la chimiothérapie par voie orale fait partie des traitements qui induisent un nombre non négligeable d'effets indésirables et il est important que le patient soit prévenu de l'apparition des effets les plus courants selon son traitement afin de pouvoir les prévenir et les prendre en charge le plus tôt possible. Lors de l'initiation d'un traitement anticancéreux l'oncologue va expliquer les effets indésirables qui peuvent survenir et lui donner les informations nécessaires pour les prévenir cependant le patient ne retiendra pas forcément tout lors des rendez-vous médicaux. Ils auront alors accès à leur domicile à la notice du médicament sur laquelle sont notés les effets indésirables pouvant survenir mais cela ne permettra pas forcément de répondre à leurs questions. C'est pourquoi, le fait de remettre le livret d'effets indésirables au patient lors du premier entretien thématique va permettre de voir où en est le patient dans ce qu'il a retenu de la prise en charge de son traitement. Cela sera l'occasion de former le patient de façon concrète sur la survenue des effets indésirables et il aura un support qu'il pourra utiliser à domicile.

De plus, si des effets indésirables apparaissent il est nécessaire de faire une déclaration de pharmacovigilance au CRPV dont dépend l'officine géographiquement. Cette déclaration peut être faite par le pharmacien mais aussi par le patient lui-même qui peut se connecter sur le portail disponible en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.^[38]

4.1.3. Résumé des outils à disposition

Afin de faciliter et d'optimiser le déroulement des entretiens pharmaceutiques le pharmacien va pouvoir s'appuyer sur différents outils qui ont été présentés précédemment. Le tableau suivant reprend des exemples d'outils qui peuvent être utiles lors de l'entretien d'initialisation et du premier entretien thématique sur les effets indésirables et la vie quotidienne du patient.

Entretien d'initialisation	Entretien thématique
<ul style="list-style-type: none">- DP et DMP- Fiche d'analyse des traitements- Guide d'accompagnement AMELI (adapté selon le profil du patient)- Plan de prise- Fiches conseils à donner au patient (sur les interactions avec l'alimentation par exemple)- Fiche d'évaluation de la séance (acquis, en cours d'acquisition et non acquis)	<ul style="list-style-type: none">- Check-list- Fiche récapitulative des informations récoltées lors de l'entretien d'initialisation- Questionnaire du guide AMELI- Livret de prise en charge des effets indésirables- Fiche d'évaluation/auto-évaluation

5. Place du pharmacien dans le parcours de soins du patient cancéreux et interprofessionnalité

5.1. Rôles du pharmacien dans la prévention et l'accompagnement des patients atteints de cancers

5.1.1. Introduction

Le pharmacien a une place importante dans l'accompagnement des patients au quotidien et le développement des nouvelles missions comme les entretiens pharmaceutiques permet de valoriser cela. En effet, le pharmacien est un interlocuteur privilégié du fait de sa disponibilité et de sa proximité géographique notamment. Il va avoir de nombreux rôles allant de la prévention à l'accompagnement des patients et ainsi être un acteur important de l'éducation pour la santé.

5.1.2. Place du pharmacien dans l'accompagnement des patients

Le pharmacien a une place centrale dans l'accompagnement des patients et cela peut être expliqué par plusieurs raisons. En effet, avec plus de 22 000 pharmacies réparties en France il est facile de trouver une officine relativement proche du domicile des patients. De plus, les

officines sont ouvertes sur des horaires larges ce qui permet aux patients de trouver facilement un créneau pour aller à la pharmacie : il n'y a pas besoin de prendre rendez-vous donc le pharmacien sera le premier recours en cas de besoin.

Le pharmacien est un professionnel de santé à l'écoute des patients et de vraies relations de confiance peuvent s'établir du fait de sa connaissance des patients, de leur contexte familial, de leurs antécédents médicaux et médicamenteux par exemple. Les patients font aussi confiance aux pharmaciens du fait de leur formation et de leurs connaissances scientifiques.^{[40], [47]}

5.1.3. Travailler en interprofessionnalité

a) Introduction

Un autre aspect important de la bonne réalisation des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale est l'interprofessionnalité. En effet, les autres professionnels de santé doivent être au courant que le patient fait des entretiens pharmaceutiques concernant son traitement anticancéreux afin de l'accompagner de façon coordonnée. Chaque acteur dans le parcours de soin du patient va être complémentaire et c'est pourquoi il faut que tous les acteurs soient en contact afin d'adapter son action auprès du patient pour que la maladie soit prise en charge avec le plus d'efficacité possible.

b) Les acteurs

Lien ville-hôpital et infirmiers coordinateurs

Afin de faciliter le parcours de soins et la prise en charge du patient, le lien ville-hôpital est important. En effet, actuellement le pharmacien a accès au DP du patient mais n'a pas accès au protocole de soins/chimiothérapie dans lequel est le patient. Pour améliorer la prise en charge il faut que tous les professionnels de santé aient accès à toutes les informations permettant de faciliter le parcours de soin du patient et d'améliorer les délais de prise en charge.

Un des objectifs du plan cancer 3 est de développer ce lien ville-hôpital pour améliorer le parcours de soins du patient en faisant appel à des infirmiers coordinateurs. Ces infirmiers permettent de faire le lien entre les professionnels hospitaliers et les professionnels libéraux mais aussi avec le patient et son entourage.

Ce transfert d'informations a pour objectif d'être fait à plusieurs moments « critiques » de la prise en charge du patient :

- A la fin de l'hospitalisation du patient/initiation du traitement de chimiothérapie afin de mettre en place le relais de la prise en charge qui se fera à domicile
- Lors de nouvelles hospitalisations si nécessaires afin d'éviter le service des urgences.

Ce transfert d'informations va faciliter le suivi du patient. En effet, cela peut permettre au pharmacien de savoir qui contacter en cas de questions sur la prise en charge du patient (oncologues, infirmiers...) et d'avoir les éléments nécessaires pour pouvoir mener les entretiens pharmaceutiques de façon complémentaire à la prise en charge des autres professionnels. Dans l'autre sens, cela permet aux médecins traitant et spécialistes de savoir que le patient participe aux entretiens pharmaceutiques. Cette mise en relation va optimiser la prise en charge du patient car les différents acteurs pourront travailler de manière complémentaire.

Cependant, actuellement, les infirmiers coordinateurs ne sont pas systématiques donc pour certains patients le pharmacien va être prévenu en amont du nouveau traitement du patient et pourra en discuter avec l'infirmier mais ce n'est pas toujours le cas.^[64]

Les réseaux de soins

Les réseaux régionaux de cancérologie vont avoir pour objectifs d'accompagner les professionnels et les établissements autorisés afin de les coordonner dans leurs démarches afin d'améliorer la qualité et l'organisation en cancérologie.

Ces réseaux régionaux correspondent aux 3C qui sont des Centres de Coordination en Cancérologie. Ils ont pour objectifs de coordonner la prise en charge auprès des établissements autorisés afin de respecter le parcours de soins défini dans le Plan Cancer. La région Pays de la Loire compte en tout douze 3C.

En Pays de la Loire, le réseau de soin régional est l'ONCOPL qui va permettre de relier les différents acteurs du parcours de soins du patient cancéreux : professionnels hospitaliers et libéraux, institutions, personnes morales/physiques de statut public ou privé.

Ce réseau ne va pas prendre en charge les patients mais va être un support pour les professionnels de santé afin de coordonner et d'améliorer la prise en charge du patient.

Ce réseau va avoir différentes missions comme améliorer et coordonner la qualité et la sécurité des traitements avec, par exemple, la diffusion des bonnes pratiques de cancérologie, la validation des RCP ou encore l'amélioration des organisations pour soutenir les professionnels de santé à l'hôpital et en ville.

Une autre de ses missions va être d'améliorer la communication entre les différents acteurs du parcours de soins avec le développement du DCC.

Il va également être un support pour la recherche d'information sur tout ce qui concerne la prise en charge du patient cancéreux avec des journées d'informations sur certains thèmes par exemple. En effet, ils doivent permettre de former les professionnels mais aussi les patients et leurs proches sur le parcours de soins en cancérologie.^{[65], [66]}

Les associations de patients

Lors de sa prise en charge pour le cancer, le patient va être entouré par les professionnels de santé et ses proches. Cependant, cela n'est pas toujours suffisant du point de vue psychologique et c'est pourquoi il faut que le pharmacien sache aussi orienter le patient vers une association de patients.

Il est donc possible d'orienter le patient vers une association de patients s'il en ressent le besoin. Il en existe beaucoup dont certaines sont spécialisées pour un cancer en particulier donc il est important de connaître les associations les plus proches et les plus adaptées au patient.

Une des plus importantes est la Ligue contre le cancer qui est une association nationale composée de 103 comités départementaux. C'est pourquoi il est bien d'avoir les coordonnées du centre le plus proche afin de donner ce contact au patient qui fera par la suite le choix d'y faire appel ou non.

Il est aussi possible de commander des brochures informatives/préventives sur le cancer au sein de la Ligue afin de les distribuer et de les mettre à disposition à l'officine.^[67]

5.1.4. Outils de coordination entre professionnels pouvant être utilisés

a) Introduction

Pour aider à la mise en place de l'interprofessionnalité et du lien ville-hôpital dans le cas du parcours de soin du patient cancéreux, différents outils de coordination ont été créés et sont en cours de développement. Cependant, tous ne sont pas utilisés dans la pratique quotidienne officinale et le pharmacien fait face à certaines limites à leur utilisation.

b) PPS

Tout d'abord, le PPS ou Programme Personnalisé de Soins est un support pour le patient reprenant le déroulement du parcours de soin (calendrier des rendez-vous). Ce PPS contient notamment les numéros des contacts utiles et des fiches explicatives sur le traitement, les effets indésirables et la conduite à tenir liés au médicament. Lors des entretiens pharmaceutiques le pharmacien va pouvoir reprendre et compléter ces informations afin que le patient les assimile le mieux possible.

Il va être établi par le médecin oncologue et le patient, lors du début de la prise en charge, afin de voir ensemble la chronologie de ce qui attend le patient. Ce programme personnalisé est donc initié par l'oncologue et le patient mais il peut être complété par un autre professionnel de santé, dont le pharmacien, en cas de besoin. En effet, s'il y a un changement dans le traitement, des effets indésirables trop lourds ou autre, le pharmacien peut en parler avec le médecin afin de demander une modification de ce programme personnalisé de soins.

Concrètement, le médecin traitant va recevoir un compte-rendu de ce PPS mais pas le pharmacien d'officine. Dans l'idéal, il faudrait que le patient puisse nommer son « pharmacien référent » lors de la mise en place du PPS afin que ce dernier soit inclus dans le partage d'informations sur le traitement.

Grâce aux infirmiers coordinateurs, lors de l'initiation du traitement de ville, le pharmacien peut être contacté et prévenu de la mise en place du nouveau traitement et obtenir le contact de cet infirmier afin de pouvoir faire appel à lui en cas de besoin. De cette manière, cela permet au pharmacien de pouvoir se renseigner sur le traitement en amont grâce aux différentes bases de données sur les médicaments et de préparer la venue du patient afin de ne pas « découvrir » le traitement une fois le patient à l'officine. Il y a de plus en plus d'infirmiers coordinateurs ce qui permet actuellement d'améliorer le contact ville-hôpital.^[68]

c) PPAC

Le PPAC ou Programme Personnalisé de l'Après Cancer va prendre la suite du PPS afin de concrétiser la fin du traitement. Cela va permettre au patient de commencer la période post-traitement avec un support pour l'accompagner dans ses nouveaux besoins. De la même façon que le PPS, ce programme peut être modifié selon l'évolution des besoins d'accompagnement du patient. Ce programme est également mis en place avec la participation du patient et des professionnels hospitaliers.^[68]

d) RCP

Les RCP ou Réunions de Concertation Pluridisciplinaire sont comme l'indique leur nom des réunions où les différents professionnels de santé se concertent pour prendre les décisions de prise en charge du patient. C'est lors des RCP que les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale afin de déterminer quelle thérapeutique est la mieux adaptée par exemple. Les décisions prises seront ensuite données au patient et intégrées dans le Dossier Communiquant de Cancérologie afin que les autres professionnels de santé puissent y avoir accès.

Les RCP ne sont pas faites systématiquement, cela sera plutôt dans le cas de dossiers où il est nécessaire d'avoir plusieurs avis médicaux. En effet, les RCP doivent être réalisées avec trois médecins de spécialités différentes donc lors d'une prise en charge standard il n'y a pas besoin de RCP et le traitement va être initié directement par l'oncologue.

Dans ces RCP, le pharmacien hospitalier va participer en vérifiant la conformité des prescriptions, en alertant sur certains mésusages ou certaines toxicités possibles^{[68], [69]}

e) DCC

Le DCC ou Dossier Communiquant de Cancérologie est un dossier patient qui ressemble au DMP. En effet, il s'agit aussi d'un dossier partagé entre différents professionnels de santé pour améliorer la prise en charge du patient. Ce dossier est accessible à tous les professionnels de santé participant à la prise en charge du patient que ce soit un médecin, infirmier, pharmacien, attaché de recherche clinique, etc. Pour avoir accès au dossier il faut faire une demande (sur le site oncoPL pour la région Pays de la Loire) dans laquelle on stipule la profession.

Cela va permettre de coordonner la prise en charge du patient par tous les professionnels afin de gérer les RCP, s'échanger des documents ou encore compléter les PPS.

Ce DCC est donc très intéressant pour la profession officinale qui peut par ce biais avoir plus facilement accès aux documents et informations concernant le traitement du patient. En effet, pouvant être rempli par plusieurs professionnels cela permet un échange plus facile et complet d'informations.

Cependant, ce n'est pas encore utilisé systématiquement par les pharmaciens qui ne font pas tous la demande pour avoir accès à cette plateforme.^{[68], [69]}

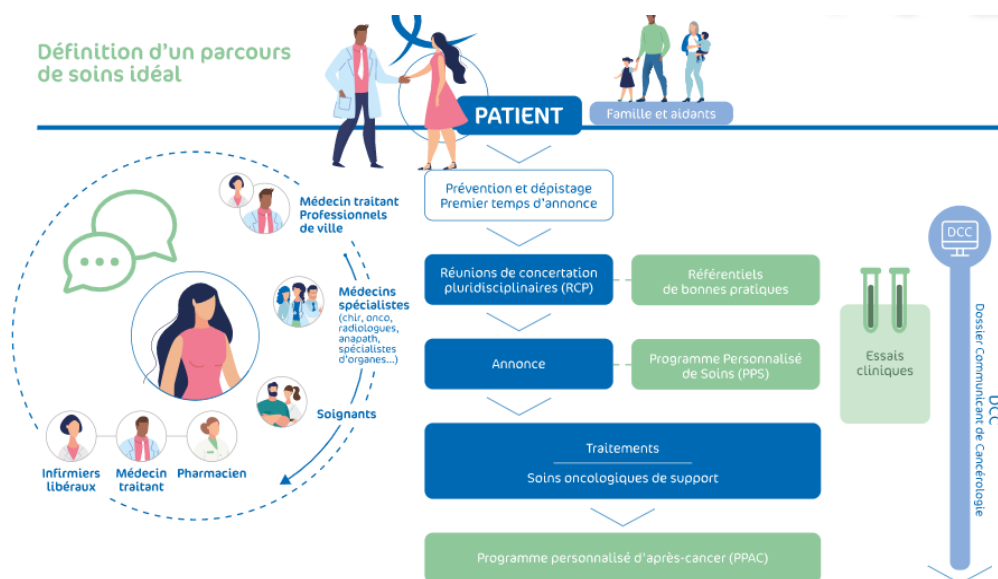


Figure 13 : Parcours de soins réalisé en interprofessionnalité^[70]

La figure 13 met en avant le parcours interprofessionnel « idéal ». Cependant, il persiste des limites dans la réalisation concrète. En effet, le pharmacien d'officine se trouve souvent en manque d'informations par rapport au parcours de soins hospitalier que suit le patient. Les infirmiers coordinateurs facilitent de plus en plus le dialogue avec l'hôpital et sont un contact utile pour le pharmacien. En dépit de ce PPS, le pharmacien n'a pas toujours accès à ce plan et n'est pas toujours prévenu avant l'arrivée du patient à l'officine de l'initiation d'un traitement anticancéreux. Concernant le DCC, il est important de développer son utilisation car cela permettra de plus facilement coordonner l'activité des différents professionnels de santé et de pouvoir avoir une action plus complémentaire dans le suivi du patient.

Conclusion

En conclusion, l'idée de ce travail était de réfléchir au développement des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale à l'officine et plus précisément au premier entretien thématique sur les effets indésirables induits par 5 molécules : le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib, le vandétanib et l'axitinib.

En réfléchissant à la création d'un outil complémentaire aux autres déjà existants, l'objectif est d'aider le patient dans la gestion des effets indésirables lorsqu'il se retrouve seul à son domicile.

Cela pourrait permettre d'avoir un support pour le pharmacien et le patient afin que ce dernier comprenne et maîtrise le mieux possible son traitement et l'impact sur sa vie quotidienne. En effet, il est toujours compliqué pour les patients de commencer ce type de traitement et de subir assez rapidement les effets indésirables.

De plus, le fait de tenir un calendrier d'apparition des effets indésirables, des actions correctives effectuées ainsi que leur effet va permettre au patient de montrer cela aux professionnels de santé afin d'optimiser le suivi du traitement.

Pour finir, les entretiens avec les patients mettent en avant le fait que le pharmacien peut faire encore plus pour accompagner les patients cancéreux dans leur quotidien. Et cela, notamment par le biais des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale qu'il faut continuer de développer.

Bibliographie

- [1] Institut National du Cancer, « **La chimiothérapie orale du cancer en 2014** » [en ligne], <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chimiotherapie-orale-du-cancer>, consulté le 16/09/2019.
- [2] Institut National du Cancer, « **Plan cancer 2014-2019** » [en ligne], <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>, consulté le 16/09/2019.
- [3] Berthozat C, Bouliou R, Charbonnel J-F, Dumont J, Vallet E, « **Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine** », Courbevoie : Le Moniteur des pharmacies, 2014.
- [4] Vignot S, Soria J-C, « **Thérapie moléculaires ciblées : de la biologie aux applications cliniques** », Paris : John Libbey eurotext ; 2008.
- [5] Zaibet S, Vauchier C, Khoudour N, Roulleaux Dugage M, Korb-Savoldelli V, Alexandre J et al, « **Enjeux et écueils des thérapies ciblées orales [...] des anti-tumoraux** », Bulletin du cancer, 2018 ; 105 ; 1102-1109.
- [6] Faure S, « **Thérapies ciblées anticancéreuses** », Actualités pharmaceutiques, mai 2015 ; 546 : 57-61.
- [7] Institut National du Cancer, « **Thérapies ciblées : modes d'action** » [en ligne], <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>, consulté le 16/09/2019.
- [8] Etienne-Selloum N, Faure S, « **Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique** », Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015 ; 395-408.
- [9] Pepper M-S, « **Angiogenèse et morphogénèse de l'arbre vasculaire : de la biologie cellulaire à la clinique** », Médecine/sciences, 2000 ; 16 ; 86-1378. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1593/MS_2000_12_1378.pdf?sequence=5, consulté le 06/10/2019.

- [10] Weber AJ, De Bandt M, « **Angiogenesis : general mechanisms and implications for rheumatoid arthritis** », Joint Bone Spine, 2000 ; 67 ; 572-588.
- [11] Tobelem G, « **Angiogenèse physiologique et tumorale** », J Chir, 2008 ; 145 ; 154-157.
- [12] Merlin J-L, « **Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie** », La Lettre du Pharmacologue, avril-mai-juin 2008 ; 22(2) ; 51-62.
- [13] Boutayeb S, Zakkouri FZ, Aitelhaj M, Mesmoudi M, Boutayeb W, Mrabti H et al, « **Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers** », Pathologie Biologie, 2012 ; 60 ; 229-233.
- [14] Felice G, Horvath AR, Kellie S, « **Tyrosine kinase activities and neoplastic transformation** », Biochem Soc Trans, 1990 ; 18 ; 281-302.
- [15] Drucker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S et al, « **Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells** », Nat Med, 1996 ; 2 ; 6-561.
- [16] An X, Tiwari A, Sun Y, Ding PR, Ashby C, Chen ZS, « **BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia : A review** », Leukemia Research, 2010 ; 34 ; 1255-1268.
- [17] Wikstrand CJ, Bigner DD, « **Prognostic applications of the epidermal growth factor receptor and its ligand, transforming growth factor-alpha** », Natl Cancer Inst, 1998 ; 90 ; 799-800.
- [18] Dassonville O, Bozec A, Fishel J-L, Milano G, « **EGFR targeting therapies: Monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors similarities and differences** », Oncology Hematology, 2007 ; 62 ; 53-61.

- [19] Sedlacek HH, « **Kinase inhibitors in cancer therapy a look ahead** », Drugs, 2000 ; 59 ; 76-435.
- [20] Zaman G, Vink P, Van Den Doelen A, Veeneman G, Theunissen JM, « **Tyrosine Kinase Activity of Purified Recombinant [...] of Receptor Tyrosine Kinase** », Biochemical Pharmacology, 1999 ; 57 ; 57-64.
- [21] Parikh AA, Ellis LM, « **The vascular endothelial growth factor family and its receptors** », Hematol Oncol Clin North AM, 2004 ; 18 ; 71-951.
- [22] Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, « **VEGF et survie des patients atteints d'un cancer pulmonaire** », Revue des maladies respiratoires, 2008 ; 19 ; 577-584.
- [23] Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ, « **Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors** », Cancer Treatment Reviews, 2009 ; 35 ; 692-706.
- [24] Hantraye B, Leroux A, Clere N, « **Les inhibiteurs de tyrosine kinase** », Actualités pharmaceutiques, décembre 2015 ; 551 ; 22-27.
- [25] Battu C, « **L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds** », Actualités pharmaceutiques, juin 2018 ; 577 ; 57-60.
- [26] U.S Department of Health and Human Services, « **Common Terminology Criteria for Adverse Events** », novembre 2017 ; 5 ; 145.
- [27] Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier Z, Scottée F, « **Gestion des effets secondaires des thérapies ciblée dans le cancer du rein : effets secondaire stomatologiques (mucites, épistaxis)** », Bulletin du Cancer, octobre 2011 ; 98 ; 117-126.
- [28] National Institute Cancer, « **Common Terminology Criteria for Adverse Events** », mai 2009 ; 4 ; 44.

[29] Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP, « **Effets secondaires cutanés de nouvelles molécules [...] récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF** », Annales de dermatologie, 2008 ; 1 ; 16-24.

[30] Camus G, Jandard V, Caffin AG, Bohand X, « **Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie** », Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2013 ; 5 ; 367-374.

[31] Multinational Association of Supportive Care in Cancer, « **Recommandations antiémétiques MASCC/ESMO2011** » [en ligne], disponible sur : https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_french_2011.pdf, consulté le 29/09/2019.

[32] Mauro MJ, Deininger MW, « **Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia** », Best Pract Res Clin Haematol, 2009 ; 22 ; 29-409.

[33] e-Vidal, « **Index des substances actives** », [en ligne], disponible sur : <https://evidal-vidal-fr.buadistant.univ-angers.fr/medicament/substanceActive-a.html>, consulté le 16/10/2019.

[34] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « **Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie** », Journal Officiel de la République Française du 6 mai 2012.

[35] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « **Arrêté du 14 décembre 2017 portant approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie** », Journal Officiel de la République Française du 16 décembre 2017.

[36] Ministère des affaires sociales et de la santé, « **Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 [...] assurance maladie** », Journal Officiel de la République Française du 28 juin 2016.

[37] Légifrance, « **Avis relatif à l'avenant n°21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie** », République Française, septembre 2020 ; texte n°104.

[38] Assurance Maladie, « **L'accompagnant pharmaceutique : un patient chronique mieux pris en charge** » [en ligne], disponible sur : <https://www.ameli.fr/maine-et-loire/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>, consulté le 26/12/2019.

[39] Blanc A, « **Les entretiens pharmaceutiques relancés** », Le Moniteur des Pharmacies, janvier 2016 ; 3111 ; 12.

[40] Cespharm, « **Rôle du pharmacien** » [en ligne], disponible sur : <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>, consulté le 26/12/2019.

[41] WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, « **Indice ATC/DDD 2021** » [en ligne], disponible sur : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, consulté le 11/02/2021.

[42] Cespharm, « **Les outils** » [en ligne], disponible sur : <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Agir-au-quotidien/Les-outils>, consulté le 26/12/2019.

[43] Pouzaud F, Blanc A, « **Chimiothérapie orale à l'officine : un accompagnement de haute voltige** », Le Moniteur des Pharmacies, novembre 2018 ; 3246 ; 14-17.

[44] Gouvernement, « **Le plan contre le cancer** » [en ligne], disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-le-cancer>, consulté le 11/02/2021.

[45] Le quotidien du pharmacien, « **Entretiens chimiothérapie orale : un accompagnement sur deux ans** » [en ligne], disponible sur : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/10/14/entretiens-chimiotherapie-orale-un-accompagnement-sur-deux-ans_280267, consulté le 30/12/2019.

[46] Ordre National des Pharmaciens, « **Anticancéreux oraux : les officines initient de nouveaux accompagnements pharmaceutiques** » [en ligne], disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Anticancereux-oraux-les-officines-initient-de-nouveaux-accompagnements-pharmaceutiques>, consulté le 11/02/2021.

[47] USPO, « **Accompagnement des patients sous anticancéreux oraux guide d'accompagnement et fiche de suivi patient** », USPO, octobre 2020.

[48] Alquier I, Dufay E, Grain A, Rioufol C, Roux C, « **La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie** », HAS, INCA, mars 2019 ; 14-22.

[49] Berthozat C, Boulieu R, Charbonnel J-F, Dumont J, Vallet E, « **Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine** », Courbevoie : Le Moniteur des pharmacies, 2014.

[50] Multinational Association of Supportive Care in Cancer, « **Recommandations antiémétiques MASCC/ESMO2011** » [en ligne], disponible sur : https://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_french_2011.pdf, consulté le 20/10/2020.

[51] Battu C, « **L'accompagnement nutritionnel d'un adulte présentant des nausées et des vomissements chimio-induits** », Actualités Pharmaceutiques, octobre 2014 ; 53 ; 53-56.

[52] Hantraye B, Leroux A, Clere N, « **Les inhibiteurs de tyrosine kinase** », Actualités pharmaceutiques, décembre 2015 ; 551 ; 22-27.

[53] Ravoire M, Barlési F, « **Prise en charge des effets indésirables des anti-angiogéniques et des TKI** », Revue des Maladies Respiratoires Actualités, septembre 2010 ; 2 ; 296-274.

[54] Battu C, « **L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds** », Actualités pharmaceutiques, juin 2018 ; 577 ; 57-60.

[55] U.S Department of Health and Human Services, « **Common Terminology Criteria for Adverse Events** », novembre 2017 ; 5 ; 145.

[56] Sibaud V, Garrido-Stowhas I, Cottura E, Chevreau C, « **Effets secondaires dermatologiques induits par les nouveaux inhibiteurs de l'angiogénèse** », Bulletin du Cancer, octobre 2011 ; 98 ; 1221-1229.

[57] Barete S, Chosidow O, « **Toxicité cutanée des thérapies ciblées** », La lettre du cancérologue, Février 2009 ; XVIII ; 96-103.

[58] Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP, « **Effets secondaires cutanés de nouvelles molécules [...] récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF** », Annales de dermatologie, 2008 ; 1 ; 16-24.

[59] Humbert P, « **Prévenir l'alopecie chimio-induite** », Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, mai 2009 ; Vol 136 ; 29-32.

[60] Battu C, « **Alopecie et traitements anticancéreux** », Actualités Pharmaceutiques, octobre 2018, Vol 57 ; 59-61.

[61] Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier Z, Scottée F, « **Gestion des effets secondaires des thérapies ciblée dans le cancer du rein : effets secondaire stomatologiques (mucites, épistaxis)** », Bulletin du Cancer, octobre 2011 ; 98 ; 117-126.

[62] OMEDIT Pays de la Loire, « **Pazopanib-Votrient®** » [en ligne], disponible sur : <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/pazopanib-votrient-fiche-medicaments-anticancereux-oraux-cancer/>, consulté le 21/11/2021.

[63] SFPO, « **Pazopanib-Votrient®** » [en ligne], disponible sur : <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/pazopanib-votrient/>, consulté le 21/11/2021.

[64] Institut National du Cancer, « **Expérimentation du parcours** » [en ligne], disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des->

[patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Experimentation-du-parcours#toc-l-articulation-ville-h-pital](#), consulté le 30/03/2021.

[65] ONCOPL, « **Rôle et missions d'ONCOPL** » [en ligne], disponible sur : <https://oncopl.fr/le-reseau/presentation/>, consulté le 31/03/2021.

[66] Institut National du Cancer, « **Missions des RRC** » [en ligne], disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Les-reseaux-regionaux-de-cancerologie/Missions-des-RRC>, consulté le 31/03/2021.

[67] La ligue contre le cancer, « **Qui sommes-nous** » [en ligne], disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/25989_face-au-cancer-est-plus-forts-ensemble, consulté le 31/03/2021.

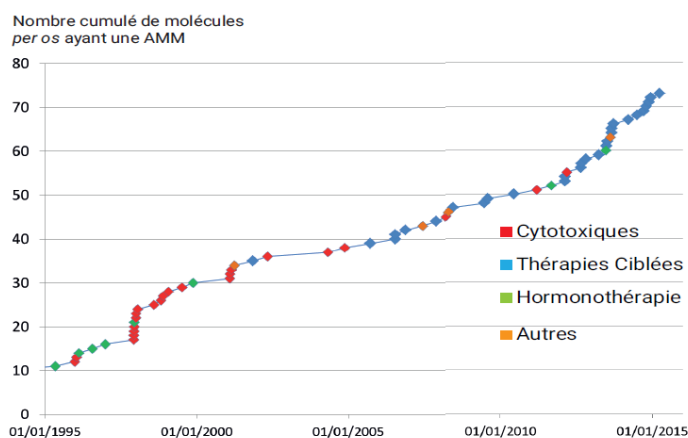
[68] Institut national du Cancer, « **Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient** » [en ligne], disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils>, consulté le 01/04/2021.

[69] ONCOPL, « **DCC** » [en ligne], disponible sur : <https://oncopl.fr/parcours-de-soins/dcc/>, consulté le 01/04/2021.

[70] ONCOPL, « **Schéma du parcours de soins** » [en ligne], disponible sur : <https://oncopl.fr/parcours-de-soins/schema-du-parcours-de-soins/>, consulté le 01/04/2021.

Annexes

Annexe 1 : Nombre de molécules anticancéreuses per os ayant reçues une AMM entre 1995 et 2015^[1]



Annexe 2 : Les trois grades du syndrome main-pied selon l'échelle CTCAE^[28]

Grades	Atteinte cutanée et impact sur la qualité de vie
1	Modifications légères de la peau ou dermite légère sans douleur
2	Modifications cutanées modérées (desquamation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec présence de douleurs interférant dans les activités de la vie quotidienne
3	Modifications cutanées sévères (exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleurs interférant avec toutes les activités de la vie quotidienne même les plus simples

Annexe 3 : Les différents grades de mucites selon la classification NCI-CTC^[27]

Grades	Signes cliniques	Signes fonctionnels
1	Erythèmes des muqueuses	Symptômes minimes et alimentation normale
2	Ulcérations isolées ou pseudomembranes	Symptomatique mais alimentation possible avec une diététique adaptée
3	Ulcérations confluentes, pseudomembranes, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter/s'hydrater de façon correcte
4	Nécrose ou hémorragie spontanée	Symptomatique avec mise en jeu du pronostic vital
5	Décès	-

Annexe 4 : Classification des monothérapie anticancéreuses per os selon leur risque émetisant (MASCC)^[31]

Hautement	Hexaméthylmelamine Procarbazine	
Moyennement	Cyclophosphamide Témozolomide	Vinorelbine Imatinib
Faiblement	Capecitabine Tégafur-Uracile Etoposide Sunitinib Fludarabine	Évérolimus Lapatinib Lénalidomide Thalidomide
Très faiblement	Chlorambucile Hydroxyurée Melphalan Méthotrexate	6-Thioguanine Gefitinib Sorafénib Erlotinib

Annexe 5 : Les différents grades de diarrhées selon la classification CTCAE^[28]

Grades	Signes cliniques
1	Augmentation du nombre de selles par jour (4 maximum) et augmentation légère de la production d'une stomie
2	Augmentation du nombre de selles par jour (entre 4 et 6) et augmentation de la production d'une stomie limitant les activités quotidiennes
3	Augmentation importante du nombre de selles par jour (7 ou plus) et augmentation importante de la production d'une stomie qui peut nécessiter une hospitalisation
4	Etat d'urgence qui va nécessiter une intervention et conséquences potentiellement vitales
5	Décès

Annexe 6 : Bulletin d'adhésion aux entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale à remettre au patient



Traitement par anticancéreux par voie orale
DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN
Bulletin d'adhésion
et de désignation du pharmacien



Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale.
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

☐ OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

☐ NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

Identification de l'adhérent :

• Nom et Prénom :
• Date de naissance :
• N° d'immatriculation :
• Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
• Adresse :

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

• Nom de la pharmacie :
• Adresse :
• N° d'identification Assurance Maladie :
• Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement :

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

☐ OUI

☐ NON

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.
L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien ☐ (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

Annexe 7 : Questionnaire de GIRERD [38]

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ?

A ☐ PA ☐ NA ☐

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)* :

• CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?

OUI ☐ NON ☐

• DEPUIS LA DERNIÈRE CONSULTATION AVEZ-VOUS ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENT ?

OUI ☐ NON ☐

• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT AVEC RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ?

OUI ☐ NON ☐

• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ?

OUI ☐ NON ☐

• VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QUE VOTRE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ?

OUI ☐ NON ☐

• PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE COMPRIMÉS À PRENDRE ?

OUI ☐ NON ☐

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S) ☐ =6

☐ 4 ou 5

☐ ≤ 3

LE PATIENT CONNAÎT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI ?

A ☐ PA ☐ NA ☐

LE PATIENT SAIT-IL QUOI FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

OUI ☐ NON ☐

SI OUI, LESQUELLES ?

Annexe 8 : Exemple de check-list à réaliser avant le premier entretien thématique

Entretien pharmaceutique de chimiothérapie par voie orale

Check-list préparation 1^{er} entretien thématique

Patient : M^r X **Date et heure de rendez-vous :**

☐ Analyse des traitements réalisée (cf entretien initial)

☐ Besoins d'accompagnement définis lors de l'entretien initial :

-

-

-

☐ Objectifs de la séance :

-

-

-

☐ Outils à utiliser pendant la séance :

- Questionnaire AMELI
- Carnet d'effets indésirables à remettre au patient à la fin de la séance

☐ Plan de déroulement de l'entretien (partie sur l'impact du traitement sur la vie quotidienne, partie sur la gestion des effets indésirables et temps estimés correspondants)

Réflexion sur la mise en place d'un outil pour la prise en charge des effets indésirables lors des entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale : cas particuliers des inhibiteurs des tyrosine-kinase anti-angiogéniques

RÉSUMÉ

Les entretiens pharmaceutiques de chimiothérapie par voie orale font partie des nouvelles missions du pharmacien d'officine depuis septembre 2020 et de plus en plus de patients bénéficient de ces traitements à domicile. Dans ce travail nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux ITK anti-angiogéniques et aux effets indésirables qui peuvent impacter la bonne observance des patients.

Les entretiens pharmaceutiques sont décomposés en plusieurs séances dont une spécifique aux effets indésirables. C'est dans le cadre de cette séance que ce travail a pour but de créer un outil pouvant servir de support au pharmacien puis au patient. Afin d'avoir un retour sur cet outil, des patients ont accepté de parler de leur traitement et de donner leur avis sur le livret d'effets indésirables créé.

En effet, avec ces traitements en ambulatoire, les patients se retrouvent seuls chez eux et doivent être le plus autonome possible dans la gestion des effets indésirables afin d'avoir la meilleure observance possible. Le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans l'accompagnement de ces patients, c'est pourquoi ce travail permet de réfléchir aux moyens à mettre en place pour renforcer le rôle du pharmacien dans le parcours de soins des patients cancéreux.

Mots-clés : Entretiens pharmaceutiques, chimiothérapie par voie orale, pharmacien d'officine, observance, effets indésirables

Reflection on the implementation of a tool for the management of side effects during pharmaceutical interviews of oral chemotherapy: special cases of inhibitors of tyrosine-kinase anti-angiogenic

ABSTRACT

Oral chemotherapy pharmaceutical interviews have been part of the new missions of the dispensing pharmacist since september 2020 and more and more patients are benefiting from these treatments at home. In this work we focused on anti-angiogenic TKI and side effects that can affect the good adherence of patients.

Pharmaceutical interviews are divided into several sessions, one of which is specific to side effects. It is in the context of this session that this work aims to create a tool that can be used to support the pharmacist and the patient. In order to get feedback on this tool, some patients agreed to talk about their treatment and to give their opinions on the created side effects booklet.

Indeed, with these outpatient treatments, patients are left alone at home and must be as autonomous as possible in the management of side effects in order to have the best possible compliance. The pharmacist therefore has an important role to play in supporting these patients, which is why this work allows us to think about the means to be put in place to strengthen the role of the pharmacist in the care of cancer patients.

Keywords : Pharmaceutical interviews, oral chemotherapy, dispensing pharmacist, compliance, side effects