

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2020

N° 48

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
Spécialité Pharmacie Hospitalière, Pratique et Recherche
TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

CORVAISIER Mathieu

Né le 10 novembre 1991 à Saumur

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05 octobre 2020

MISE EN PLACE DE CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES EN
ONCOHEMATOLOGIE AU CHU D'ANGERS ET RESULTATS PRELIMINAIRES DE
L'EVALUATION DE LEURS IMPACTS

JURY

- Président : **Monsieur le Professeur Daniel ANTIER**
Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Tours, CHU de Tours
- Directrice : **Madame le Docteur Laurence SPIESSER-ROBELET**
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie d'Angers, CHU d'Angers
- Membres : **Madame le Professeur Mathilde HUNAULT**
Hématologue, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Faculté de Médecine d'Angers, CHU d'Angers
- Monsieur le Professeur Olivier DUVAL**
Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie d'Angers, CHU d'Angers
- Madame le Docteur Sandy VRIGNAUD**
Pharmacien, Praticien Hospitalier
CHU d'Angers

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 05/10/2020

L'étudiant

M CORVAISIER Mathieu

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Remerciements

A **Monsieur le Professeur Daniel ANTIER**, Pharmacien, Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Tours et Praticien Hospitalier au CHU de Tours, de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté la présidence de jury de cette thèse.

A **Madame le Docteur Laurence SPIESSER-ROBELET**, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités à la faculté de Pharmacie d'Angers et Praticien Hospitalier au CHU d'Angers, de m'avoir accordé ta confiance et de me permettre de travailler à tes côtés pour les idéaux que nous partageons depuis quelques années maintenant. Merci pour ton abnégation, ta persévérance et ta bienveillance. De nouvelles aventures nous attendent désormais !

A **Madame le Professeur Mathilde HUNAUT**, Hématologue, Professeur des Universités à la faculté de Médecine d'Angers et Praticien Hospitalier au CHU d'Angers, de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de votre service et de vous être rendue disponible durant l'élaboration de ce projet. Je tiens de plus à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A **Monsieur le Professeur Olivier DUVAL**, Pharmacien, Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie d'Angers et Praticien Hospitalier au CHU d'Angers, d'avoir accepté de travailler ensemble et de poursuivre ce projet au sein du service. Je vous remercie également de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

A **Madame le Docteur Sandy VRIGNAUD**, Pharmacien, Praticien Hospitalier au CHU d'Angers, d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour tes conseils avisés !

A **Monsieur le Docteur Frédéric MOAL**, Pharmacien, Praticien Hospitalier au CHU d'Angers, d'avoir cru en moi toutes ces années et de m'avoir permis d'arriver là où je suis maintenant. Je tiens également à remercier le Professeur Frédéric LAGARCE pour ses conseils et la confiance accordée.

A **tous les pharmaciens hospitaliers qui m'ont encadré au cours de mon internat**, formé, transmis connaissances, savoir-faire et savoir-être et avec qui j'ai toujours passé de très bons moments. A Marion, Laurence, Mélina, Frédéric, Isabelle, Anne, Luc, Céline, Nadège, Martine, Valérie, Astrid, Françoise, Aline et Jean-François. Je tiens particulièrement à remercier Véronique pour sa gentillesse et sa bienveillance à mon égard depuis le début de mon internat.

A **mes co-internes**, pour ces rencontres, ces bons moments passés ensemble, même si cela n'a des fois duré qu'un semestre. Ecrire ces mots me fait repenser à beaucoup d'entre vous, nostalgie !

A **mes camarades de Master**, pour ces bons moments passés malgré les difficultés. Laplacien !

A **mes ami(e)s**, de votre présence, pour tous ces bons moments partagés ensemble et qu'il nous reste encore à vivre !

A **mes grands-parents**, de m'avoir transmis les valeurs du travail, de la rigueur et du respect, tout en étant bienveillants et attentionnés.

A **Marie et Serge**, pour leur accueil à mes tout débuts qui m'a permis de ne penser qu'au travail et ainsi d'éviter de m'égarer. Merci pour tout !

A **ma belle-famille**, de votre affection, vos encouragements et votre présence. La frontière qui peut exister entre belle-famille et famille n'existe visiblement plus après toutes ces années.

A **mes frères**, pour tous ces moments de complicité, de partage et de bons moments passés ensemble depuis notre enfance jusqu'à encore maintenant.

A **mes parents**, de m'avoir transmis vos valeurs. Merci pour votre soutien et vos encouragements impérissables. Merci pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour moi, pour nous.

A **Marine**, de m'avoir supporté et accompagné depuis le début. Sans toi, il est certain que rien ne serait pareil, tout serait plus terne. Merci pour absolument tout.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	9
Liste des annexes.....	10
Glossaire.....	11

INTRODUCTION 12

1. REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE 13

1.1. Généralités sur la Leucémie lymphoïde chronique, la macroglobulinémie de Waldenström et le lymphome à cellules du manteau 13

1.1.1. La leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) 13

1.1.1.1. Epidémiologie 13

1.1.1.2. Physiopathologie et diagnostic 13

1.1.1.3. Stratégie thérapeutique 14

1.1.2. La Macroglobulinémie de Waldenström (MW)..... 16

1.1.2.1. Epidémiologie 16

1.1.2.2. Physiopathologie et diagnostic 16

1.1.2.3. Stratégie thérapeutique 17

1.1.3. Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM)..... 17

1.1.3.1. Epidémiologie 17

1.1.3.2. Physiopathologie et diagnostic 18

1.1.3.3. Stratégie thérapeutique 19

1.2. Les Thérapies Anticancéreuses Orales (TAO) 20

1.2.1. Généralités..... 20

1.2.1.1. L'essor des TAO 20

1.2.1.2. Les avantages et les difficultés de cet essor..... 21

1.2.2. Les TAO ciblées 22

1.2.2.1. ibrutinib (Imbruvica®)..... 22

1.2.2.2. idelalisib (Zydelig®) 25

1.2.2.3. venetoclax (Venclyxto®) 27

1.2.3. L'adhésion thérapeutique aux TAO ciblées 29

1.2.3.1. Définition de l'adhésion thérapeutique 29

1.2.3.2. L'adhésion thérapeutique aux TAO ciblées..... 31

1.3. Les consultations pharmaceutiques (CP) 32

1.3.1. Définition 32

1.3.2. Les CP en oncologie en France 32

1.3.3. Etudes développées portant sur les CP en Oncologie..... 33

1.3.4. La Pharmacie Clinique au CHU d'Angers 33

2. MISE EN PLACE DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES 34

2.1. Méthode utilisée pour l'élaboration des consultations 34

2.1.1. Définition du périmètre des consultations..... 34

2.1.2.	Intégration dans le parcours de soins du patient.....	35
2.1.3.	Définition de l'organisation des consultations.....	35
2.1.4.	Mise en place des éléments supports de l'activité	36
2.1.5.	Validation avec les équipes pharmaceutiques et médicales.....	36
2.2.	Les consultations pharmaceutiques développées.....	36
2.2.1.	Le dispositif des consultations pharmaceutique mis en place	36
2.2.1.1.	Décision de mise sous TAO.....	37
2.2.1.2.	Organisation de la consultation entre médecin et pharmacien	38
2.2.1.3.	Préparation de la consultation	38
2.2.1.4.	Déroulement de la consultation pharmaceutique initiale	39
2.2.1.5.	Déroulement de la consultation pharmaceutique de suivi.....	39
2.2.1.6.	Transmissions du compte-rendu de la consultation pharmaceutique aux professionnels de santé	40
2.2.1.7.	Les indicateurs de suivi mis en place.....	41
2.2.2.	Indicateurs collectés depuis la mise en place des consultations	41
2.2.2.1.	Indicateurs généraux.....	41
2.2.2.2.	Indicateurs pharmacothérapeutiques.....	43
2.2.2.3.	Indicateurs de satisfaction	45
2.3.	Discussion à propos des consultations pharmaceutiques développées	53
2.3.1.	Une nouvelle activité de Pharmacie Clinique au sein du CHU	53
2.3.2.	Une population ciblée particulière	53
2.3.3.	Les points-clé développés.....	53
2.3.4.	Le développement du lien ville-hôpital.....	55
2.3.5.	Des indicateurs d'activité encourageants	55
2.3.6.	Les limites observées.....	58
2.3.7.	Les perspectives envisageables	59
3.	EVALUATION DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES	61
3.1.	Objectifs de la recherche	61
3.1.1.	Objectif principal	61
3.1.2.	Objectifs secondaires.....	61
3.2.	Matériels et méthodes.....	61
3.2.1.	Schéma de la recherche.....	61
3.2.2.	Critères d'évaluation de la recherche	62
3.2.2.1.	Critère d'évaluation principal	62
3.2.2.2.	Critères d'évaluation secondaires	62
3.2.3.	Patients inclus dans l'étude	62
3.2.3.1.	Critères d'inclusion dans l'étude	62
3.2.3.2.	Critères de non-inclusion dans l'étude.....	62
3.2.4.	Prise en charge des patients inclus dans l'étude.....	62
3.2.4.1.	Prise en charge des patients durant la période contrôle	62
3.2.4.2.	Prise en charge des patients durant la période expérimentale	62
3.2.5.	Données recueillies dans le cadre de l'étude	63
3.2.6.	Durée de suivi des patients inclus dans l'étude	64

3.2.7. Statistiques	64
3.2.7.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	64
3.2.7.2. Plan d'analyse statistique	65
3.3. Résultats préliminaires	66
3.3.1. Descriptifs de la population à l'étude.....	66
3.3.2. Impact des CP sur les arrêts de traitement	70
3.3.3. Impact des CP sur les effets indésirables	73
3.4. Discussion.....	78
3.4.1. Des résultats encore précoces.....	78
3.4.1.1. Résultats sur les arrêts et interruptions temporaires de la TAO	78
3.4.1.2. Résultats sur les EI	79
3.4.2. A propos de la méthode d'évaluation développée	80
3.4.2.1. Justification du choix des objectifs et critères de jugement	80
3.4.2.2. Justification du choix du design.....	80
3.4.2.3. Les limites observées.....	81
CONCLUSION	82
Bibliographie	83
Annexes	90

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de Santé
ATB	Antibiotique
BCR	<i>B Cells Réceptor</i>
BTK	<i>Bruton Tyrosine Kinase</i>
BMO	Bilan Médicamenteux Optimisé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CP	Consultation Pharmaceutique
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CycloP	Cyclophosphamide
DHAX	Protocole Dexamethasone, cytarabine, oxaloplatine
DPI	Dossier Patient Informatisé
e-CRF	Cahier d'Observation Electronique
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EI	Effet Indésirable
ESAP	Protocole Etoposide, cisplatine, solumédrol, cytarabine
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour
HTA	Hypertension Artérielle
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IDM	Infarctus Du Myocarde
IgHV	<i>Immunoglobulin Heavy chain</i>
IgM	Immunoglobuline de type M
IM	Interaction Médicamenteuse
IV	Intraveineux
LCM	Lymphome à Cellules du Manteau
LDH	Lactate DesHydrogénase
LF	Lymphome Folliculaire
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LNH	Lymphome Non-Hodgkinien
LSZM	Lymphome Splénique de la Zone Marginale
MAC	Médecine Alternative et Complémentaire
MALT	<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissues</i>
MI	Membre Inférieur
MIPI	<i>Mantle cell lymphoma International Prognostic Index</i>
MW	Macroglobulinémie de Waldenström
OMEDIT	Observatoire des Médicamenteux, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Larynx
PPT	Problème Pharmaco-Thérapeutique
PPS	Programme Personnalisé de Soins
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
R-CAP	Protocole Rituximab, Cyclophosphamide, doxorubicine, Prednisone
RCD	Protocole Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethasone
RFC	Protocole Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide
R-CHOP	Protocole Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Prednisone
R-DHAP	Protocole Rituximab + Cisplatine + Cytosine-arabinosine + Dexamethasone
R-HAD	Protocole Rituximab, Cytarabine, Dexamethasone
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
Ri-BVD	Protocole Rituximab, Bendamustine, Bortezomib, Dexamethasone
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO	Société Française de Pharmacie Oncologique
SLT	Syndrome de Lyse Tumorale
TAO	Thérapie Anticancéreuse Orale
URC	Unité de Reconstitution des Cytostatiques
VAD	Protocole Vincristine, Doxorubicine, Dexamethasone
VAS	Voies Aériennes Supérieures
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC en 2019	15
Figure 2 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la MW en 2019	17
Figure 3 : Evolution des remboursements des médicaments de chimiothérapie délivrés en officine, par catégorie d'anticancéreux, depuis 2012	20
Figure 4 : Schéma de la cascade intracellulaire de la BTK	22
Figure 5 : illustration du mécanisme d'action de l'idelalisib	25
Figure 6 : illustration du mécanisme d'action du venetoclax	27
Figure 7 : Diagramme du procédé de selection des articles concernant l'adhésion thérapeutique aux TAO	31
Figure 8 : Organisation des CP du CHU d'Angers	37
Figure 9 : Répartition des CP initiales et de suivi depuis leur mise en place	42
Figure 10 : Résultats du questionnaire de satisfaction (patients) suite à la CP initiale	45
Figure 11 : Résultats du questionnaire de satisfaction (patients) suite aux CP de suivi	46
Figure 12 : Résultats du questionnaire de satisfaction (hématologues) concernant l'organisation des CP	47
Figure 13 : Résultats du questionnaire de satisfaction (hématologues) concernant les éléments composant le compte-rendu envoyé à la suite de la CP	48
Figure 14 : Résultats du questionnaire de satisfaction (hématologues) concernant les éléments abordés durant les CP	49
Figure 15 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant la prise en charge des patients sous TAO en officine	50
Figure 16 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant la prise en charge des patients sous TAO en officine	51
Figure 17 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant les moyens de communication entre la ville et l'hôpital	51
Figure 18 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant les le contenu du compte-rendu	52
Figure 19 : Représentation de la compétence professionnelle selon H.Boudreault	54
Figure 20 : Schéma de la recherche	61
Figure 21 : Représentation des probabilités de survie sans arrêt ou interruption temporaire de traitement selon Kaplan-Meier	70
Figure 22 : Représentation des probabilités de survie sans survenue d'un effet indésirable de grade 3 ou plus selon Kaplan-Meier	74
Figure 23 : Représentation des probabilités de survie sans survenue d'un effet indésirable tous grades confondus selon Kaplan-Meier	74

Liste des tableaux

Tableau I : Score de Matutes de diagnostic immunophénotypique de la LLC.....	14
Tableau II : Classification de Binet de pronostic de la LLC	14
Tableau III : Immunophénotypage des différents lymphomes à petites cellules	18
Tableau IV : Critères de l'index MIPI simplifié	19
Tableau V : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la LCM en 2019	19
Tableau VI : principaux avantages et inconvénients de la voie orale par rapport à la voie IV	21
Tableau VII : Récapitulatif des diminutions de dose en cas d'effets indésirables de l'ibrutinib	23
Tableau VIII : tableau des effets indésirables de l'ibrutinib et leur fréquence	23
Tableau IX : Principaux effets indésirables de l'idelalisib et leur fréquence	26
Tableau X : Schéma de titration de dose du venetoclax	28
Tableau XI : Modification de la dose de venetoclax en cas de SLT ou d'autres toxicités	28
Tableau XII : tableau des effets indésirables du venetoclax et leur fréquence	29
Tableau XIII : Taux d'observance moyen calculé à travers différentes études	30
Tableau XIV : indicateurs de suivi collectés lors de l'activité.....	41
Tableau XV : Répartition des CP selon le pharmacien	42
Tableau XVI : Temps moyens pris par le pharmacien pour la réalisation du processus.....	42
Tableau XVII : délais entre les différentes consultations composant le processus	43
Tableau XVIII : Nombre de médicaments et autres produits consommés par les patients	43
Tableau XIX : Résultats quantitatifs des problèmes pharmacothérapeutiques détectés	44
Tableau XX : Résultats quantitatifs des différents scores recueillis durant les CP	44
Tableau XXI : Taux de réponse aux questionnaires de satisfaction (patients)	45
Tableau XXII : Liste des commentaires laissés par les hématologues	49
Tableau XXIII : Liste des commentaires laissés par les pharmaciens d'officine	52
Tableau XXIV : ensemble des données comparatives recueillies	63
Tableau XXV : Comparaisons des données socio-démographiques entre les deux cohortes	66
Tableau XXVI : Comparaisons des données cliniques entre les deux cohortes.....	67
Tableau XXVII : Comparaisons des données biologiques entre les deux cohortes	69
Tableau XXVIII : Comparaisons des données pharmacothérapeutiques entre les deux cohortes.....	69
Tableau XXIX : Comparaisons entre les deux cohortes du nombre de patients ayant suspendu ou arrêté leur TAO au cours des 3 premiers mois.....	70
Tableau XXX : Comparaisons entre les deux cohortes des motifs d'arrêt ou de suspension temporaire de la TAO durant les 3 premiers mois	71
Tableau XXXI : Résultats descriptifs préliminaires des arrêts et interruptions temporaires de TAO dans les deux cohortes au moment du recueil de données	72
Tableau XXXII : Résultats descriptifs préliminaires des raisons d'arrêts et interruptions temporaires de TAO dans les deux cohortes au moment du recueil de données.....	72
Tableau XXXIII - Comparaisons entre les cohortes du nombre de patients ayant subi un effet indésirable de grade 3 et plus ou tous grades confondus sur les 3 premiers mois	73
Tableau XXXIV : Comparaisons entre les cohortes des types d'effet indésirable tous grades confondus rencontrés durant les 3 premiers mois	75
Tableau XXXV : Résultats descriptifs préliminaires du nombre de patient ayant présenté un EI de grade ≥ 3 ou tous grades confondus dans les deux cohortes au moment du recueil de données.....	76
Tableau XXXVI : Résultats descriptifs préliminaires des EI rencontrés dans les deux cohortes au moment du recueil de données	77

Liste des annexes

Annexe 1 : Principaux inhibiteurs et inducteurs des cytochromes P450 [123]	90
Annexe 2 : Tableau de revue de la littérature	91
Annexe 3 : Courrier envoyé au patient en amont de la CP.....	94
Annexe 4 : Trame d’entretien pour la CP initiale.....	95
Annexe 5 : Carnet de suivi remis au patient (ibrutinib)	98
Annexe 6 : Questionnaire d’évaluation des connaissances (ibrutinib) et pondération du score.....	103
Annexe 7 : fiche de recueil des EI collectés durant la CP de suivi.....	104
Annexe 8 : Compte-rendu de la CP à destination de l’hématologue et du médecin traitant	107
Annexe 9 : Compte-rendu de la CP à destination du pharmacien d’officine.....	109
Annexe 10 : Questionnaire de satisfaction suite à la CP initiale.....	109
Annexe 11 : Questionnaire de satisfaction suite à une ou plusieurs CP de suivi.....	111

Glossaire

Analyse Pharmaceutique : « L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ou l'analyse pharmaceutique liée à une demande de médicament à prescription médicale facultative fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses » [1].

Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO) : « Le bilan médicamenteux n'est ni une prescription, ni une ordonnance. Il établit la liste habituelle exhaustive et complète des médicaments pris ou à prendre par le patient, qu'ils soient prescrits par le médecin traitant ou le spécialiste, ou qu'ils soient pris en automédication » [2].

Conciliation Médicamenteuse : « La conciliation des traitements médicamenteux est une démarche de prévention et d'interception des erreurs médicamenteuses qui repose sur la transmission et le partage des informations complètes et exactes des traitements du patient entre les professionnels de santé à tous les points de transition » [2].

Consultation Pharmaceutique (CP) : « La CP s'inscrit dans une prise en charge multidisciplinaire ville/hôpital du patient et a pour objectifs :

- d'évaluer les connaissances du patient et/ou l'aidant (modalités de prise, effets indésirables, ...) et son adhésion à sa prise en charge,
- de s'assurer que les modalités de prise ont été bien comprises,
- de donner au patient les moyens d'identifier, prévenir et limiter les effets indésirables (EI) et de connaître la conduite à tenir en cas d'EI grave,
- de réaliser une analyse pharmaceutique du traitement médicamenteux (intégrant médicaments de phytothérapie, compléments alimentaires, médecine alternative et complémentaire (MAC),
- de participer à l'évaluation et à l'amélioration de l'observance globale » [3].

Education Thérapeutique du Patient (ETP) : « Processus défini d'accompagnement du patient dans la gestion de leur vie avec leur maladie chronique, pluridisciplinaire et mené sous la forme de programmes nécessitant une autorisation préalable de l'Agence Régionale de Santé (ARS) » [4].

Intervention Pharmaceutique (IP) : « Intervention du pharmacien dont l'objet est la résolution des problèmes détectés, liés à la thérapeutique » [2].

Pharmacie Clinique : « La Pharmacie Clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de Pharmacie Clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » [5].

Problème Pharmaco-Thérapeutique (PPT) : Se dit des « éléments identifiés par le pharmacien lors de l'analyse pharmaceutique et pouvant mettre en jeu l'efficacité ou la sécurité du traitement » [1].

INTRODUCTION

Le cancer est la première cause de décès en France depuis plusieurs années et représentait 29,0% des décès toutes causes confondues en 2016 [6]. En France entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers, toutes localisations confondues, a augmenté de manière importante (+ 65,0% chez l'homme et + 93,0% chez la femme), pour atteindre en 2018 un nombre estimé à 382 000 [7]. Le nombre de décès était quant à lui estimé à 157 400 en 2018. Ces éléments ont concourus à ce que le cancer devienne une priorité nationale de santé publique [7].

Les hémopathies malignes représentent 12,0% des nouveaux cas de cancer en France avec un nombre estimé à 45 000 en 2016 [7]. Cinq maladies représentaient 53,0% de la totalité des nouveaux cas d'hémopathies malignes en 2018. Ces pathologies sont : le myélome multiple (5 442 nouveaux cas), le lymphome diffus à grandes cellules B (5 071), les syndromes myélodysplasiques (4 735), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (4 674) et les leucémies aigues myéloïdes (3 428) [7].

Comme plusieurs autres hémopathies malignes, la LLC peut depuis quelques années être prise en charge par de nouvelles thérapies ciblées (ibrutinib, idelalisib et venetoclax). L'ibrutinib est aussi indiqué dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW) et le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) [8]. La chimiothérapie par voie orale est en plein essor ces dernières années, notamment avec le développement des thérapies ciblées dont les montants de remboursement en ville ont augmenté de 250,2% entre 2012 et 2018 pour atteindre 1,5 milliard d'euros, soit 62,0% des dépenses d'anticancéreux en pharmacie de ville en 2018 [9]. Les avantages associés aux Thérapies Anticancéreuses Orales (TAO) sont contrebalancés par des inconvénients inhérents à la gestion des traitements à domicile et non plus à l'hôpital. En effet, la gestion des traitements et la gestion de leurs Effets Indésirables (EI), très fréquents pour les chimiothérapies, se sont vues transférées de l'oncologue vers le patient. De ce fait, certains patients se sentent isolés. Ces difficultés peuvent être à l'origine de suspensions de traitement en lien avec des EI chez près de 35,0% de patients, voire à un arrêt de traitement dans 10,0% des cas [10].

L'adhésion thérapeutique du patient à sa TAO peut représenter une difficulté pour les patients et avoir un impact négatif sur le pronostic de son hémopathie [11–14]. Afin d'optimiser cette adhésion thérapeutique, différents types de suivi peuvent être mis en place comme notamment les consultations pharmaceutiques (CP) [3,15].

Les objectifs de ce travail sont dans un premier temps de faire une revue générale de la littérature au sujet des cibles de ce travail, à savoir la LLC, la MW, le LCM, les TAO et les CP. Dans un second temps, les CP développées au CHU d'Angers sont décrites, ainsi que les premiers indicateurs de suivi recueillis. Dans un dernier temps, l'évaluation de leur impact et les résultats préliminaires de cette évaluation sont présentés.

1. REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

1.1. Généralités sur la Leucémie lymphoïde chronique, la macroglobulinémie de Waldenström et le lymphome à cellules du manteau

1.1.1. *La leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)*

1.1.1.1. Epidémiologie

En 2018, la prévalence en France a été estimée à 4 674 cas diagnostiqués d'une LLC, dont 59,0% sont des hommes [16]. L'âge médian de diagnostic était de 71 ans chez l'homme contre 73 ans chez la femme [16]. L'incidence augmente avec l'âge chez l'homme et la femme. Elle est de 1,3 à 40 ans contre 45,9 à 80 ans chez l'homme [16]. Le risque relatif de LLC est 8,5 fois plus élevé en cas d'antécédents familiaux de LLC [17].

L'augmentation du nombre de cas incidents entre 1990 et 2018 est de 73,0% chez l'homme et de 63,0% chez la femme, principalement en lien avec l'accroissement et le vieillissement de la population [16].

La survie médiane varie de moins de 1 an à plus de 20 ans suivant le stade de la maladie et l'âge au diagnostic [18].

1.1.1.2. Physiopathologie et diagnostic

La LLC est définie par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), de petits lymphocytes B monoclonaux, de morphologie mature mais d'immunophénotype caractéristique. Elle évolue de manière chronique avec un nombre important de cas bénéficiant d'une abstention thérapeutique associée à une simple surveillance de l'évolution de la maladie [19].

La LLC est le plus souvent diagnostiquée de manière fortuite suite à la découverte d'une hyperleucocytose sanguine à l'hémogramme. Le diagnostic peut être évoqué devant des signes cliniques comme des adénopathies ou encore une splénomégalie [19].

La confirmation du diagnostic s'effectue par un bilan biologique avec la persistance d'une hyperlymphocytose depuis plus de 3 mois, la prédominance de petits lymphocytes B matures sur le frottis avec une présence fréquente d'ombres de Gümprécht (lymphocytes lysés). Une analyse immunophénotypique est nécessaire pour le diagnostic de LLC et l'élimination du diagnostic d'autres syndromes lymphoprolifératifs. Il se base ainsi sur le score de Matutes (tableau I) qui confirme le diagnostic de LLC s'il est égal ou supérieur à 4 [19].

Tableau I : Score de Matutes de diagnostic immunophénotypique de la LLC

	1 point	0 point
Ig de surface	Expression faible	Expression forte
Expression du CD5	(+)	(-)
Expression du CD23	(+)	(-)
Expression du CD22	Expression faible	Expression forte
Expression du FMC7	(-)	(+)

1.1.1.3. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique va dépendre de l'évaluation pronostique déterminée par la classification pronostique de Binet (tableau II). Les patients sont majoritairement diagnostiqués au stade A pour lequel la prise en charge se limite à une simple surveillance. Les stades B et C requièrent l'évaluation de la nécessité d'une prise en charge thérapeutique en fonction de la présence de critères d'évolutivité ou de progression de la LLC. Un bilan pré-thérapeutique est réalisé en cas de présence d'un des critères [19].

Tableau II : Classification de Binet de pronostique de la LLC [20]

Stade de Binet	Aires lymphoïdes	Hémoglobine		Plaquettes
Stade A	< 3 aires	≥ 10 g/dL	ET	≥ 100 G/L
Stade B	≥ 3 aires	≥ 10 g/dL	ET	≥ 100 G/L
Stade C	Indifférent	< 10 g/dL	ET / OU	< 100 G/L

La stratégie thérapeutique vise à chercher la meilleure réponse et la plus durable dans l'objectif d'obtenir une réponse complète (clinique et hématologique). La LLC évolue en phases successives nécessitant au cours du temps plusieurs lignes de traitement.

A l'exception d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez le sujet jeune, il est pratiquement impossible de faire complètement disparaître les cellules B anormales dans la LLC [21]. Les chimiothérapies conventionnelles disponibles utilisées dans le traitement de la LLC sont :

- Les analogues de purines (fludarabine)
- Les agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide)
- La bendamustine
- Les anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, ofatumumab)
- Les corticoïdes

Depuis quelques années, le développement de nouvelles thérapies ciblées a modifié la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC. C'est le cas de l'ibrutinib, de l'idelalisib et du venetoclax.

Le bilan pré-thérapeutique n'est recommandé qu'en cas d'indication thérapeutique et non au diagnostic. Il comporte comme particularité de rechercher la présence d'une délétion 17p (mutation p53) et d'une délétion 11q en FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) ainsi que le statut mutationnel du gène IgHV (*Immunoglobulin Heavy chain*). La stratégie thérapeutique est définie ensuite selon la présence d'une mutation p53, l'âge, la fonction rénale et s'il s'agit d'une rechute [22] (figure 1).

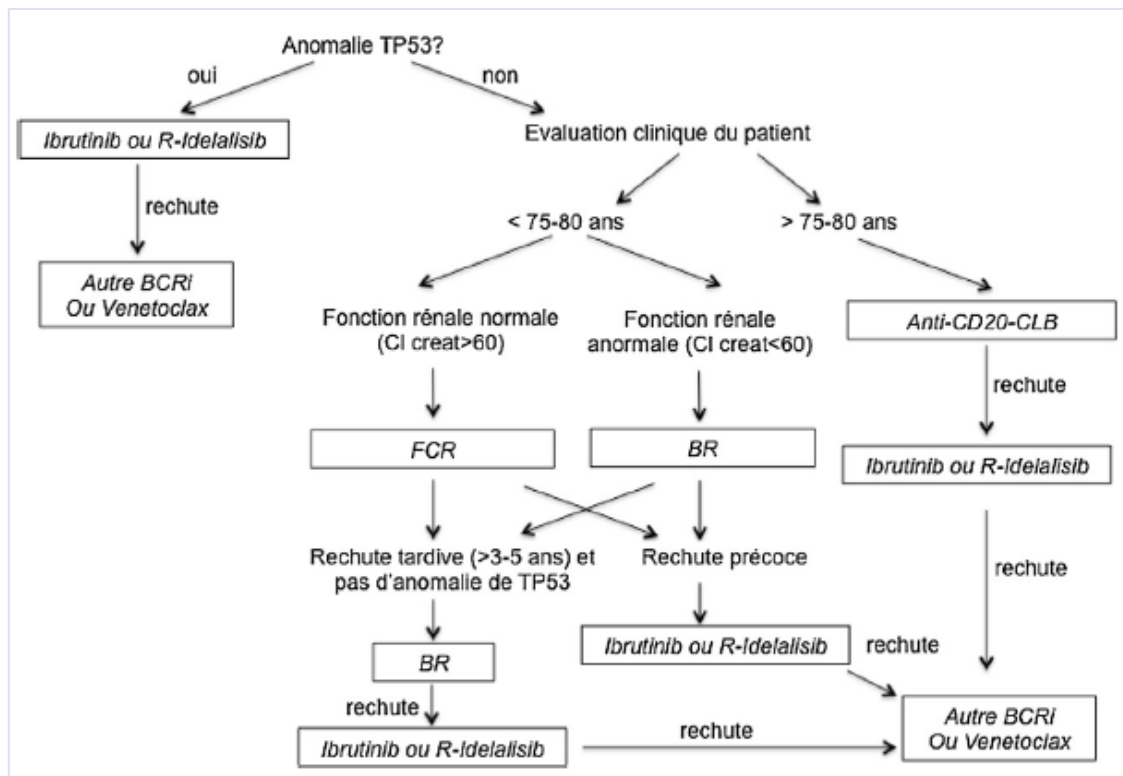


Figure 1 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC en 2019 [22]

La prise en charge thérapeutique de la LLC s'accompagne très souvent de traitements symptomatiques, notamment du syndrome anémique et de l'état infectieux. Les complications infectieuses sont les plus fréquentes et entraînent plus de 50,0% des décès dus à la LLC [19]. Les trois facteurs prédisposants à une complication infectieuse sont :

- L'hypogammaglobulinémie globale : elle favorise les infections bactériennes, principalement au niveau oropharyngé et respiratoire. Le traitement est celui des broncho-pneumopathies ou des infections bactériennes communautaires. Un traitement par immunoglobulines polyvalentes sera mis en place en cas d'hypogammaglobulinémie < 5g/L associée à des épisodes infectieux répétés.
- Les neutropénies en cours de chimiothérapie : elles peuvent justifier l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires.
- Le déficit immunitaires cellulaire portant sur les lymphocytes T : il est initialement peu prononcé mais s'accroît au fil du temps. Il favorise les infections de types virales, fongiques ou encore protozoaires nécessitant une prophylaxie anti-infectieuse par des antiviraux (valaciclovir) et sulfamides (cotrimoxazole).

Les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont fortement recommandées chez ces patients à haut risque de complications infectieuses [19].

La LLC peut se compliquer dans 10,0 à 15,0% par l'apparition de cytopénies auto-immunes (anémie, thrombocytopénie, erythroblastopénie) dont l'apparition de la symptomatologie peut être brutale. La LLC peut également se transformer dans 3,0 à 10,0% des cas en un lymphome de haut grade de malignité. Cette transformation est dénommée syndrome de Richter. Celui-ci est évoqué en cas de croissance rapide d'adénopathies volumineuses, asymétriques et compressives, dont le traitement est comparable à celui des lymphomes de haut grade de malignité [19].

1.1.2. *La Macroglobulinémie de Waldenström (MW)*

1.1.2.1. Epidémiologie

En 2018, la prévalence en France a été estimée à 1 317 cas diagnostiqués d'une MW, dont 67,7% chez l'homme [16]. L'âge médian de diagnostic était de 73 ans chez l'homme et chez la femme [16]. Le taux d'incidence augmente avec l'âge chez l'homme et la femme. Sa valeur est maximale chez les personnes de 80-84 ans, avec un taux de 19,7 chez l'homme contre 6,0 chez la femme [16]. La majorité des enquêtes cas-témoins n'ont pas mis en évidence de facteurs de risque mais il existe une prédisposition familiale [23] et un risque augmenté en cas d'antécédents de maladie auto-immune ou d'infections [24].

L'augmentation du nombre de cas incidents entre 1995 et 2018 a été de 15,0% chez l'homme et on a observé une diminution chez la femme de 6,0%, variations modérées s'expliquant par la baisse du risque qui compense les effets liés aux augmentations en lien avec le vieillissement de la population.

La médiane de survie est de 5 à 8 ans selon les études mais 20,0% des patients survivent plus de 10 ans [25].

1.1.2.2. Physiopathologie et diagnostic

La MW est un lymphome lymphoplasmocytaire ayant la particularité de sécréter une immunoglobuline monoclonale de type M (IgM). Les manifestations cliniques varient, la maladie pouvant être découverte de manière fortuite ou en lien avec des symptômes dus à une infiltration médullaire tumorale ou encore à l'activité des IgM [26].

Une infiltration tumorale peut entraîner des anémies d'origine multifactorielle, des thrombopénies ou encore des neutropénies. Un syndrome tumoral peut être présent par infiltration des ganglions, de la rate ou du foie (15,0 à 20,0% des patients). D'autres organes peuvent être touchés comme les poumons, le tube digestif, les reins, la peau, les yeux ou le système nerveux central (syndrome de Bing-Neel) à une fréquence moins importante [26].

Les propriétés physicochimiques de l'IgM peuvent induire un syndrome d'hyperviscosité (15,0% des patients), une cryoglobulinémie de type 1 (5,0% de patients symptomatiques) et plus rarement une amylose avec des dépôts au niveau ORL (Oto-Rhino-Laryngé) et broncho-pulmonaire (2,0% des patients). Les propriétés antigéniques de l'IgM vont pouvoir induire des neuropathies périphériques (50,0% des patients), une cryoglobulinémie de type 2, une maladie des agglutinines froides (moins de 10,0% des patients), une maladie de Willebrand acquises ou encore un syndrome de Schnitzler (maladie rare caractérisée par des fièvres éruptives, des adénopathies, une fatigue, des douleurs osseuses et/ou articulaires) [26].

Les critères diagnostiques regroupent [27]:

- La présence d'une IgM sérique
- Une infiltration médullaire de petits lymphocytes avec une différenciation plasmocytaire, souvent diffuse

- Le phénotype d'un clone lymphoïde B avec un score de Matutes inférieur à 4, CD5-, CD10-, CD23-.
- Le phénotype d'un clone plasmocytaire CD38+, CD138+, CD20+, CD45+, CD56+
- La mise en évidence de la mutation MYD88, présente chez 90-95% des patients dans le LCR en cas de syndrome de Bing-Neel [28] ou d'épanchement pleural [29].

1.1.2.3. Stratégie thérapeutique

Un traitement est indiqué uniquement en cas de maladie symptomatique, soit dans 30,0 à 50,0% des cas lors du diagnostic. Chez les patients asymptomatiques au diagnostic, le risque de progression vers une maladie symptomatique est de 59,0% à 5 ans [26]. Très peu de patients obtiennent une rémission complète, l'objectif des traitements étant donc d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient.

La stratégie thérapeutique adoptée va dépendre de s'il s'agit d'une première ligne thérapeutique ou d'une rechute, des manifestations cliniques de la MW et de l'état clinique du patient (figure 2).

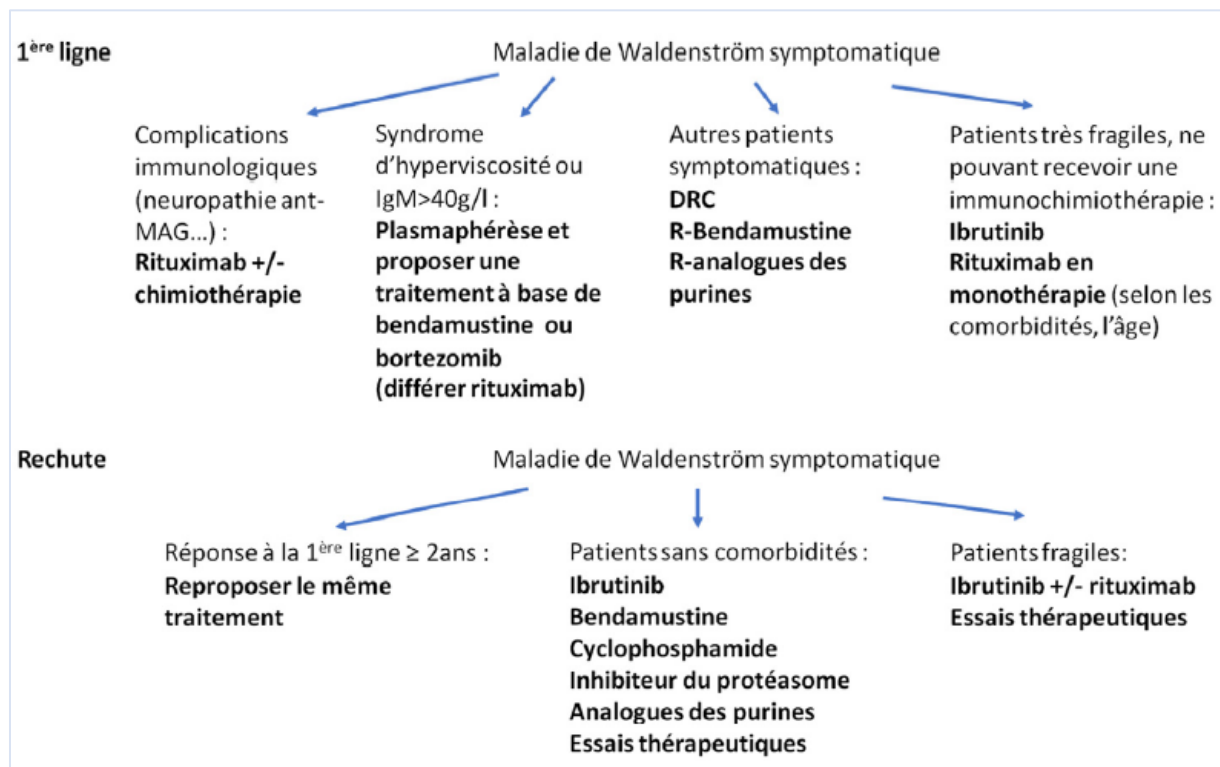


Figure 2 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la MW en 2019 [26]

1.1.3. Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM)

1.1.3.1. Epidémiologie

En 2018, la prévalence en France a été estimée à 887 cas diagnostiqués d'une LLC, dont 76,0% sont des hommes. L'âge médian de diagnostic était de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. Le taux d'incidence augmente avec l'âge chez l'homme et la

femme à partir de 40 à 44 ans pour une valeur maximale de 10,3 chez l'homme et 3,0 chez la femme entre 80 et 84 ans [16].

L'augmentation du nombre de cas incidents entre 2003 et 2018 a été de 85,0% chez l'homme et de 22,0% chez la femme, en lien avec l'accroissement et le vieillissement de la population mais principalement attribuable à une augmentation du risque chez l'homme [16].

La survie médiane est selon la majorité des études de 3 à 6 ans avec une chimiothérapie standard mais pourrait dépasser 10 ans chez le sujet jeune ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH [30].

1.1.3.2. Physiopathologie et diagnostic

Le LCM est un sous-type de Lymphome Non-Hodgkinien qui touche exclusivement les lymphocytes B. Son nom tient de sa localisation initiale au sein de la zone du manteau du follicule secondaire d'un ganglion. Le diagnostic se fait cependant dans 90,0% des cas lorsque la tumeur est déjà disséminée avec des cellules circulantes, des atteintes médullaires et extranodales (côlon) [31]. La pathologie évolue de manière assez typique avec des rechutes récurrentes après une bonne première réponse au traitement [32].

En progressant, des complications fréquentes peuvent apparaître : cytopénie, complications gastro-intestinales, pulmonaires ou neurologiques, leucocytose [31].

Le diagnostic est dans un premier temps clinique avec la découverte d'une masse ganglionnaire et plus rarement d'une splénomégalie isolée, une hépatomégalie, une atteinte médullaire ou encore des localisations viscérales (ORL, digestif, osseux, ...) entraînant des symptômes dépendants [31].

Le diagnostic de certitude se base sur une analyse histologique d'une biopsie des ganglions ou des tissus atteints. Cependant, celui-ci étant délicat, il est nécessaire de recourir à l'immunophénotypage des cellules pour poser un diagnostic différentiel avec les autres lymphomes B à petites cellules, selon le sous-type histologique (tableau III). Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence, par cytogénétique, de la translocation t(11 ;14)(q13 ;32) qui est à l'origine d'une surproduction de cycline D1 [30].

Tableau III : Immunophénotypage des différents lymphomes à petites cellules [33]

	CD5	CD10	Bc16	CD23	FMC7
LLC	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Leucémie à tricholeucocytes	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
LSZM	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
LF	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
LCM	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
LNH du MALT	(-)	(-)	(-)	(+/-)	(-)

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique ; LSZM : Lymphome Splénique de la Zone Marginale ; LF : Lymphome Folliculaire ; LCM : Lymphome à Cellule du Manteau ; LNH : Lymphome Non-Hodgkinien ; MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissues

1.1.3.3. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique envisagée va dépendre du pronostic établi à l'aide de l'index MIPI simplifié (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*), donnant un score en fonction de l'âge, de l'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), du taux de LDH par rapport à la valeur normale supérieure et du nombre de leucocytes (tableau IV). Les patients sont considérés comme à risque faible de 0 à 3 points, risque intermédiaire de 4 à 5 points et de risque élevé de 6 à 11 points [31]. Une version modifiée du MIPI ajoute le marqueur de prolifération Ki-67. Le MIPI reste peu robuste pour être utilisé prospectivement dans le choix des thérapeutiques initiales [31] mais il offre un aperçu du pronostic de la maladie et une orientation sur le type de traitement à instaurer, notamment pour certains cas où le LCM est indolent chez une personne en bonne santé, pouvant justifier dans un premier temps une surveillance étroite sans traitement [30].

Tableau IV : Critères de l'index MIPI simplifié

Points	Âge	Indice ECOG	Taux de LDH	Leucocytes (10 ⁹ /L)
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,70
1	50-59		0,67-0,99	6,70-9,99
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,00-14,99
3	≥ 70		≥ 1,50	≥ 15,00

La stratégie thérapeutique va dépendre de l'âge du patient et de son éligibilité à une autogreffe et s'il s'agit d'une première ligne ou d'une rechute (Tableau V).

Tableau V : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la LCM en 2019 [34]

	Patient éligible à l'autogreffe	Patient NON-éligible à l'autogreffe
1^{ère} ligne	R-DHAP Puis Autogreffe Puis R maintenance	R-CHOP Puis R entretien
Rechute	Thérapie ciblée : - Ibrutinib - Lenalidomide (FDA) - Bortezomib (FDA) - Venetoclax	R-Bendamustine R-Bendamustine + ibrutinib (en cours d'essai) R-Bendamustine + cytarabine (en cours d'essai) Thérapie ciblée : - Ibrutinib - Lenalidomide (FDA) - Bortezomib (FDA) - Venetoclax

1.2. Les Thérapies Anticancéreuses Orales (TAO)

1.2.1. Généralités

1.2.1.1. L'essor des TAO

Les premières TAO sont apparues à partir de 1953 avec la mise sur le marché de la mercaptopurine et du méthotrexate [35]. Depuis, plusieurs chimiothérapies conventionnelles injectables ont aussi été développées pour la voie orale.

La première thérapie ciblée orale est l'imatinib disponible depuis 2001. Ces thérapies étaient au nombre de 30 en 2016, représentant 39,0% des TAO disponibles sur le marché français [36]. Les thérapies ciblées ont connu un essor important puisqu'entre 2010 et 2015, 78,0% des TAO développées ont été des thérapies ciblées orales [36]. Par ailleurs, elles représentent à ce jour 38,0% des dépenses d'anticancéreux pour le secteur public (inscrits sur la liste en sus) et 56,0% du montant remboursé pour les anticancéreux délivrés en officine en 2017 [37]. Les montants de remboursement des thérapies ciblées en ville ont augmenté de 250,2% entre 2012 et 2018 pour atteindre 1,5 milliard d'euros, soit 62,0% des dépenses d'anticancéreux en pharmacie de ville en 2018 (figure 3).

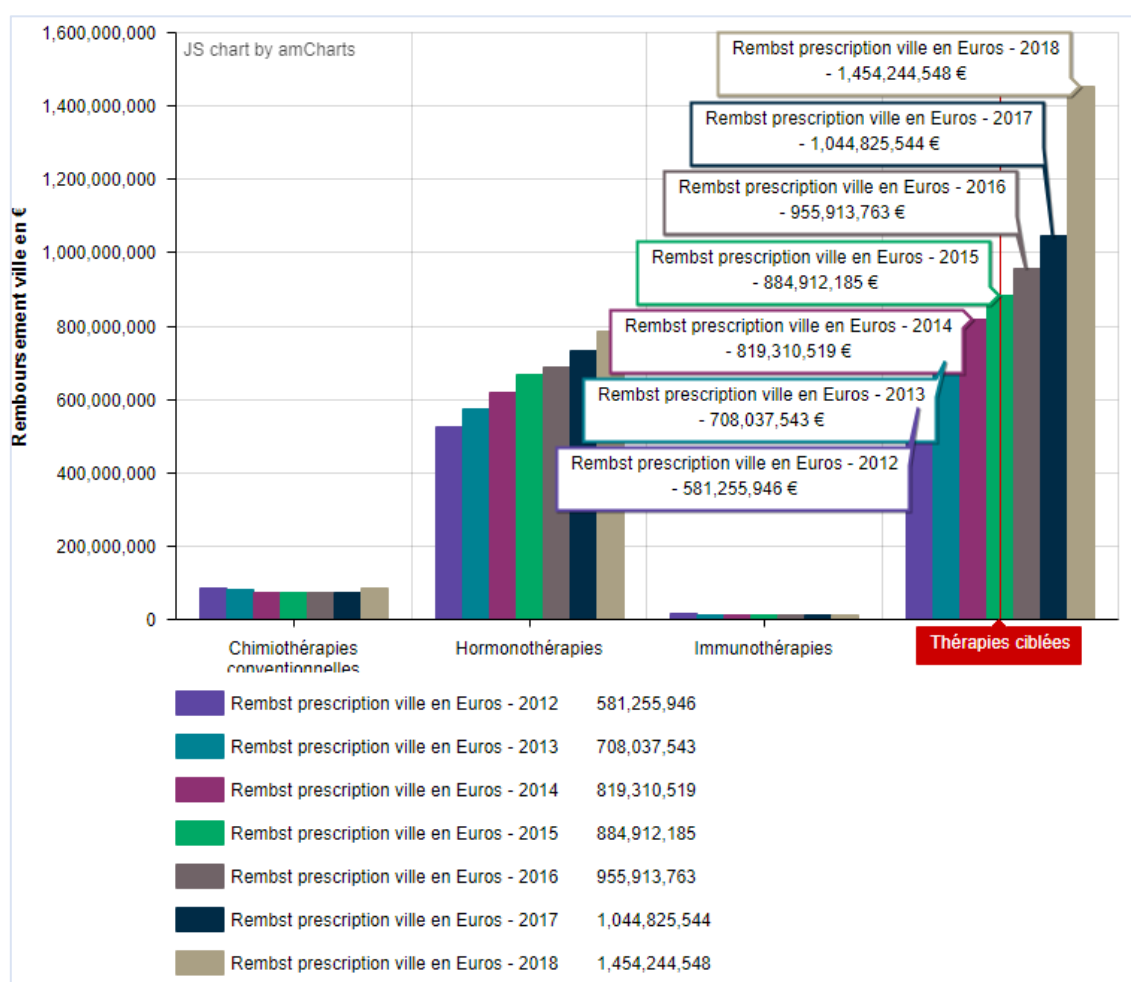


Figure 3 : Evolution des remboursements des médicaments de chimiothérapie délivrés en officine, par catégorie d'anticancéreux, depuis 2012 [9]

1.2.1.2. Les avantages et les difficultés de cet essor

Le développement des TAO a permis une administration hors des murs de l'hôpital contrairement aux chimiothérapies injectables. Des avantages et des inconvénients découlent de cette différence, résumés dans le tableau VI.

Tableau VI : principaux avantages et inconvénients de la voie orale par rapport à la voie IV [38]

Avantages	Inconvénients
Diminution des risques iatrogènes de la voie intraveineuse (IV) : <ul style="list-style-type: none">- Risque infectieux sur voie d'abord centrale- Thrombose veineuse- Echec pose du site et nouvelle pose	Biodisponibilité variable de la voie orale suivant le patient et ses habitudes de vie par rapport à la voie IV
Gain de temps pour l'équipe soignante pour autres soins	Diminution de la possibilité d'un soutien psychologique
Alternative à une chimiothérapie IV contre-indiquée	Gestion par les patients des EI à domicile
Augmentation de la qualité de vie du patient par la diminution des venues à l'hôpital	Gestion par les patients de la complexité des traitements dans leur administration et précautions d'emploi
	Diminution de l'accès à l'information sur la maladie et les traitements

Hormis la problématique en lien avec la biodisponibilité, les inconvénients retrouvés pour la voie orale sont tous associés à la difficulté d'entretenir une évaluation et un accompagnement du patient par les professionnels de santé. Cette difficulté est probablement en lien avec la diminution de la communication soignant-soigné habituellement présente lors de l'administration de chimiothérapies injectables. On peut ainsi observer un transfert de la responsabilité de la gestion du traitement et des EI, de l'équipe soignante et de l'oncologue vers le patient. Certains patients peuvent devenir plus acteurs de leur prise en charge tandis que d'autres peuvent se sentir isolés [39]. Ce sentiment d'isolement a été objectivé dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) et le myélome multiple pour lesquels 59,0% des patients interrogés jugent que la prise en charge de leurs EI en lien avec leur TAO est insuffisante. La moitié d'entre eux déclarent gérer seuls leurs EI [10].

Ces éléments interrogent sur l'adhésion thérapeutique de certains patients à leur TAO face à ce sentiment d'isolement. Le risque est d'autant plus important chez les patients déjà en échec de traitement ou à un stade avancé de la maladie (majorité des indications de la plupart des TAO), la rechute pouvant être considérée comme source de dépression et d'anxiété comparable à la première annonce [40,41].

1.2.2. Les TAO ciblées

1.2.2.1. ibrutinib (Imbruvica®)

Mécanisme d'action

L'ibrutinib est un inhibiteur de la protéine Kinase de Bruton (BTK). Cette protéine joue un rôle central dans la signalisation intracellulaire des récepteurs des cellules B (BCR). Une fois ce récepteur activé, la BTK est activée par d'autres tyrosines kinases et entraîne l'activation de la transcription des facteurs nécessaires à la prolifération et à la différenciation des cellules B. En plus de ce rôle de signalisation associé au BCR, la BTK est impliquée dans la signalisation intracellulaire de récepteurs associés à la migration et l'adhésion des cellules B, comme les récepteurs CXCR4 et CXCR5 aux chemokines (figure 4) [42].

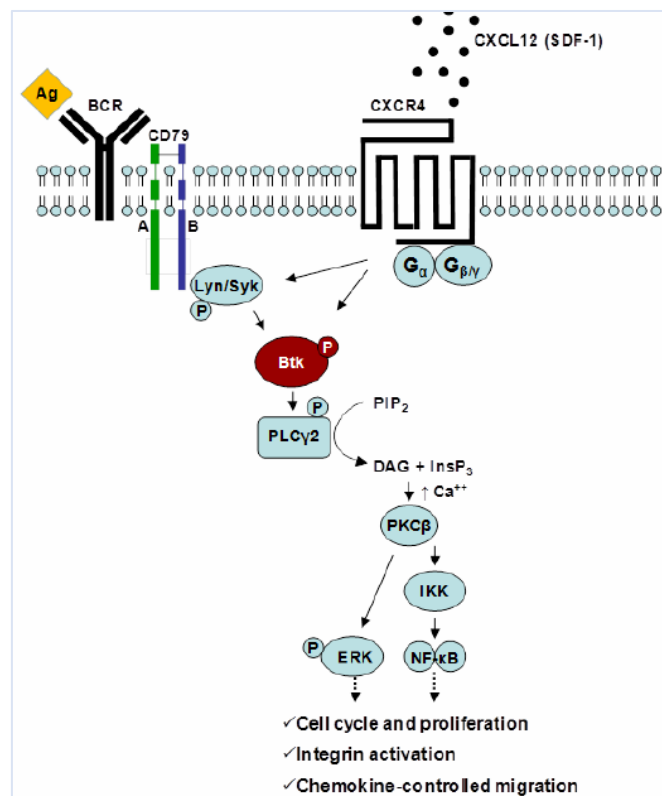


Figure 4 : Schéma de la cascade intracellulaire de la BTK [42]

Ainsi, l'inhibition de la BTK et donc de la cascade intracellulaire diminue la prolifération et la différenciation des cellules B, notamment celles malignes impliquées dans la LLC, la MW et le LCM.

Indications AMM

L'ibrutinib (IMBRUVICA®) a l'AMM dans plusieurs indications [43] :

- Traitement des adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur
- Traitement des adultes atteints d'une LLC en 1^{ère} ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée
- Traitement des adultes atteints d'une MW en rechute ou réfractaire
- Traitement des adultes atteints d'une LCM en rechute ou réfractaire

Posologie

La posologie est différente selon la pathologie traitée [8] :

- LLC et MW : 3 gélules en une seule prise par jour, soit 420mg par jour
- LCM : 4 gélules en une seule prise par jour, soit 560mg par jour

Des adaptations posologiques sont à envisager en cas d'association avec un inhibiteur du CYP3A4, responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques en ibrutinib et de l'apparition de potentiels EI.

De même, la survenue ou l'aggravation d'une toxicité sévère doit entraîner l'interruption temporaire de l'ibrutinib jusqu'à résolution de l'EI. En cas de nouvelle survenue de l'EI, la dose quotidienne sera alors réduite d'une gélule. Les recommandations de diminution de dose sont résumées dans le tableau VII en fonction de l'indication [8].

Tableau VII : Récapitulatif des diminutions de dose en cas d'effets indésirables de l'ibrutinib

Survenue d'une toxicité	Modification de la dose suite à résolution (LCM)	Modification de la dose suite à résolution (LLC/MW)
1^{ère} toxicité	Reprise à 560mg/J	Reprise à 420mg/J
2^{ème} toxicité	Reprise à 420mg/J	Reprise à 280mg/J
3^{ème} toxicité	Reprise à 280mg/J	Reprise à 140mg/J
4^{ème} toxicité	Arrêt de l'ibrutinib	Arrêt de l'ibrutinib

Principaux effets indésirables

Les principaux EI répertoriés dans le tableau VIII sont ceux dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ibrutinib. Ils ont été répertoriés lors des différentes phases d'élaboration du médicament et le RCP est mis à jour si besoin.

Tableau VIII : tableau des effets indésirables de l'ibrutinib et leur fréquence [8]

Classe du système d'organe	Effets indésirables	Tous grades confondus	Grades ≥ 3
Infections et infestations	Pneumonie	Très fréquent	Fréquent
	Infection des VAS	Très fréquent	Peu fréquent
	Infection cutanée	Très fréquent	Fréquent
	Sepsis	Fréquent	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent	Fréquent
	Sinusite	Fréquent	Peu fréquent
	Cryptococcose	Rare	Inexistant
	Infection à <i>Pneumocystis</i>	Peu fréquent	Peu fréquent
	Infection à <i>Aspergillus</i>	Peu fréquent	Rare
Tumeurs bénignes et malignes (dont kystes et polypes)	Réactivation hépatite B	Rare	Rare
	Cancer cutané non mélanomateux	Fréquent	Peu fréquent
	Carcinome basocellulaire	Fréquent	Rare
	Cancer épidermoïde	Fréquent	Rare

Tableau VIII : tableau des effets indésirables de l'ibrutinib et leur fréquence [8] (suite)

Classe du système d'organe	Effets indésirables	Tous grades confondus	Grades ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Neutropénie fébrile Thrombopénie Leucocytose Lymphocytose Syndrome de leucostase	Très fréquent Fréquent Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare	Très fréquent Fréquent Très fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare
Affections du système immunitaire	Pneumopathie interstitielle diffuse	Fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale Hyperuricémie	Peu fréquent Fréquent	Peu fréquent Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Neuropathies périphériques Sensations vertigineuses Accident vasculaire cérébral Accident ischémique transitoire Accident ischémique	Très fréquent Fréquent Fréquent Rare Peu fréquent Rare	Peu fréquent Rare Inexistant Rare Rare Rare
Affections oculaires	Vision trouble	Fréquent	Inexistant
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire Tachyarythmie ventriculaire	Fréquent Peu fréquent	Fréquent Rare
Affections vasculaires	Hémorragie Ecchymoses Epistaxis Pétéchies Hypertension artérielle	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Très fréquent	Peu fréquent Peu fréquent Rare Inexistant Fréquent
Affections gastrointestinales	Diarrhées Nausées Vomissements Stomatite Constipation	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent	Fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent Rare
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique	Rare	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Urticaire Erythème Onychoclasie Angio-oedèmes Panniculite Syndrome de Stevens-Johnson	Très fréquent Peu fréquent Fréquent Fréquent Rare Peu fréquent Indéterminé	Fréquent Rare Inexistant Inexistant Rare Inexistant Indéterminé
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie Contractures musculaires Douleur musculosquelettique	Très fréquent Très fréquent Très fréquent	Peu fréquent Rare Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie Œdème périphérique	Très fréquent Très fréquent	Fréquent Peu fréquent

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

L'enzyme 3A4 du Cytochrome P450 est le principal métaboliseur de l'ibrutinib. Ainsi, l'association de médicaments et autres substances responsables de l'inhibition ou de l'induction de l'activité de l'enzyme sera à prendre en compte. La liste des principaux inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 est résumée en annexe 1.

1.2.2.2. idelalisib (Zydelig®)

Mécanisme d'action

L'idelalisib est un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellule B et joue un rôle dans la signalisation intracellulaire à l'origine de la prolifération, de la survie, de la migration et de la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse [44]. L'idelalisib inhibe ainsi la phosphorylation de la protéine kinase B. Par ailleurs, l'idelalisib inhibe la cascade cellulaire induite par la stimulation des récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5, inhibant ainsi la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral (figure 5).

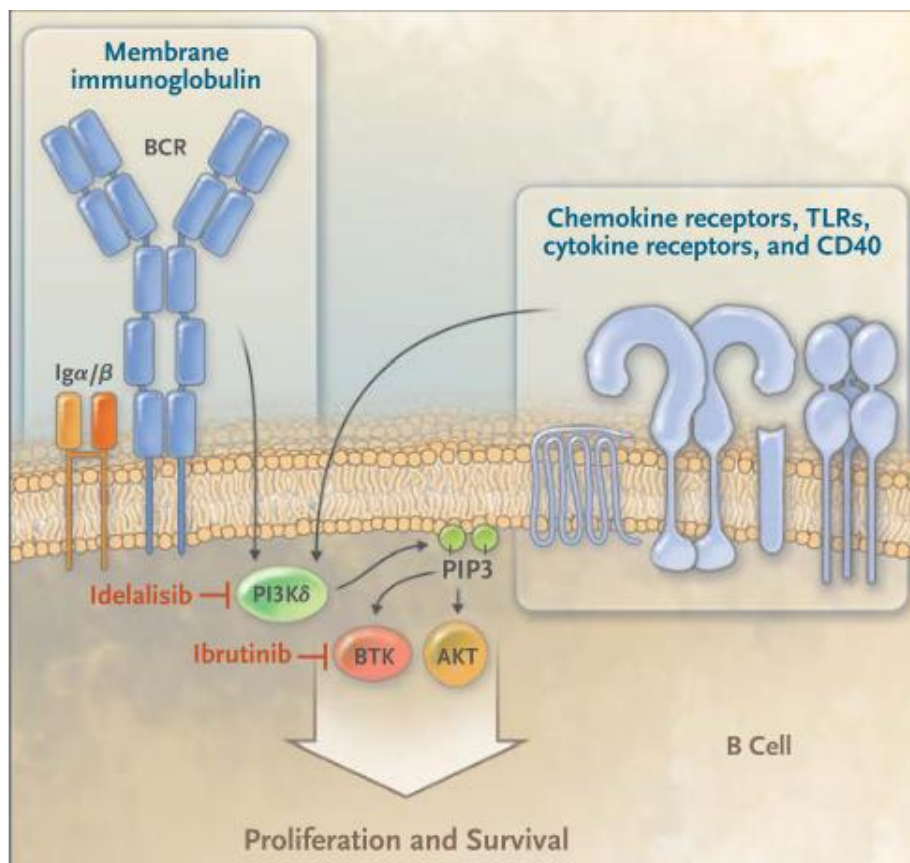


Figure 5 : illustration du mécanisme d'action de l'idelalisib [45]

Indications AMM

L'idelalisib (Zydelig®) a l'AMM dans plusieurs indications [44] :

- Traitement des adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur
- Traitement des adultes atteints de LLC en première intention en présence d'une délétion 17p ou mutation p53 chez les patients inéligibles à un autre traitement
- Traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures

Posologie

La dose recommandée est de 150 mg soit une gélule, deux fois par jour.

En cas d'EI, la dose peut être diminuée à 100mg, deux fois par jour.

Effets indésirables

Les principaux EI répertoriés dans le tableau IX sont ceux rapportés dans les essais cliniques de phase 2 et 3.

Tableau IX : Principaux effets indésirables de l'idelalisib et leur fréquence [44]

Classe du système d'organe	Effets indésirables	Tous grades confondus	Grades ≥ 3
Infections et infestations	Infections (dont pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> et infection à CMV)	Très fréquent	Très Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Lymphocytose	Très fréquent Très fréquent	Très fréquent Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie Pneumopathie organisée	Fréquent Peu fréquent	Fréquent Peu fréquent
Affections gastrointestinales	Diarrhées/colites	Très fréquent	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	Transaminases élevées Lésions hépatocellulaires	Très fréquent Fréquent	Très fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions Syndrome de Stevens-Johnson	Très fréquent Rare	Fréquent Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
Investigations	Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

L'enzyme 3A4 du Cytochrome P450 est le principal métaboliseur de l'idelalisib. Ainsi, l'association de médicaments et autres substances responsables de l'inhibition ou de l'induction de l'activité de l'enzyme sera à prendre en compte. La liste des principaux inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 est résumée en annexe 1.

1.2.2.3. venetoclax (Venclyxto®)

Mécanisme d'action

Le venetoclax est un inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL2 (*B-Cell Leukemia/lymphoma*), protéine couramment exprimée dans les hémopathies malignes et qui est à l'origine de la survie tumorale et d'une chimiorésistance. Le venetoclax se lie directement au domaine de liaison BH3 de BCL2 et déplace les protéines pro-apoptotiques BIM ou BAX qui contiennent le motif BH3 (figure 6). Ces protéines viennent alors se fixer sur des récepteurs présents sur la membrane mitochondriale externe et initient une perméabilisation de celle-ci, avec activation de capsases et donc l'apoptose de la cellule B [46].

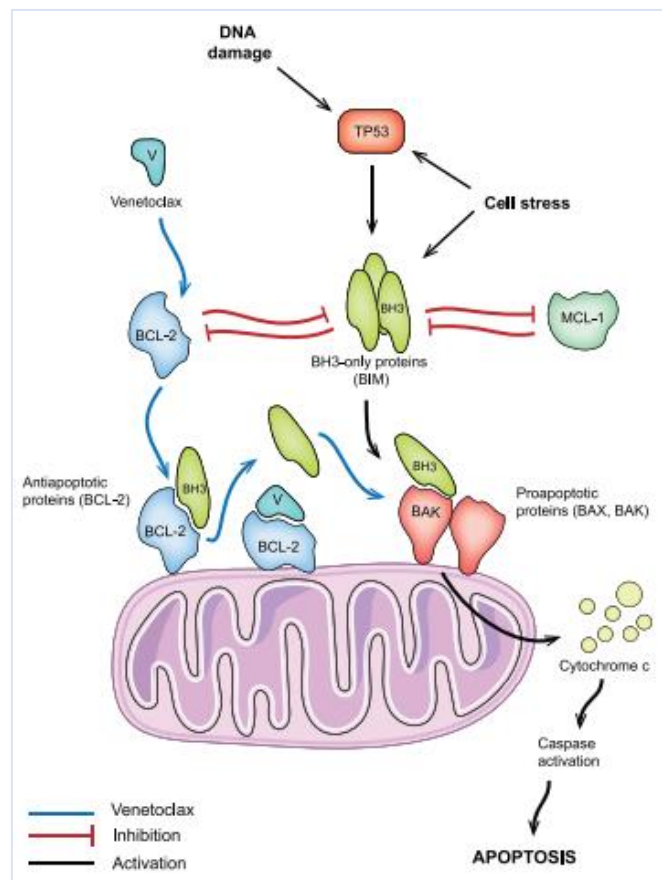


Figure 6 : illustration du mécanisme d'action du venetoclax [46]

Indications AMM

Le venetoclax (Venclyxto®) a l'AMM dans plusieurs indications [47] :

- En association avec l'obinutuzumab dans le traitement des adultes atteints de LLC non précédemment traités
- En association avec le rituximab dans le traitement des adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur
- Seul dans le traitement des adultes atteints de LLC, présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B

- Seul dans le traitement des adultes atteints de LLC, en absence d'une délétion 17p ou une mutation TP53 et en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et une chimio-immunothérapie.

Posologie

Le venetoclax a la particularité d'être la majorité du temps instauré selon un schéma de titration de dose, sous surveillance médicale. Ceci est dû au Syndrome de Lyse Tumorale (SLT) important, caractéristique du venetoclax qu'il est nécessaire de contrôler par une diminution progressive de la masse tumorale, en particulier chez les patients présentant un syndrome tumoral important. La dose initiale est de 20mg en une prise par jour pendant 7 jours et la dose est augmentée progressivement jusqu'à une dose quotidienne de 400mg ou jusqu'à apparition d'une toxicité (tableau X).

Tableau X : Schéma de titration de dose du venetoclax [47]

Semaine	Dose quotidienne de venetoclax
1	20mg
2	50mg
3	100mg
4	200mg
5	400mg

Le SLT peut survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de venetoclax et lors de chaque augmentation de dose. Des mesures prophylactiques sont mises en place en parallèle pour diminuer le risque de survenue d'un SLT :

- Hydratation du patient au cours de la phase de titration
- Administration d'agents hypouricémiants 2 à 3 jours avant le début du traitement et pouvant être poursuivi pendant la phase de titration
- Evaluation des paramètres biochimiques sanguins en pré-dose et post-dose
- Hospitalisation des patients sur évaluation du médecin pour une surveillance intensive

La survenue ou l'aggravation d'une toxicité sévère doit entraîner l'interruption temporaire du venetoclax jusqu'à résolution de l'EI. Les recommandations de diminution de dose sont résumées dans le tableau XI en fonction de l'indication [47].

Tableau XI : Modification de la dose de venetoclax en cas de SLT ou d'autres toxicités

Dose au moment de l'interruption du traitement	Dose à la reprise du traitement, pendant 7 jours
400mg	300mg
300mg	200mg
200mg	100mg
100mg	50mg
50mg	20mg
20mg	10mg

Une interruption de traitement de plus d'une semaine durant la période de titration de dose ou de plus de deux semaines par la suite doit entraîner une réévaluation du risque de SLT.

Principaux effets indésirables

Les principaux EI répertoriés dans le tableau XII sont ceux dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du venetoclax [47]. Ils ont été répertoriés lors des différentes phases d'élaboration du médicament et le RCP est mis à jour si besoin.

Tableau XII : tableau des effets indésirables du venetoclax et leur fréquence [47]

Classe du système d'organe	Effets indésirables	Tous grades confondus	Grades ≥ 3
Infections et infestations	Pneumonie	Très fréquent	Fréquent
	Infection des VAS	Très fréquent	Fréquent
	Sepsis	Fréquent	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
	Anémie	Très fréquent	Très fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie	Très fréquent	Fréquent
	Hyperphosphatémie	Très fréquent	Fréquent
	Hypocalcémie	Très fréquent	Fréquent
	Syndrome de lyse tumorale	Fréquent	Fréquent
	Hyperuricémie	Fréquent	Fréquent
Affections gastrointestinales	Diarrhées	Très fréquent	Fréquent
	Nausées	Très fréquent	Fréquent
	Vomissements	Très fréquent	Fréquent
	Constipation	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Très fréquent	Fréquent
Investigations	Créatininémie augmentée	Fréquent	Peu fréquent

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

L'enzyme 3A4 du Cytochrome P450 est le principal métaboliseur du venetoclax. Ainsi, l'association de médicaments et autres substances responsables de l'inhibition ou de l'induction de l'activité de l'enzyme sera à prendre en compte. La liste des principaux inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 est résumée en annexe 1.

1.2.3. L'adhésion thérapeutique aux TAO ciblées

1.2.3.1. Définition de l'adhésion thérapeutique

Le terme le plus connu en rapport avec l'adhésion thérapeutique est l'observance médicamenteuse. L'observance a été définie par Haynes en 1979 comme « l'importance avec laquelle les comportements (en termes de prise de médicaments, de suivi de régime ou de changements de mode de vie) d'un individu coïncident avec les conseils médicaux ou de santé » [48]. L'observance est, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la capacité du patient à suivre les instructions données par les professionnels de santé, comme venir en consultations, suivre des conseils hygiéno-diététiques, suivre une prescription de

kinésithérapie ou médicamenteuse [49]. Cette capacité est mesurable, comme par exemple le nombre de médicaments pris par rapport au nombre de médicaments prescrits. On peut cependant associer le terme d'observance à une obéissance du patient à l'autorité du soignant [50]. Or, nous savons à travers le développement de l'adhésion thérapeutique qu'il existe un décalage entre la prise en charge optimale recommandée par le professionnel de santé et la prise en charge réelle influencée par la volonté du patient [51]. A travers une revue de la littérature, *Di matteo* a répertorié à partir de différentes études l'observance médicamenteuse moyenne dans 17 types de pathologie [51] (tableau XIII). On note une observance moyenne qui varie de 65,5 à 88,3% avec, pour les cancers, un taux moyen à 79,1%.

L'adhésion thérapeutique est étudiée dans de nombreuses pathologies comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'asthme, l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou encore en cancérologie [52–55].

Tableau XIII : Taux d'observance moyen calculé à travers différentes études [51]

	Nombre d'études	Observance moyenne (%)	Intervalle de confiance à 95% (%)
Infection par VIH	8	88,3	(79,9 ; 95,2)
Arthrose	22	81,2	(71,9 ; 89,0)
Troubles gastrointestinaux	42	80,4	(73,9 ; 96,2)
Cancer	62	79,1	(75,9 ; 84,2)
Affections du système nerveux central	9	78,4	(52,4 ; 95,7)
Affections génito-urinaires	17	77,0	(65,4 ; 86,9)
Affections cutanées	11	76,9	(66,5 ; 85,9)
Affections cardiovasculaires	129	76,6	(73,4 ; 79,8)
Affections ORL	30	76,1	(68,6 ; 82,8)
Affections sanguines (hors leucémie)	7	75,6	(45,9 ; 95,7)
Affections gynéco obstétriques	19	74,8	(64,2 ; 84,2)
Maladies infectieuses	34	74,0	(67,5 ; 80,0)
Affections oculaires	15	72,6	(61,8 ; 82,3)
Insuffisance rénale terminale	20	70,0	(56,8 ; 81,6)
Affections pulmonaires	41	68,8	(61,1 ; 76,2)
Diabète	23	67,5	(58,5 ; 75,8)
Troubles du sommeil	16	65,5	(54,3 ; 75,8)

L'adhésion thérapeutique dans sa définition prend en compte la volonté du patient et un ensemble d'autres déterminants. En effet, elle se définit comme l'appropriation réfléchie de la part du patient de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements associée à la volonté de persister dans la mise en pratique d'un comportement prescrit [56]. Ceci implique de maintenir ce changement de comportement au fil du temps et de s'impliquer dans le processus [56]. L'adhésion correspond donc au degré d'acceptation du patient à la thérapeutique prescrite par le professionnel de santé et ce sur le long terme. Il s'agit d'un processus dynamique multifactoriel qui dépend de déterminants gravitant autour de la maladie, des traitements médicamenteux, du système de soins, du patient et de son entourage mais aussi des facteurs démographiques et socioéconomiques [57,58].

1.2.3.2. L'adhésion thérapeutique aux TAO ciblées

Plus particulièrement dans la LLC, nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique afin de faire un état des lieux des travaux effectués sur l'adhésion thérapeutique dans cette pathologie ou vis-à-vis de ces traitements. Pour cela, l'équation suivante a été proposée sur la base Pubmed® :

(medication adherence[MeSH Terms]) OR compliance) OR persistence) OR Treatment Refusal) OR non-adherence) OR non-compliance) OR nonadherence) OR treatment acceptance) OR adherence) AND Chronic lymphocytic leukemia).

Suite à cette revue, cinq articles ont été retenus (figure 7). Pour quatre d'entre eux, l'adhésion thérapeutique aux traitements de la LLC n'est pas objectivement évaluée ou est décrite comme un processus à surveiller et à prendre en compte dans la prise en charge du patient [11–14]. Pour le dernier, il s'agit d'une évaluation de l'adhésion thérapeutique lors d'un essai clinique où il a été mis en évidence que l'interruption transitoire de plus de 8 jours du traitement par ibrutinib est associée à une réduction significative de la survie sans progression du patient [59]. Ceci nous montre l'importance de l'adhésion thérapeutique pour prévenir les risques d'échec thérapeutique.

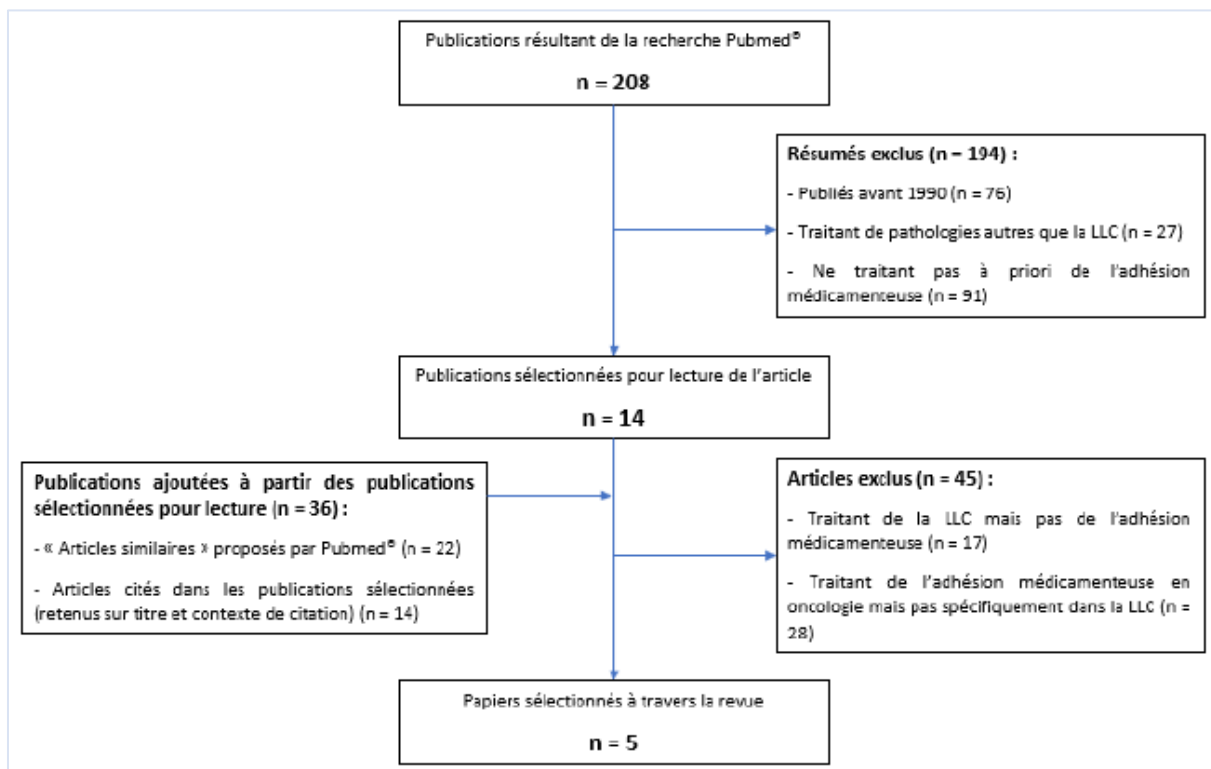


Figure 7 : Diagramme du procédé de sélection des articles concernant l'adhésion thérapeutique aux TAO

La même équation que la précédente adaptée à la pathologie a été proposée sur Pubmed® pour la MW et le LCM mais aucun article correspondant à nos critères de recherche n'a pu être relevé.

Pour optimiser les chances du patient à travers l'optimisation de son adhésion thérapeutique, différents types de suivi des patients sous TAO se sont développés, comme par exemple les consultations pharmaceutiques.

1.3. Les consultations pharmaceutiques (CP)

1.3.1. Définition

Les entretiens pharmaceutiques font partie depuis 2012 des missions du pharmacien d'officine. L'objectif de ces entretiens est de réduire les risques d'iatrogénie médicamenteuse en accompagnant le patient à l'initiation, dans le suivi du traitement et dans l'optimisation de l'observance thérapeutique [60]. Ces entretiens ont d'abord été orientés pour l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux et des patients asthmatiques. L'avenant 11 à la convention nationale pharmaceutique de 2012 évoque l'élargissement à d'autres domaines comme le sevrage tabagique ou encore les patients sous chimiothérapie orale [61]. Cependant, la mise en œuvre de ces entretiens pharmaceutiques à l'officine est difficile à cause de la diversité des TAO disponibles sur le marché et de la faible fréquence de dispensation par officine [3,15]. Développer des CP à l'hôpital prend tout son sens dans ce contexte et s'inscrit dans une prise en charge pluridisciplinaire ville/hôpital du patient traité par TAO.

Une différence doit être faite entre l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui est un processus défini d'accompagnement du patient dans la gestion de leur vie avec leur maladie chronique, pluridisciplinaire et mené sous la forme de programmes nécessitant une autorisation préalable de l'Agence Régionale de Santé (ARS) [4] ; et les CP qui sont un outil pouvant s'intégrer à un programme d'ETP et qui peut être proposé à n'importe quel patient, que le traitement soit prévu pour plusieurs années ou seulement quelques mois [3].

D'après la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), les CP en oncologie ont plusieurs objectifs [3]:

- Evaluer les connaissances du patient et/ou de l'aidant (notamment modalités de prise, EI) et son adhésion à sa prise en charge
- Donner au patient les moyens d'identifier, prévenir et limiter les EI et de connaître la conduite à tenir en cas d'effets graves
- Réaliser une analyse pharmaceutique du traitement médicamenteux (intégrant les médicaments, la phytothérapie, les compléments alimentaires, la Médecine Alternative et Complémentaire (MAC))
- Participer à l'évaluation et à l'amélioration de l'observance globale

Elles permettent aussi de créer un lien ville-hôpital avec les pharmacies d'officine dans l'objectif d'éviter les ruptures dans le parcours de soins du patient [62].

1.3.2. Les CP en oncologie en France

Plusieurs centres hospitaliers français ont mis en place des CP dans le cadre de la prescription de TAO. Une étude réalisée en 2016 sur 18 Centres de Lutte Contre le Cancer indiquait que 54,5% de ces centres avaient déployé un programme d'ETP et/ou des CP. Au total, 44,4% des centres avaient développé une coordination ville-hôpital [63]. Une étude menée auprès des hôpitaux du Grand Ouest de la France en 2016 a, à l'inverse, montré que la pratique de CP est encore très peu développée (un centre parmi les 23 établissements

répondeurs). Les consultations sur les TAO développées étaient menées par des Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) [64].

1.3.3. *Etudes développées portant sur les CP en Oncologie*

Afin de faire un état des lieux des études portant sur des CP mises en place en Oncologie, une recherche bibliographique a été menée en deux temps.

Dans un premier temps, une recherche bibliographique a été réalisée sur le site www.impactpharmacie.org pour avoir une vision des publications réalisées dans le domaine des CP. Sur la base des résultats obtenus, une seconde recherche a été menée, orientée sur les objectifs des études plutôt que sur l'activité.

Dans un second temps, les études pertinentes retrouvées ont permis de construire l'équation Pubmed® suivante :

((((((((((pharmaceutical care program[Title/Abstract]) OR medication therapy management[Title/Abstract]) OR pharmacotherapy follow-up[Title/Abstract]) OR pharmaceutical consultations[Title/Abstract]) OR pharmacist-directed care program[Title/Abstract]) OR clinical oral chemotherapy program[Title/Abstract]) OR supporting care[Title/Abstract]) OR pharmacist outpatient service[Title/Abstract]) OR multidisciplinary pharmaceutical care[Title/Abstract]) AND (((((((((((oral chemotherapy[Title/Abstract]) OR ibrutinib[Title/Abstract]) OR idelalisib[Title/Abstract]) OR venetoclax[Title/Abstract]) OR anti-cancers therapeutics[Title/Abstract]) OR antineoplastics drugs[Title/Abstract]) OR ambulatory chemotherapy[Title/Abstract]) OR ambulatory oncology clinic[Title/Abstract]) OR antineoplastics agents[Title/Abstract]) OR oral anticancer therapies[Title/Abstract]) OR chemotherapy[Title/Abstract])).

Cette recherche a permis de sélectionner 34 articles, dont 14 décrivant des études portant sur la mise en place d'une activité pharmaceutique dans un service d'Oncologie [61-74]. Ces études sont présentées dans le tableau en annexe 2. [65–78]

L'analyse des différentes études a permis de déterminer quelle serait la meilleure méthode pour évaluer l'impact des CP à mettre en place.

1.3.4. *La Pharmacie Clinique au CHU d'Angers*

La Pharmacie Clinique est actuellement développée au CHU d'Angers à travers différentes activités :

- Conciliation médicamenteuse dans les services de Médecine Interne, Gériatrie et Oncohématologie adulte
- Ateliers d'ETP pour les patients en post-infarctus, pour les patients traités pour une épilepsie et pour les patients atteints d'une insuffisance surrénalienne.
- Accompagnement des parents d'enfants atteints d'un cancer et traités par une TAO en sortie d'hospitalisation

Le développement des CP présentées dans ce travail a débuté sur demande des hématologues, satisfaits de la conciliation médicamenteuse déjà implantée dans leur service. Elles ont fait l'objet de mon mémoire de master 2 et consistent en la mise en œuvre de CP initiales et de suivi. Les données concernant le contenu et l'organisation des CP sont décrites dans la partie suivante.

2.MISE EN PLACE DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES

Les CP mises en place au CHU d'Angers ont été élaborées et sont issues d'un travail entre l'équipe de Pharmacie Clinique et les hématologues. Dans cette partie seront présentés :

- la méthode utilisée pour l'élaboration des CP
- le dispositif de CP mis en place au CHU d'Angers

Les points-clés développés et les limites observées seront ensuite discutés.

2.1. Méthode utilisée pour l'élaboration des consultations

2.1.1. Définition du périmètre des consultations

Comme développé en introduction, les CP en Oncologie sont en plein essor. Au CHU d'Angers, le service d'Oncohématologie adulte a exprimé le souhait de développer cette activité de Pharmacie Clinique. C'est à travers la volonté conjointe des chefs de service de la Pharmacie et d'Hématologie et à l'initiative des praticiens hospitalo-universitaires, notamment avec le groupement GOAL « Grand Ouest Against Leukemia », que ce projet se développe. Il s'inclut dans un cadre de soins et de recherche en Pharmacie Clinique en Oncohématologie.

Les nouvelles TAO que sont l'ibrutinib, l'idelalisib et le venetoclax sont les traitements ciblés pour les CP car pourvoyeuses d'EI similaires et responsables, comme décrits pour l'ibrutinib, d'arrêts de traitement [79]. Le choix de ces traitements se justifie par l'incidence élevée de leur utilisation, les EI qu'ils génèrent, l'importance de l'adhésion thérapeutique à ces molécules en termes de survie sans progression et par l'absence de données concernant l'impact d'activités de Pharmacie Clinique pour ces patients.

Les CP ayant comme principale ligne directrice le traitement plutôt que la pathologie, il a été décidé, en accord avec les pharmaciens cliniciens et les hématologues, d'ouvrir aussi ces CP aux patients traités par ces molécules pour une MW ou un LCM. Les CP sont donc proposées à tous les nouveaux patients initiant un traitement par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax dans le cadre d'une LLC, d'une MW ou d'un LCM.

La focalisation sur ces traitements permet de s'adapter aux conditions de mise en place de ces CP sur le plan des ressources humaines. Ces conditions permettent de développer un projet viable et pérenne. Sur ce plan, les CP seront encadrées par deux pharmaciens seniors dont un présent dans le service à mi-temps. En fonction des ressources disponibles dans le futur, un interne en Pharmacie pourra participer aux CP.

2.1.2. Intégration dans le parcours de soins du patient

Le parcours de soins du patient en cancérologie s'est développé grâce à la mise en place de différents « plan cancer » par le ministère de la santé.

Le premier « plan cancer 2003-2007 » [80] a permis de mettre en place :

- Le dispositif d'annonce du diagnostic
- Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)
- Le programme personnalisé de soins (PPS) qui formalise la prise en charge thérapeutique et le suivi adapté aux besoins du patient

Le dernier « plan cancer 2014-2019 » [81] expose 18 objectifs permettant de « guérir plus de personnes malades », « préserver la continuité et la qualité de vie », « investir dans la prévention et la recherche » et enfin « optimiser le pilotage et les organisations ». Les CP entrent dans l'objectif N°2 du « plan cancer 2014-2019 » visant à « garantir la qualité et la sécurité des prises en charges », mais aussi dans l'objectif N°3 visant à « accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques ». Il y est explicitement question de la sécurisation de l'utilisation des TAO avec notamment l'objectif de « Développer une information pour les patients en miroir des guides nationaux sur les chimiothérapies orales en particulier sur la prévention et la gestion des effets secondaires pour améliorer la qualité de vie, l'observance et la sécurité des traitements ».

En Oncohématologie au CHU d'Angers, les CP sont intégrées dans le parcours de soins du patient dans cet objectif. Actuellement, aucun autre dispositif spécifique visant à répondre particulièrement aux objectifs sur les TAO n'a été développé dans le service.

2.1.3. Définition de l'organisation des consultations

La construction des CP de primo-prescription de TAO se base sur les retours d'expériences d'autres centres ayant déjà débuté ce type d'activité, en tenant compte de l'organisation du service d'Oncohématologie. Ces retours d'expérience ont été collectés à partir de recherches bibliographiques sur Pubmed®, de consultations de documents mis en ligne par des sociétés savantes telles que la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) [82], la SFPO [3], la Société Française d'Hématologie (SFH) [10] ou encore l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) des Pays de la Loire [83]. Des entretiens téléphoniques ont par ailleurs eu lieu avec des pharmaciens de centres ayant déjà mis en place les CP (comme le CHU de Brest pour lequel la mise en place des CP a fait l'objet d'un sujet de thèse d'une interne en Pharmacie Hospitalière [84]) ou en cours de réflexion pour une mise en place prochaine (comme le Centre Hospitalier de La Roche-sur-Yon qui s'est associé avec d'autres centres de la région Ouest autour d'un projet PREPS (Programme de REcherche sur la Performance du système des Soins). L'objectif de ces différentes recherches a été de réaliser rapidement un état des lieux des différentes organisations mises en place dans plusieurs centres et de sélectionner les éléments les plus pertinents applicables au contexte angevin.

Sur le plan matériel, les CP nécessitent de bénéficier d'une salle de consultation en Hôpital De Jour (HDJ) à proximité de la salle de consultation de l'hématologue. Une réunion

avec le cadre de l'HDJ a donc eu lieu afin d'objectiver la faisabilité des CP par rapport au planning des salles de consultations (partagées suivant le jour de la semaine entre l'ensemble des consultations d'Hématologie, d'endocrinologie, de douleur et de médecine interne). Pour faciliter cette gestion et dans un même temps pour avoir la possibilité de coter l'acte, un profil de consultation a spécifiquement été créé pour les CP. Ceci permet ainsi aux secrétaires d'Hématologie, elles aussi impliquées dans le dispositif, de planifier les CP et de réserver une salle.

2.1.4. Mise en place des éléments supports de l'activité

Les éléments supports à savoir les documents, guides, carnet de suivi, questionnaires, comptes-rendus, courriers, fiches d'aide, fiches produits, plan de prise, tableurs ou encore support de recueil ont été créés. Ils s'appuient en partie sur des travaux entrepris dans d'autres centres pratiquant les consultations pharmaceutiques en oncologie ou fournis par les sociétés savantes [3,84]. Ces derniers ont pour la plupart été modifiés pour adaptation à l'organisation validée au CHU d'Angers ou après discussion avec les pharmaciens ou les médecins dans un objectif d'amélioration.

2.1.5. Validation avec les équipes pharmaceutiques et médicales

L'organisation définie ainsi que les documents supports ont été présentés et validés dans un premier temps par l'équipe de pharmaciens responsables de la Pharmacie Clinique du CHU d'Angers, puis par l'équipe d'hématologues. Cette étape a en outre permis l'apport de quelques modifications mineures au projet, permettant son amélioration à travers les remarques de chacun et son adaptation à l'organisation du service.

2.2. Les consultations pharmaceutiques développées

2.2.1. Le dispositif des consultations pharmaceutique mis en place

A l'issue de l'étape de recherche et de développement du projet, l'activité a pu être structurée de manière à ce qu'elle puisse être reproductible et efficace. L'ensemble du dispositif est représenté en figure 9.

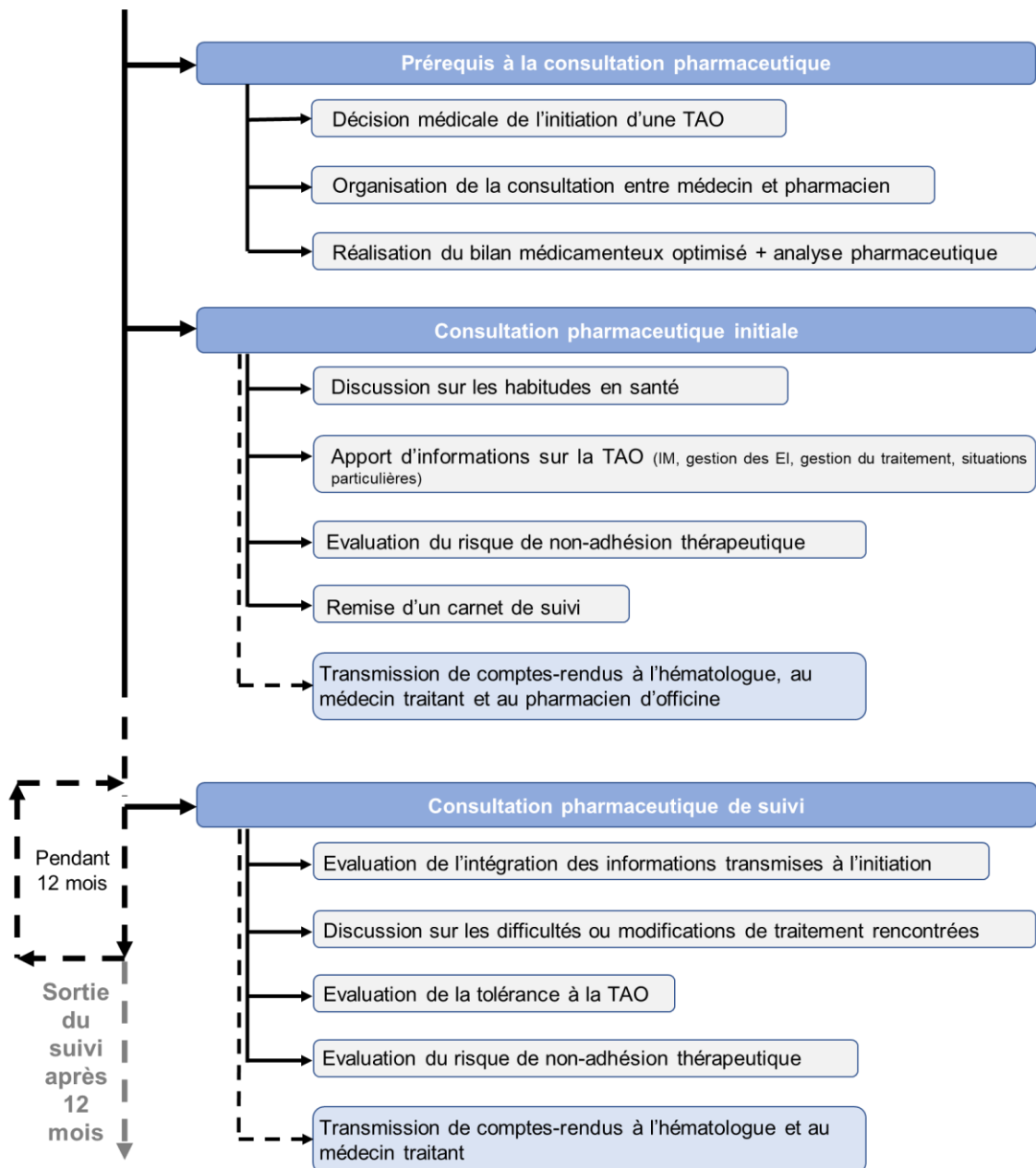


Figure 8 : Organisation des CP du CHU d'Angers

2.2.1.1. Décision de mise sous TAO

Le pharmacien clinicien repère les patients éligibles aux CP lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'Hématologie. Celle-ci a lieu tous les mercredis matin et réunit : hématologues, cytobiologistes, biologistes moléculaires, radiothérapeutes, radiologues, et pharmaciens de l'Unité de Reconstitution des Cytostatiques (URC) de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

2.2.1.2. Organisation de la consultation entre médecin et pharmacien

A l'issue de cette RCP, lorsque des initiations de traitement par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax sont décidées collégialement, le pharmacien clinicien se met en relation directe avec l'hématologue du patient concerné pour planifier la CP initiale. Celle-ci doit être au mieux programmée à la suite directe de la consultation médicale de primo-prescription.

Une fois la date de la consultation médicale de primo-prescription connue, le pharmacien se met en relation avec la secrétaire du médecin pour planifier la CP initiale dans le logiciel de rendez-vous et pour réserver une salle de consultation en Hôpital De Jour (HDJ).

2.2.1.3. Préparation de la consultation

En amont de la consultation, des activités de Pharmacie Clinique sont réalisées. Il s'agit du Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO) suivi d'une analyse pharmaceutique de ce dernier. Le BMO est, comme recommandé par la SFPC [85] et la HAS [2], basé sur la collecte des traitements des patients à partir de trois sources différentes. Les sources préférentielles dans le cadre de nos consultations sont le Dossier Patient Informatisé (DPI) (Crossway®), l'entretien avec le patient lors d'un appel téléphonique en amont de la consultation et la communication avec le pharmacien d'officine [86]. La nouvelle TAO est ajoutée à ce BMO de manière à l'inclure par la suite dans l'analyse pharmaceutique.

Concernant la prise de contact avec le patient, il a été convenu avec les hématologues que celle-ci doit se faire après information préalable du patient par courrier (annexe 3) ou par l'hématologue lui-même afin d'expliquer le rôle du pharmacien clinicien dans sa prise en charge. Si les délais sont trop courts pour informer préalablement le patient, le contact direct du pharmacien clinicien est possible après accord de l'hématologue.

Après obtention de l'accord du patient, son pharmacien d'officine est contacté par le pharmacien clinicien pour échanger sur ses traitements. Le pharmacien d'officine transmet les ordonnances du patient et les potentiels traitements d'automédication et/ou de phytothérapie dispensés. Ce temps d'échanges avec le pharmacien d'officine est aussi l'occasion de lui présenter le dispositif de CP et le lien ville-hôpital associé. Son adresse mail (si elle est sécurisée) et son numéro de fax sont récupérés pour lui faire parvenir en amont l'ordonnance du traitement. Ceci lui permet d'anticiper la commande de la TAO (si le médicament est disponible en ville).

Une fois le BMO complété, une analyse pharmaceutique est effectuée selon les recommandations de la SFPC et menée de manière standardisée par différents pharmaciens [87]. Cette analyse permet la détection de Problèmes Pharmacothérapeutiques (PPT), par exemple une posologie, un dosage ou encore une association de médicaments inadaptés aux recommandations en vigueur ou aux paramètres du patient. Une Intervention Pharmaceutique (IP) est alors menée auprès du médecin (ou du patient) pour lui signaler un problème et lui proposer une alternative.

Par exemple, en cas d'interaction médicamenteuse (IM) significative détectée lors de l'analyse, l'hématologue du patient est prévenu en amont de la consultation et une alternative lui est proposée. Dans les cas les plus complexes, un avis externe peut être demandé si le médicament à l'origine de l'IM est prescrit par un spécialiste.

2.2.1.4. Déroulement de la consultation pharmaceutique initiale

Celle-ci a lieu immédiatement après la consultation médicale de primo-prescription de manière à ne pas faire revenir le patient dans un second temps. La durée maximale prévue de la CP est estimée à 60 minutes. Afin d'homogénéiser le contenu de la CP selon le pharmacien qui la mène, une trame d'entretien inspirée par celle proposée par la SFPO a été mise en place (annexe 4).

La CP initiale se déroule en 3 temps :

1. Un échange a lieu avec le patient autour de sa pathologie, ses comorbidités et les traitements associés. Un nouveau point est fait sur l'usage potentiel d'automédication, de phytothérapie, de compléments alimentaires. Une information est faite sur les risques potentiels associés et l'importance d'en discuter avec un professionnel de santé. Les difficultés que peut rencontrer le patient dans la prise de son traitement sont évaluées, tant sur l'administration de la TAO que sur la compréhension de la posologie ou des modalités de prise. En fonction des co-traitements et selon la volonté du patient, un plan de prise est complété avec lui.
2. Si le patient est traité avant l'initiation de la TAO pour d'autres pathologies, une évaluation de son adhésion médicamenteuse est réalisée à l'aide du test de Girerd [88].
3. Les informations importantes (modalités de prise, précautions d'emploi, mécanisme d'action, ...) sur le nouveau traitement n'ayant pas encore été abordées auparavant sont discutées avec le patient. En support de ces informations, un carnet de suivi (annexe 5) est remis et expliqué au patient pour qu'il puisse avoir une trace écrite des points importants. Ce carnet, initialement inspiré par celui développé par l'OMEDIT Pays de la Loire [89], comporte principalement des conseils sur le bon usage des traitements à domicile [90], une fiche d'informations sur la TAO prescrite (modalités de prise, précautions particulières, EI principaux) [91], une section de recueil des EI constatés avec la possibilité de noter l'intensité de l'EI, une partie permettant d'écrire les questions qui leur viennent à domicile et enfin une partie permettant un lien ville-hôpital entre les différents professionnels de santé.

2.2.1.5. Déroulement de la consultation pharmaceutique de suivi

La CP de suivi a lieu à distance de la CP initiale, dans l'idéal juste avant la première consultation médicale de suivi. L'objectif de cette CP de suivi est de faire un point avec le patient des difficultés qu'il a pu rencontrer depuis l'initiation de la TAO et de collecter pour l'hématologue les EI constatés. Comme pour la CP initiale, une trame d'entretien est utilisée pour mener l'entrevue.

La CP de suivi se déroule en 3 temps :

1. Un point est réalisé sur les difficultés rencontrées depuis la dernière consultation ainsi que les modifications de traitement ou des habitudes en santé. La compréhension du patient sur les points fondamentaux du traitement (modalités de

prise, précautions particulières, EI principaux) est évaluée à l'aide d'un questionnaire (annexe 6) que le patient complète. Les réponses erronées sont corrigées et rediscutées immédiatement avec le patient. Ce questionnaire spécifique à la molécule prescrite comporte 13 questions fermées qui sont chacune associées à un degré de certitude (« peu certain », « à peu près certain », « plutôt certain » ou « sûr et certain »). Ainsi, les points « vrais » associés à un degré de certitude important ne seront pas revus avec le patient, les points « vrais » ou « faux » associés à un degré de certitude faible (« peu certain » et « à peu près certain ») seront réexpliqués et les points « faux » associés à un degré de certitude important (« plutôt certain » et « sûr et certains ») seront rediscutés plus précisément afin de modifier cette fausse certitude acquise [92].

2. La recherche d'une éventuelle intolérance du patient au traitement est réalisée. Pour cela, le premier outil disponible est le carnet de suivi dans lequel il a eu la possibilité d'y inscrire un EI constaté. De plus, une fiche d'aide à la détection des EI est mise à disposition du pharmacien clinicien pour faciliter la recherche (annexe 7). Celle-ci aborde à l'aide de plusieurs questions les EI les plus fréquents décrits dans la littérature scientifique. Le pharmacien peut cocher si le patient a ressenti ou non cet effet. Les EI recueillis sont ensuite inscrits sur le compte-rendu et envoyés à l'hématologue.
3. L'évaluation de l'adhésion thérapeutique du patient à sa TAO à l'aide du test de Girerd est à nouveau réalisée.

Plusieurs CP de suivi sont programmées durant la première année de suivi, en fonction des consultations médicales de suivi prévues avec l'hématologue. Un minimum de deux CP de suivi est nécessaire. Pour les années suivantes, les CP sont poursuivies sur demande de l'hématologue, du patient ou si le pharmacien clinicien estime qu'il est nécessaire de continuer au-delà.

2.2.1.6. Transmissions du compte-rendu de la consultation pharmaceutique aux professionnels de santé

A l'issue de la CP initiale, un compte-rendu détaillé est rédigé reprenant le BMO et les potentielles IP en lien avec l'analyse pharmaceutique. Il synthétise également les points abordés lors de la CP (annexe 8). Ce compte-rendu est envoyé par mail à l'hématologue et par voie postale au médecin traitant. Le courrier adressé au pharmacien d'officine (par messagerie sécurisée ou par fax) comporte le BMO et l'analyse pharmaceutique ainsi qu'un bref résumé des points vus lors de la CP (annexe 9). Une fiche d'aide à la dispensation du traitement validée par l'OMEDIT Pays de la Loire lui est également envoyée [93]. En effet, les TAO sont des thérapies couteuses qui font l'objet d'un nombre limité de dispensations en officine et sont donc moins bien connues par les professionnels de santé libéraux. Une adresse mail spécifique consultable par les pharmaciens cliniciens a été mise en place au CHU pour faciliter les échanges et la transmission d'informations entre la ville et l'hôpital.

A l'issue de la CP de suivi, un compte-rendu de la consultation est envoyé à l'hématologue et au médecin traitant. Une discussion avec l'hématologue à la suite de sa consultation médicale de suivi est entreprise dans l'objectif de savoir si de nouveaux traitements ont été prescrits. En fonction de cela, un nouveau BMO et une nouvelle analyse pharmaceutique sont réalisés et transmis. Le recueil des EI constatés par le patient est retranscrit dans le courrier dans l'objectif de prévenir le médecin traitant.

2.2.1.7. Les indicateurs de suivi mis en place

La collecte des indicateurs de suivi sont collectés au cours du processus pour chaque patient. Les données renseignées sont listées dans le tableau suivant (tableau XIV).

Tableau XIV : indicateurs de suivi collectés lors de l'activité

Données descriptives
Date de discussion en RCP
Date de la consultation pharmaceutique
Nombre de médicaments (<i>prescrits, automédication, médecine alternative</i>)
Nombre de problèmes pharmacothérapeutiques rencontrés (<i>+ modifications immédiates</i>)
Nombre d'interactions médicamenteuses (<i>avec la TAO initiée</i>)
Score d'adhésion de Girerd
Temps consacré par le pharmacien (<i>Préparation, entretien, rédaction</i>)
Scores de compréhension (<i>gestion de la TAO, gestion des EI</i>)
Satisfactions (<i>patient, hématologue, pharmacien d'officine</i>)

2.2.2. *Indicateurs collectés depuis la mise en place des consultations*

2.2.2.1. Indicateurs généraux

Depuis l'initiation des CP en mai 2019 et jusqu'au 05 août 2020, 32 patients ont initié une des trois TAO dans le cadre d'une LLC, d'une MW ou d'un LCM. Parmi eux, 26 (81,2%) ont pu bénéficier des CP développées. Les patients n'ayant pas bénéficié des CP malgré leur éligibilité ont pour la totalité d'entre eux initié leur TAO peu avant la RCP d'Hématologie ou juste après celle-ci. L'équipe de Pharmacie Clinique n'était donc pas en capacité de préparer la consultation avec le patient et de le rencontrer à la suite de la consultation médicale.

La répartition des CP depuis leur mise en place est présentée dans la figure 14. Une absence de recrutement est notable au cours des 5 premiers mois suivant la mise en place des CP, contrairement aux mois précédents la mise en place. Une absence de recrutement est aussi constatée durant la période de confinement liée au Coronavirus (mars et avril 2020).

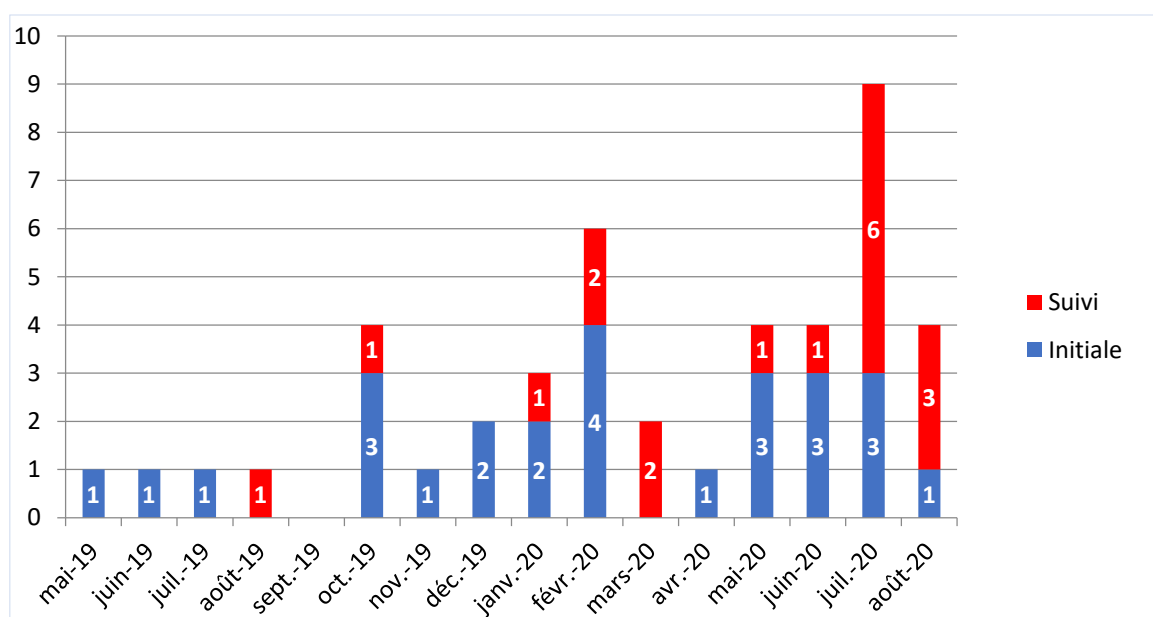


Figure 9 : Répartition des CP initiales et de suivi depuis leur mise en place

L'ensemble des CP ont été menées par 2 pharmaciens et 1 interne en Pharmacie, parfois accompagnés d'un externe en Pharmacie (tableau XV).

Tableau XV : Répartition des CP selon le pharmacien

Pharmacien	CP initiale (n=26)	CP de suivi (n=18)
Pharmacien N°1, n (%)	17 (65,4)	9 (50,0)
Pharmacien N°2, n (%)	1 (3,8)	2 (11,1)
Interne en Pharmacie, n (%)	8 (30,8)	7 (38,9)

En moyenne, la préparation et la réalisation de la CP initiale dure un peu plus de 2 heures et 15 minutes, contre 1 heure et 5 minutes pour la préparation et la réalisation d'une CP de suivi (tableau XVI).

Tableau XVI : Temps moyens pris par le pharmacien pour la réalisation du processus

Etape de la CP	Temps moyen \pm écart-type (min)
Bilan médicamenteux optimisé (BMO)	30,7 \pm 14,3
Analyse pharmaceutique	27,5 \pm 7,8
Consultation pharmaceutique initiale	45,0 \pm 16,8
Rédaction et transmission des comptes rendus (CP initiale)	40,8 \pm 10,4
Temps total pour la consultation initiale	137,9 \pm 38,8
Consultation pharmaceutique de suivi	34,7 \pm 12,8
Rédaction et transmission des comptes rendus (CP de suivi)	30,6 \pm 4,4
Temps total pour la consultation suivi	65,3 \pm 13,8

La réalisation de la CP initiale se faisant très majoritairement à la suite de la consultation médicale de primo-prescription, le délai entre ces deux entretiens est très court (tableau XVII). La première CP de suivi est réalisée en moyenne quasiment 3 mois après la CP

initiale. La seconde CP de suivi est quant à elle réalisée en moyenne 6,6 mois après la première CP de suivi.

Tableau XVII : délais entre les différentes consultations composant le processus

Délais	Temps moyen \pm écart-type (jours)
Entre la consultation médicale et la CP initiale	0,16 \pm 0,69
Entre la CP initiale et la première CP de suivi	86,0 \pm 57,1
Entre la première CP de suivi et la seconde CP de suivi	199,7 \pm 80,0

2.2.2.2. Indicateurs pharmacothérapeutiques

Le nombre de médicaments prescrits aux patients suite à l'initiation de la TAO est en moyenne de 7,8 lignes de traitement, sachant que 27,0% des patients ont une ordonnance d'au moins 10 lignes de traitement (tableau XVIII). L'automédication est pratiquée pour quasiment la moitié d'entre eux (42,3%) et près d'un tiers (30,8%) utilisent des médecines alternatives comme l'usage de phytothérapie, de tisanes ou encore de compléments alimentaires en parallèle de leurs traitements prescrits.

Tableau XVIII : Nombre de médicaments et autres produits consommés par les patients

Utilisation des médicaments et autres produits	
Nombre de médicaments prescrits par patient	
Moyenne (écart-type)	7,8 \pm 4,5
Médiane [min-max]	8 [1-19]
Nombre de patients ayant ≥ 10 médicaments prescrits, n (%)	7 (27,0)
Nombre d'automédications utilisées par patient	
Moyenne (écart-type)	0,7 \pm 1,0
Médiane [min-max]	0 [0-3]
Nombre de patients pratiquant l'automédication, n (%)	11 (42,3)
Nombre de médecines alternatives consommées par patient	
Moyenne (écart-type)	0,7 \pm 1,6
Médiane [min-max]	0 [0-8]
Nombre de patients utilisant des médecines alternatives, n (%)	8 (30,8)

L'analyse pharmaceutique met en évidence en moyenne 1,3 PPT par patient, sachant que 65,4% d'entre eux ont au moins un PPT détecté dans leur traitement (tableau XIX). En moyenne 14,2% des lignes analysées sont associées à un PPT. Parmi ces PPT, les IM entre les médicaments sont rencontrés chez 34,6% des patients et des IM sont rencontrées avec les médecines alternatives chez 62,5% des patients qui en utilisent.

Tableau XIX : Résultats quantitatifs des problèmes pharmacothérapeutiques détectés

Résultats de l'analyse pharmaceutique	
Nombre de problèmes pharmacothérapeutiques détectés par patient	
Moyenne (écart-type)	1,3 ± 1,2
Médiane [min-max]	1 [0-4]
Nombre de patients avec un problème détecté, n (%)	17 (65,4)
Proportion moyenne de lignes associées à un problème	
Moyenne (écart-type)	14,2% ± 13,9
Médiane [min-max]	14,8% [0-50]
Nombre d'IM détectées (hors MAC)	
Moyenne (écart-type)	0,4 ± 0,7
Médiane [min-max]	0 [0-3]
Nombre de patients présentant une IM (hors médecines alternatives), n (%)	9 (34,6)
Nombre d'IM détectées avec les médecines alternatives	
Moyenne (écart-type)	0,4 ± 1,1
Médiane [min-max]	0 [0-5]
Nombre de patients présentant une IM avec médecines alternatives, n (%)	5 (62,5)

Le score de Girerd et les scores d'évaluation des connaissances sur la gestion de la TAO et sur la gestion des EI sont présentés (tableau XX). On remarque une évolution de ces scores entre la CP initiale et la CP de suivi avec une baisse du score moyen d'un point.

Tableau XX : Résultats quantitatifs des différents scores recueillis durant les CP

Éléments recueillis au cours des consultations pharmaceutiques	
Score de Girerd en CP initiale	
Moyenne (écart-type)	5,0 ± 1,0
Médiane [min-max]	5 [3-6]
Score de Girerd en CP de suivi	
Moyenne (écart-type)	4,0 ± 0
Médiane [min-max]	4 [3-6]
Score sur la gestion de la TAO en 1^{ère} CP de suivi (sur 7 points)	
Moyenne (écart-type)	5,5 ± 1,2
Médiane [min-max]	5,7 [2,7-6,7]
Score sur la gestion de la TAO en 2^{ème} CP de suivi (sur 7 points)	
Moyenne (écart-type)	6,2 ± 0,9
Médiane [min-max]	6,4 [5,0-7,0]
Score sur la gestion des EI en 1^{ère} CP de suivi (sur 6 points)	
Moyenne (écart-type)	3,5 ± 1,4
Médiane [min-max]	3,9 [0,5-5,7]
Score sur la gestion des EI en 2^{ème} CP de suivi (sur 6 points)	
Moyenne (écart-type)	5,4 ± 0,8
Médiane [min-max]	5,6 [4,2-6,0]

Le score de Girerd définit le risque d'inobservance comme suivant :

- Score = 6 : Risque d'inobservance faible
- Score = 4 ou 5 : Risque d'inobservance modéré
- score <4 : Risque d'inobservance important

2.2.2.3. Indicateurs de satisfaction

Satisfaction des patients

Un tiers des patients ont répondu au questionnaire de satisfaction à la suite de la CP initiale, contre près de deux tiers pour le questionnaire proposé suite à la CP de suivi (tableau XXI). A noter que les 7 patients ayant répondu au questionnaire sur les CP initiales ne sont pas les mêmes que les 10 patients ayant répondu au questionnaire suite au CP de suivi.

Tableau XXI : Taux de réponse aux questionnaires de satisfaction (patients)

Questionnaire	Taux de réponse n (%)
Suite à la CP initiale	7/26 (26,9%)
Suite à une ou plusieurs CP de suivi	10/14 (71,4%)

Concernant la CP initiale, les patients sont globalement satisfaits du déroulement de la CP et de son contenu (figure 10). Parmi les 3 patients ayant répondu « plutôt non » aux questions ci-dessous, 1 patient a répondu plutôt non aux 3 questions concernées. Il s'agit d'un patient avec un niveau socio-éducatif élevé qui avait déjà effectué des recherches au sujet de sa nouvelle TAO. Il a par ailleurs ajouté en commentaire du questionnaire qu'il aurait aimé discuter plus en profondeur des EI.

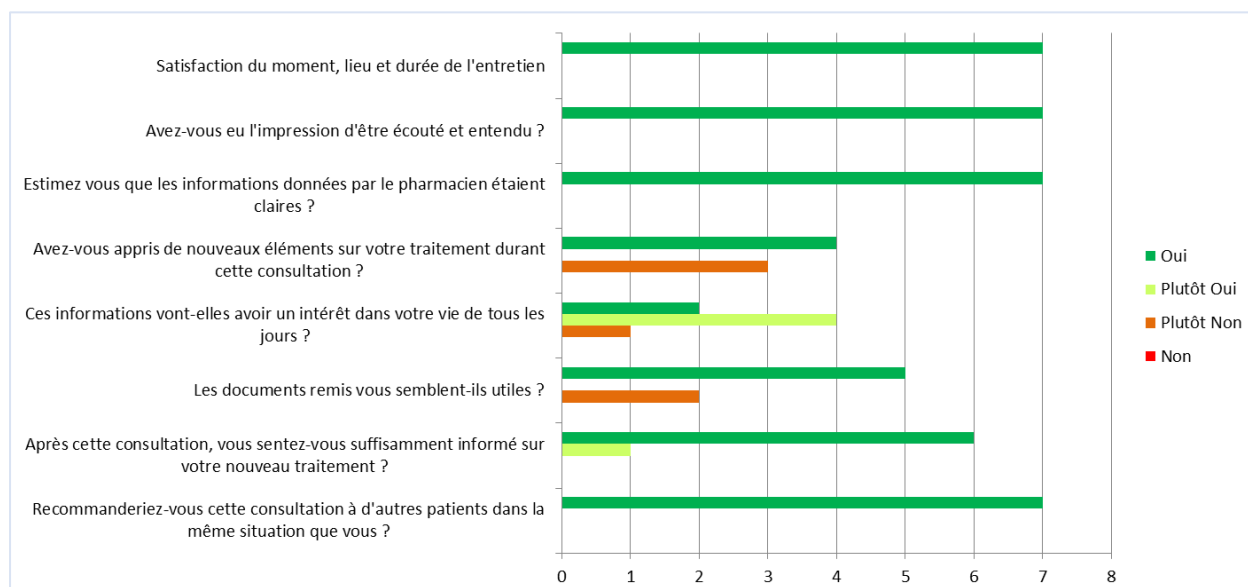


Figure 10 : Résultats du questionnaire de satisfaction (patients) suite à la CP initiale

Concernant la prise en charge suite à une ou plusieurs CP de suivi, les patients sont globalement très satisfaits (figure 11). Un patient a ajouté en commentaire qu'il « trouve qu'on a plus le temps » et qu'il « comprend mieux qu'avec le médecin ».

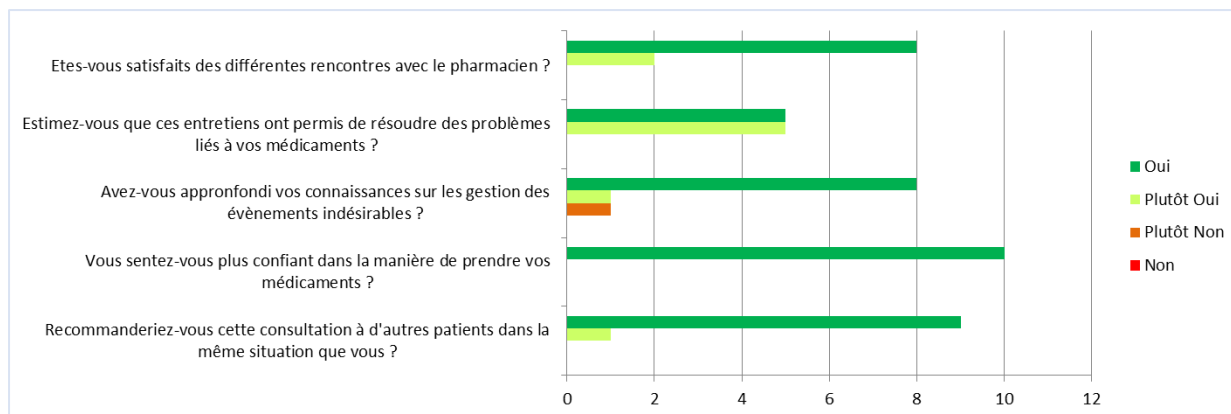


Figure 11 : Résultats du questionnaire de satisfaction (patients) suite aux CP de suivi

Satisfaction des hématologues

Environ deux tiers des hématologues (8/11, soit 72,7%) ont répondu au questionnaire de satisfaction, dont près d'un tiers d'entre eux (3/11, soit 27,3%) après une unique relance par mail.

Concernant l'organisation des CP, les hématologues sont satisfaits du mode de repérage des patients même si l'ensemble de leurs patients n'ont pas forcément bénéficié des CP (figure 12). Ils sont majoritairement intéressés pour s'entretenir avec le pharmacien clinicien en amont de la CP initiale pour discuter des points particuliers sur lesquels s'attarder. Par ailleurs, 75,0% des hématologues souhaiteraient ouvrir les CP à d'autres pathologies et médicaments que ceux initialement ciblés.

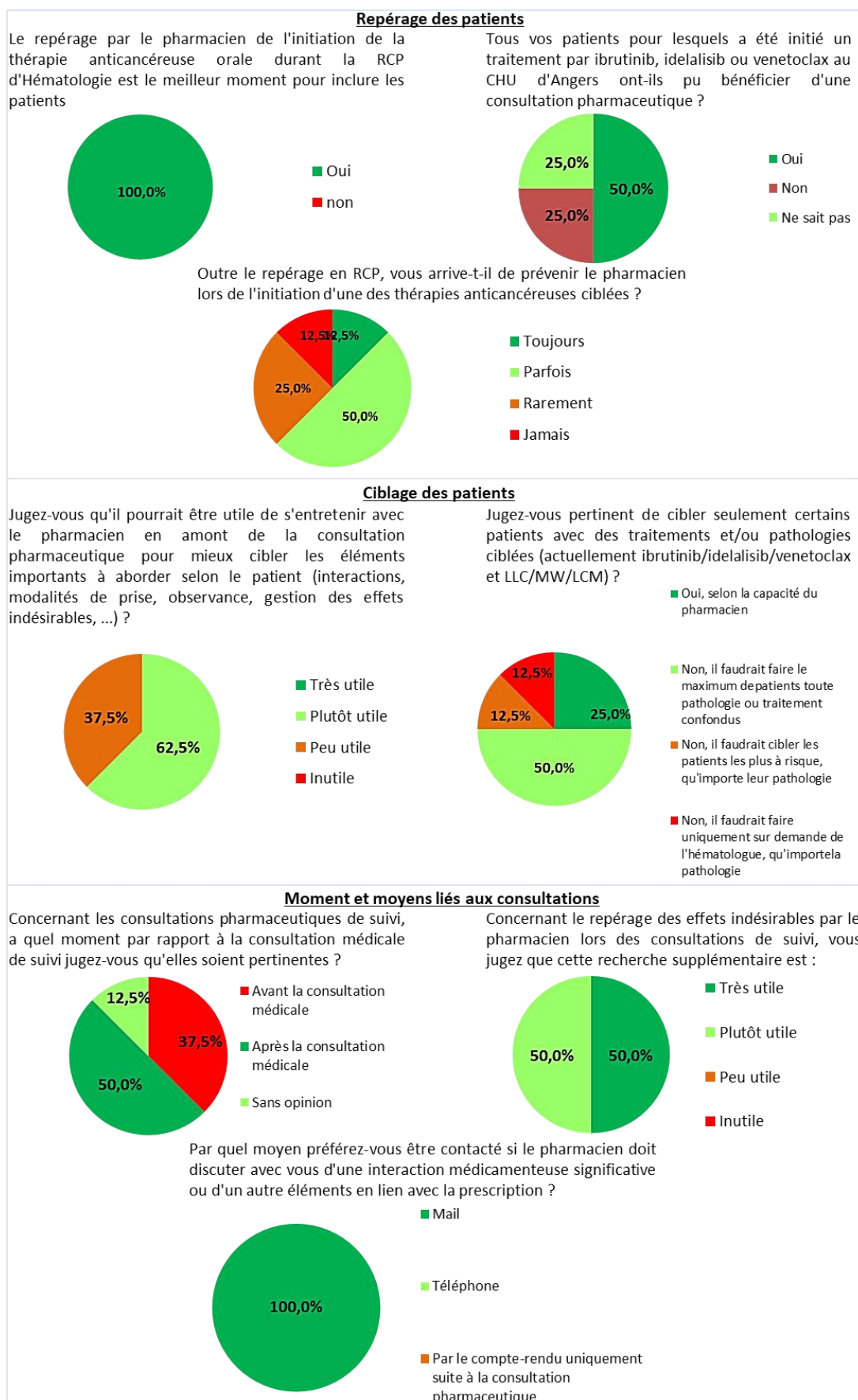


Figure 12 : Résultats du questionnaire de satisfaction (hématologues) concernant l'organisation des CP

Concernant les comptes rendus envoyés, les hématologues évaluent comme étant utiles l'ensemble des informations qui leurs sont transmises en aval de la CP (figure 13). On note un intérêt moins important pour le rappel des principales comorbidités, ainsi que pour le ressenti du patient sur sa prise en charge globale et son comportement durant la consultation.

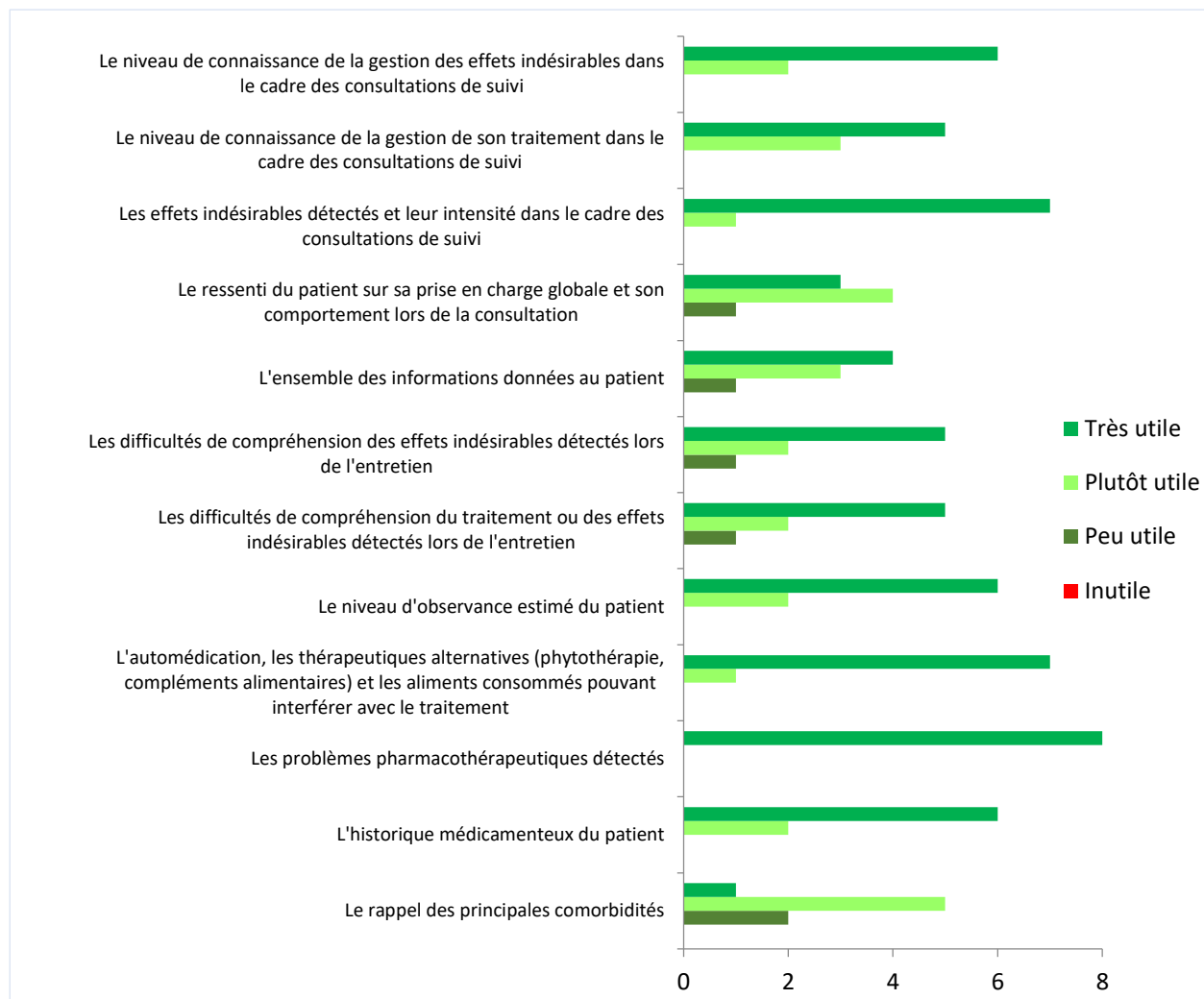


Figure 13 : Résultats du questionnaire de satisfaction (hématologues) concernant les éléments composant le compte-rendu envoyé à la suite de la CP

Concernant le contenu de la consultation, les hématologues jugent majoritairement utiles les éléments abordés pour améliorer la prise en charge du patient (figure 14). La rédaction d'un plan de prise détaillé et le lien avec la pharmacie de ville sont des éléments pour lesquels les hématologues attachent moins d'importance.

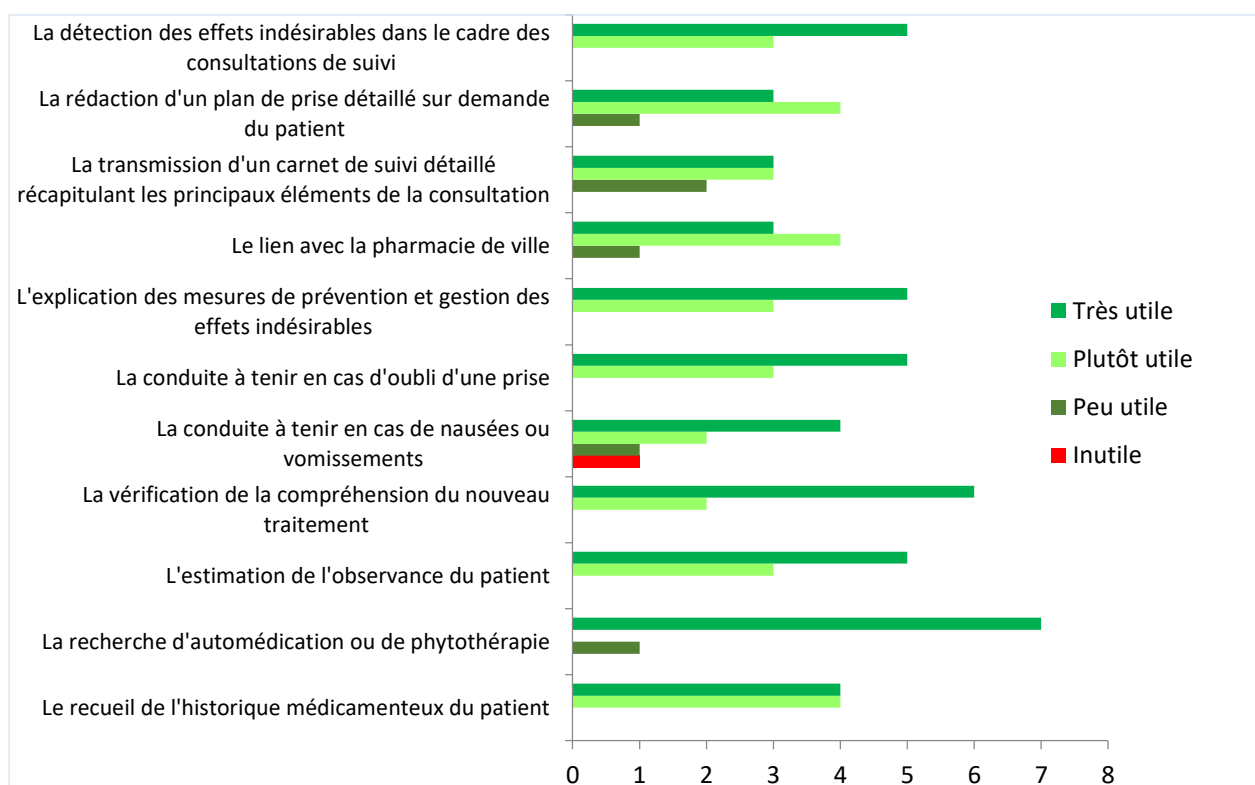


Figure 14 : Résultats du questionnaire de satisfaction (hématologues) concernant les éléments abordés durant les CP

Concernant l'appréciation globale, les hématologues ont donné une note moyenne de 8,1/10 aux CP par rapport à l'impact positif qu'elles ont pu avoir sur l'adhésion thérapeutique de leurs patients à leur traitement. Ils ont donné une note moyenne de 8,6/10 pour représenter leur satisfaction globale quant aux CP développées.

Des commentaires ont été laissés au sujet des CP et colligés dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Liste des commentaires laissés par les hématologues

Liste des commentaires laissés par les hématologues
« Le compte-rendu tel qu'il est rédigé me paraît exhaustif et pertinent. »
Pour augmenter la pertinence des CP, « attirer l'attention du patient et du pharmacien d'officine sur les interactions médicamenteuses. »
« Remerciements. Très bonne initiative, utile, appréciée par le médecin, le patient et ses proches. Comptes rendus rapides et clairs. A poursuivre. »
« Peut-être réfléchir à une meilleure articulation entre la consultation pharmacien et la consultation médecin, qui est souvent "en retard" par rapport à l'intervention du pharmacien (notamment en hôpital de jour, le temps de rencontrer le patient et de rédiger les ordonnances). »

Satisfaction des pharmaciens d'officine

Seuls 33,3% (9/27) des pharmaciens interrogés ont répondu au questionnaire de satisfaction qui leur a été envoyé par mail malgré une relance.

Concernant la prise en charge des patients sous anticancéreux, aucun pharmacien interrogé n'a encore mis en place d'entretiens pharmaceutiques spécifiques (figure 15). Ils sont pour deux tiers d'entre eux (66,7%) intéressés pour mettre en place des entretiens pharmaceutiques de suivi en collaboration avec le CHU, le reste des pharmaciens interrogés estimant manquer de temps. L'ensemble des pharmaciens interrogés sont intéressés par une formation sur les TAO même si la majorité d'entre eux ont pu déjà en suivre une.

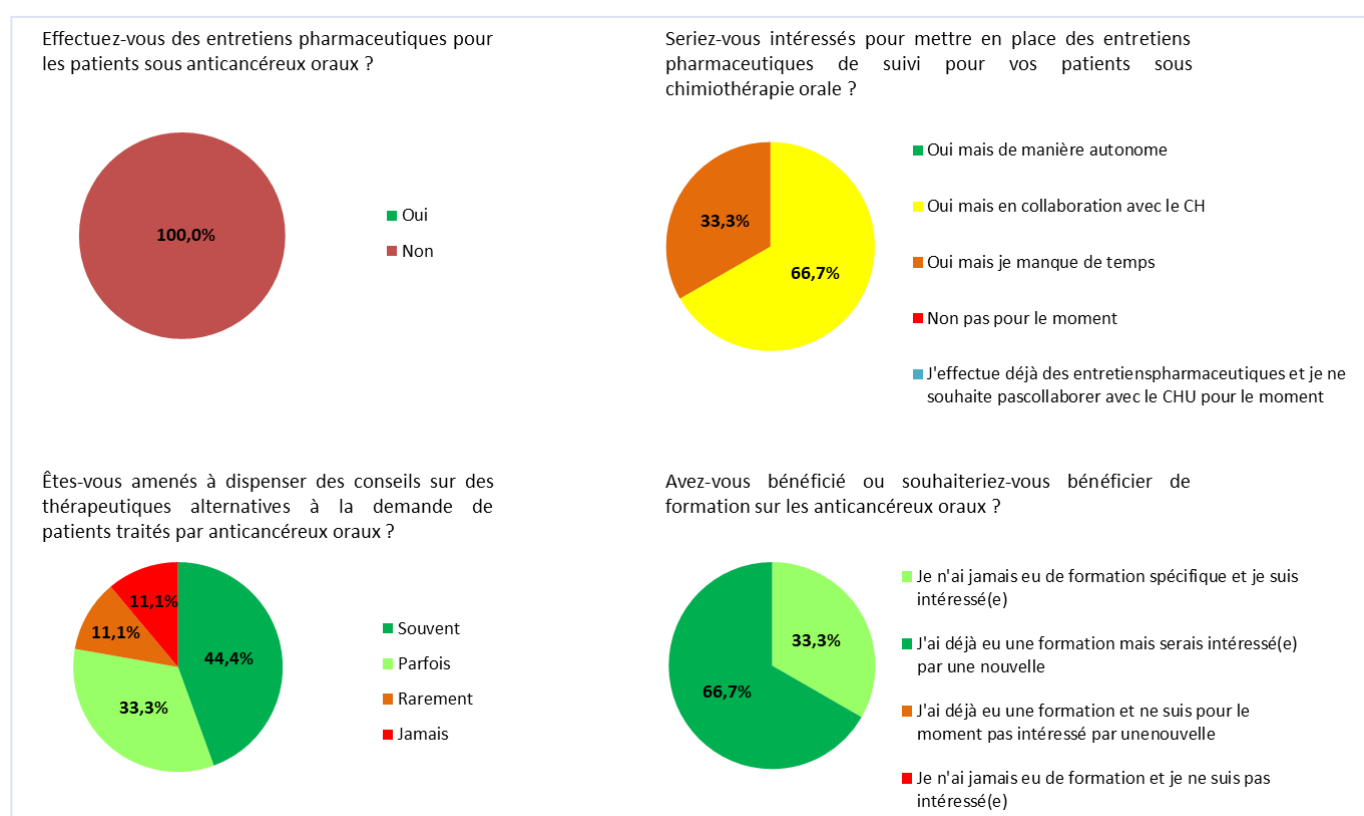


Figure 15 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant la prise en charge des patients sous TAO en officine

Concernant les éléments transmis au pharmacien d'officine à la fin de la CP initiale, ils sont tous satisfaits de recevoir le compte-rendu et la fiche OMEDIT à destination des professionnels de santé (figure 16). Plus de la moitié des pharmaciens d'officine interrogés ont pu, grâce aux informations, anticiper la commande de la TAO. Ces informations ont de plus permis aux pharmaciens de dispenser des conseils pour 22,2% d'entre eux, sachant que les autres répondants estiment que ces informations leur serviront très probablement par la suite.

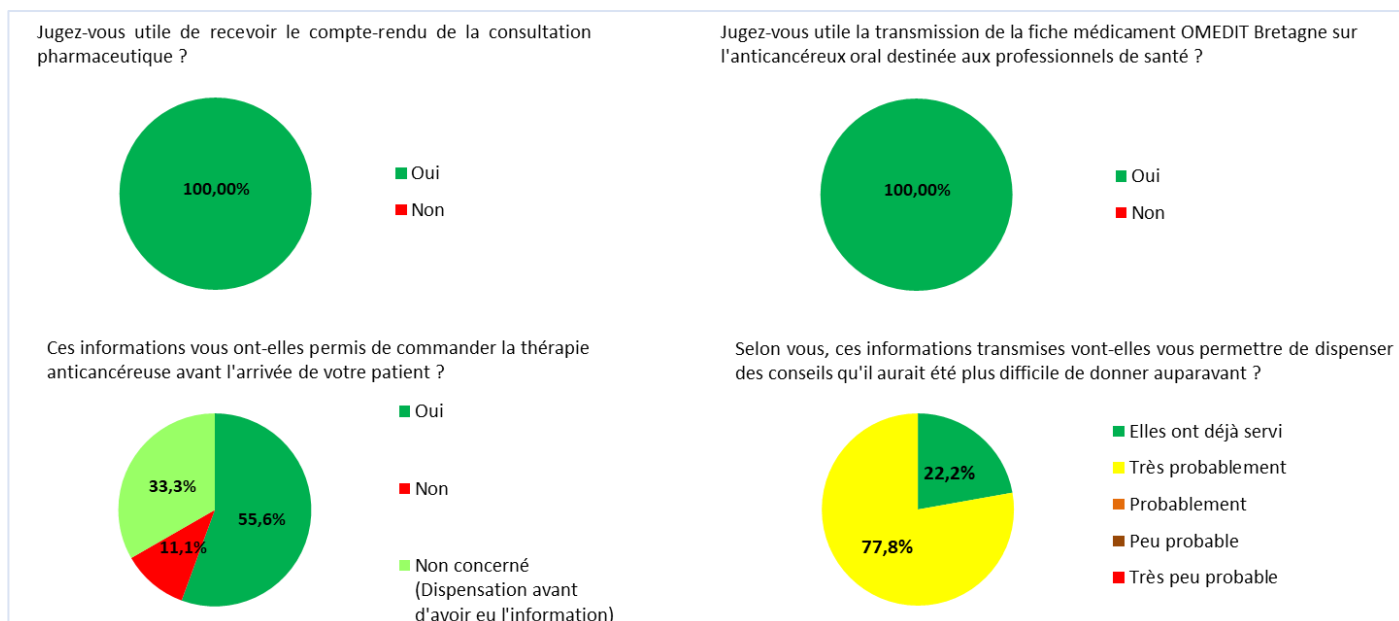


Figure 16 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant la prise en charge des patients sous TAO en officine

Concernant les moyens de communication entre la ville et l'hôpital, la messagerie sécurisée n'est pas encore le moyen de communication privilégiée des pharmaciens d'officine (figure 17).

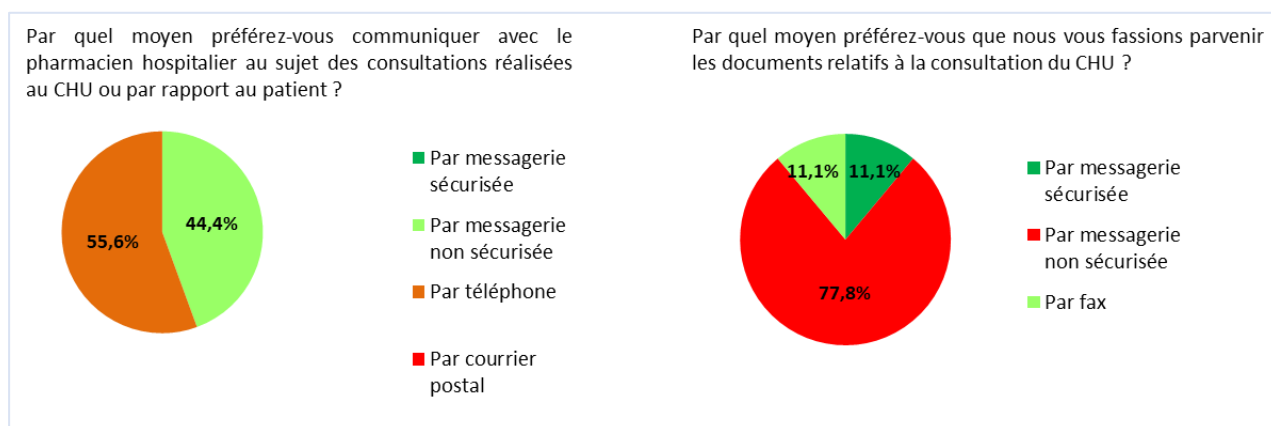


Figure 17 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant les moyens de communication entre la ville et l'hôpital

Concernant le contenu du compte-rendu, les pharmaciens sont tous très satisfaits des informations apportées (figure 18).

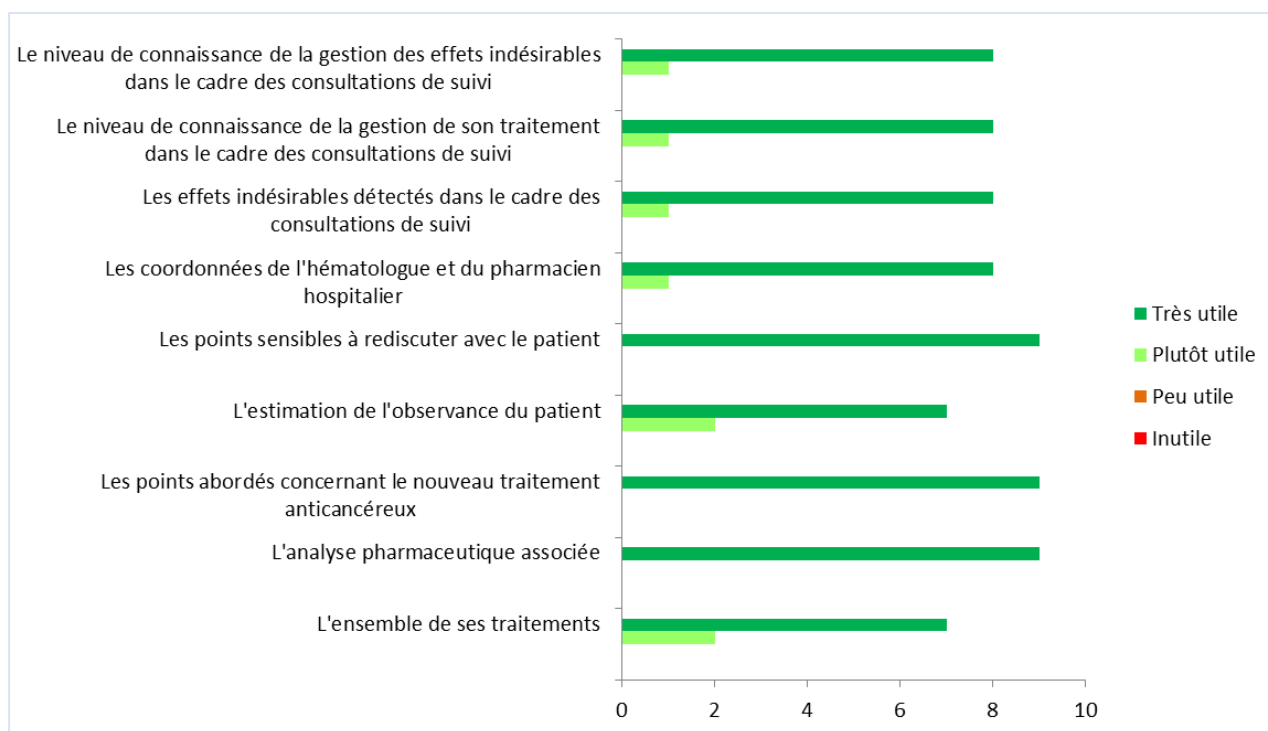


Figure 18 : Résultats du questionnaire de satisfaction (pharmaciens d'officine) concernant le contenu du compte-rendu

Concernant l'appréciation globale, les pharmaciens d'officine ont donné une note moyenne de 9,1/10 aux CP par rapport à l'apport de ce lien ville-hôpital pour le patient. Ils ont donné une note moyenne de 9,1/10 sur l'utilité des informations transmises pour le pharmacien d'officine.

Des commentaires ont été laissés au sujet des CP et colligés dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII : Liste des commentaires laissés par les pharmaciens d'officine

Liste des commentaires laissés par les pharmaciens d'officine
« Rédaction conjointement de fiches conseils, harmonisation des discours et transparence entre ville et hôpital des conseils et explications données afin d'éviter d'embrouiller l'esprit du patient, anticipation des traitements de sorties (bien prévenir patient quand il s'agit de traitement de rétrocession et avertir officine au préalable en joignant l'ordonnance quand il s'agit de thérapie orale que nous n'avons pas en stock afin de pouvoir répondre en temps voulu à la demande du patient) »
« Formation en soirée organisée au chu sur les nouveaux traitements avec un temps d'échange pourquoi pas une fois par an (comme c'est le cas pour la vaccination) »
« Bonne initiative et bon courage pour continuer dans cette voie. »
« Nous sommes très satisfaits de votre démarche vers les officinaux, cela nous permet d'être complémentaire auprès du patient. De plus cela nous permet d'avoir un contact au CHU en cas de besoin. »

2.3. Discussion à propos des consultations pharmaceutiques développées

2.3.1. Une nouvelle activité de Pharmacie Clinique au sein du CHU

Le travail réalisé a permis de mettre en œuvre de manière opérationnelle des CP dans le service d’Oncohématologie adulte du CHU d’Angers. Il s’agit d’une nouvelle activité dans le cadre du développement de la Pharmacie Clinique au CHU. Elle vient en Oncohématologie accompagner l’activité de conciliation médicamenteuse développée dans l’une des deux unités d’hospitalisation.

2.3.2. Une population ciblée particulière

Les différentes revues de la littérature effectuées afin de réaliser ce travail mettent en avant l’absence de CP développées spécifiquement pour les patients traités par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax malgré la complexité pour le patient de gérer son traitement et les conséquences néfastes d’une mauvaise adhésion thérapeutique. Or, les EI fréquents retrouvés avec ces trois molécules sont des facteurs de risque d’isolement du patient, de mauvaise gestion du traitement et donc à fortiori d’un arrêt de traitement en lien avec une mauvaise adhésion thérapeutique du patient.

Ce travail a donc pour intérêt de développer une nouvelle activité pour cette population de patients leur permettant de bénéficier d’un suivi pharmaceutique personnalisé dans l’objectif de favoriser leur adhésion thérapeutique. Il permet également de fluidifier le parcours de soins du patient, notamment en la ville et l’hôpital.

2.3.3. Les points-clé développés

Les CP sont une activité pour laquelle des recommandations de sociétés savantes ainsi que des documents d’aide à sa mise en place ont déjà été rédigés dans l’objectif de favoriser son développement dans les centres exerçant la cancérologie [3]. Ces éléments d’aide à la mise en place ont donc été largement utilisés dans ce travail mais des éléments supplémentaires ont été développés pour compléter les éléments disponibles.

C’est le cas pour le carnet de suivi donné au patient (annexe 5). Le carnet proposé par l’OMEDIT Pays de la Loire a été modifié avec l’ajout d’une partie permettant au patient d’écrire les questions qui lui viennent à l’esprit au cours de son traitement. De plus, il a été rajouté, au suivi des EI, la possibilité de noter leur intensité. Ces éléments nouveaux n’ont pas été mis en œuvre à notre connaissance dans les exemples de CP des centres. L’ajout de ces points particuliers a été fait dans l’objectif de favoriser l’implication du patient dans sa prise en charge comme le suggère le « *Montreal model* », modèle de partenariat relationnel entre patient et professionnels de santé [94]. Ceci se fait à travers la prise en compte de sa parole, de son ressenti par rapport aux EI et à travers la possibilité de poser des questions qu’il n’oserait pas forcément poser lors de la CP ou qu’il aurait oubliées. Le carnet est donc un outil d’aide de prise en compte de la perception du patient dans l’objectif d’en tenir compte dans la décision médicale. A ce jour, seuls quelques patients ont complété cette partie du carnet concernant les EI, probablement car les autres n’en ont pas ressenti le besoin. Ce nouvel élément reste néanmoins important pour les patients qui auraient besoin de noter les événements en lien avec leur pathologie ou leur traitement. Un

questionnement sur l'intérêt d'un support numérique par rapport à un support écrit pourrait se poser.

Il a été décidé de mettre en place des CP de suivi comme recommandé par la SFPO. Cependant, ces recommandations ne développent qu'une seule consultation de suivi à un mois de l'initiation. Certains autres centres ayant développé des CP sur les TAO ont décidé quant à eux de ne développer que la CP d'initiation. Au CHU d'Angers, il a été décidé de proposer des CP de suivi en systématique sur la première année de traitement afin d'améliorer l'accompagnement du patient dans son parcours de soins. En effet, les résultats de l'étude de Mato *et al.* indiquaient que le temps médian d'arrêt de l'ibrutinib est de 7 mois [79]. L'objectif est donc d'accompagner le patient sur la période où le risque d'arrêt est prépondérant afin d'essayer de minimiser celui-ci. De plus, l'adhésion thérapeutique est un phénomène dynamique qui peut fluctuer au cours du temps.

Dans l'objectif de se focaliser sur les difficultés du patient, il a été décidé de proposer au patient, en amont des CP de suivi, un questionnaire de connaissances à propos des éléments importants concernant sa TAO et les EI associés. Améliorer et renforcer ses connaissances doit pouvoir permettre aux patients d'acquérir les compétences nécessaires à une prise en charge médicamenteuse à domicile sécurisée et à l'atteinte des objectifs thérapeutiques. Pour illustrer cela, une analogie peut être faite à la représentation du concept de compétence professionnelle présentée par Boudreault [95]. En effet, les compétences de soins initialement portées par les professionnels de santé sont transférées aux patients comme soutenu par Barillet *et al.* [39]. Ainsi, les patients doivent développer une compétence « professionnelle » similaire à celles des professionnels de santé pour une prise en charge médicamenteuse sécurisée. Cette compétence peut être modélisée comme un rapport simultané entre le savoir, le savoir-être et le savoir-faire (figure 19) [95].

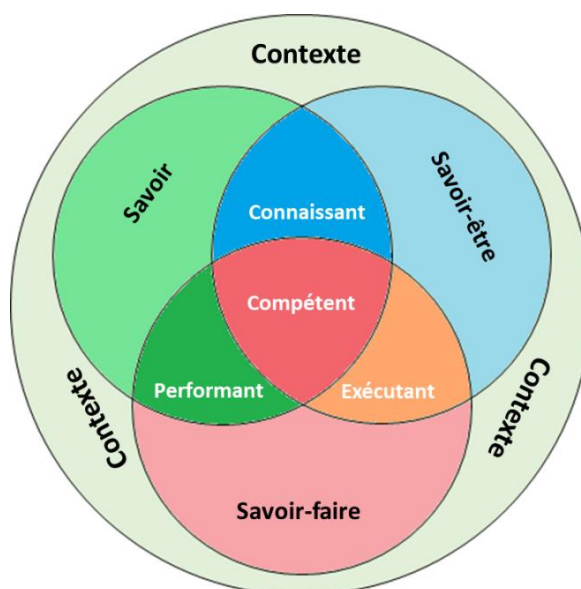


Figure 19 : Représentation de la compétence professionnelle selon H.Boudreault [95]

De plus, identifier les faux-savoirs ou idées reçues permet de rectifier l'information alors qu'identifier les savoirs acquis permet de conforter le savoir du patient. L'association d'un degré de certitude à la réponse binaire « vrai » ou « faux » permet de vérifier les

connaissances qui seront mobilisées ou non par le patient à tort ou à raison. En effet, comme le présente Leclercq dans un article de 2010 [92], il est important de distinguer les connaissances utilisables (correctes et certaines), inutilisables (incorrectes mais jugées trop incertaines pour être mobilisées) et les connaissances nuisibles (incorrectes et certaines). Il est donc indispensable de détecter les connaissances inutilisables et les nuisibles qui sont à risque. Ce moyen d'évaluation des connaissances a été utilisé aux hospices civiles de Lyon auprès de patients transplantés hépatiques ayant bénéficié d'un atelier d'ETP [96]. Il est actuellement développé par les pharmaciens cliniciens en ETP en Cardiologie au CHU d'Angers. Cette évaluation a permis d'adapter l'atelier aux difficultés des patients mais aussi d'évaluer son efficacité.

Lors de la CP de suivi, le pharmacien recueille avec le patient les EI en passant en revue l'ensemble des principaux EI qui auraient pu survenir. Le recueil ainsi fait est à la suite de la CP transmis à l'hématologue qui pourra approfondir certains points, faire un lien avec le bilan biologique du patient et proposer une solution. Ce type de fonctionnement est retrouvé dans la littérature dans l'étude de Kimura *et al.* [76]. Pour faciliter le recueil, une fiche d'aide à la détection a été créée pour permettre au pharmacien de poser les bonnes questions au patient. Ce temps d'écoute sur les EI est demandé par les patients comme l'expose l'étude de Simchowicz *et al.*, donnant la parole aux patient sur leurs perceptions et leurs expériences avec leurs TAO [97]. Plusieurs participants demandent au médecin ou à l'IDE de prendre un temps pour vérifier avec eux les EI, dans l'objectif de mieux les gérer. Ceci renforce également le travail en équipe pluridisciplinaire autour du patient.

2.3.4. *Le développement du lien ville-hôpital*

La mise en place des CP permet le développement du lien ville-hôpital, notamment avec le pharmacien d'officine. Celui-ci se développe dans le sens ville-hôpital à travers la communication de l'ordonnance en amont de la dispensation, dans un souci de continuité de la prise en charge thérapeutique. Il s'effectue également dans le sens hôpital-ville à travers l'envoi de documents d'aide à la dispensation de la TAO.

2.3.5. *Des indicateurs d'activité encourageants*

Comme le montrent les résultats présentés sur la figure 9, le nombre de patient ayant initié une des trois TAO dans les mois qui ont suivi l'initiation des CP a été très faible. Le recrutement a cependant ensuite démarré pour atteindre le taux de recrutement mensuel estimé lors de la mise en place. On observe par ailleurs une chute de recrutement durant la période de mars et avril, correspondant à la période de confinement liée au coronavirus.

Par ailleurs, le temps moyen consacré à la préparation et à la réalisation des CP est compatible avec les activités du pharmacien clinicien du service, sachant que l'étape de préparation du BMO est souvent réalisée par l'externe en Pharmacie du service (tableau XVII). Les CP initiales développées au CHU de Brest demandent en moyenne au pharmacien 143 minutes au total [84], soit pratiquement autant de temps que les CP initiales développées au CHU d'Angers (pour un contenu similaire car toutes deux basées sur les recommandations de la SFPO [3]).

Du fait des pathologies et des âges médians de diagnostic, les patients bénéficiant des CP sont polymédiqués avec en moyenne 7,8 lignes de médicaments par patient (tableau XIX). Jusqu'à 27,0% d'entre eux possèdent au moins 10 médicaments, multipliant le risque d'erreur médicamenteuse ou de non-adhésion thérapeutique et augmentant ainsi la morbidité, la mortalité et les EI [98]. Ainsi, à l'aide de l'analyse pharmaceutique dans le cadre des CP, il est retrouvé au moins un PPT pour 65,4% des patients avec en moyenne 1,3 PPT par patient (tableau XXXII). Les données à un an de l'initiation de CP présentées par Babin *et al.* montrent qu'un PPT a été retrouvé pour 23,0% des patients ayant bénéficié d'une CP [65]. La différence rencontrée peut provenir du fait que notre population est plus polymédiquée (3,0% des patients ont plus de 10 médicaments dans l'étude contre 27,0% dans notre population) et qu'elle consomme plus de thérapies alternatives (15,3% des patients consomment des thérapies alternatives contre 30,8% dans notre population). Parmi ces PPT, il est retrouvé une IM entre des médicaments prescrits (TAO et autres traitements) pour 34,6% des patients de la cohorte expérimentale (tableau XXXII). Ces interactions sont le plus souvent de type pharmacocinétique avec implication d'un cytochrome P450.

Il est également retrouvé une IM avec une médecine alternative (compléments alimentaires, phytothérapie) pour 62,5% des patients qui consomment de la phytothérapie (tableau XX). La proportion de patients ayant indiqué consommer de manière régulière de la médecine alternative représente 30,8% des patients (tableau XIX). Une étude de 2020 au CHU de Nantes montre que parmi 110 patients hospitalisés pour administration d'une chimiothérapie injectable, 64,0% d'entre eux consomment des produits de phytothérapie de manière occasionnelle et 36,0% d'entre eux de manière courante [99]. Cette pratique n'est cependant pas dénuée de risques car le potentiel d'IM avec la phytothérapie est important [100]. Son utilisation peut engendrer une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie ou au contraire majorer sa toxicité [100]. L'augmentation de ces pratiques et les risques associés ont été objectivés par la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) qui a récemment émis des recommandations sur l'usage des plantes et des compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer [101]. Grâce aux échanges effectués avec le patient lors des CP, celles-ci permettent de mettre en évidence ces interactions et de prévenir un risque d'EI.

Les scores obtenus aux questionnaires de connaissance sur la gestion de la TAO et sur la gestion des EI montrent une bonne appropriation des principales informations données (tableau XXI). Afin de mettre en évidence de façon plus nette cette appropriation, il aurait pu être intéressant d'administrer les questionnaires avant la CP initiale, afin de connaître les connaissances de base du patient. Il est cependant prévu de comparer l'évolution (diminution, stabilisation ou augmentation) des connaissances au cours du temps entre les scores obtenus lors de la première CP de suivi et lors de la seconde. Les connaissances des patients ont été évaluées en 2019 dans le cadre de CP proposées à des patients atteints de myélome multiple et initiant un traitement par lénalidomide ou pomalidomide [102]. Les patients ayant bénéficié d'une CP initiale ont un score de connaissance significativement plus élevé que ceux n'en ayant pas bénéficié, même en étant déjà sous TAO depuis plus d'un cycle lors du questionnaire. Par ailleurs, le score moyen de connaissances des patients est significativement plus élevé suite à la CP initiale qu'avant. Le même outil d'évaluation avant/après la CP initiale pourrait être mis en œuvre au CHU d'Angers pour justifier de

l'utilité des CP, associé au degré de certitude développé au CHU d'Angers permettant de mettre en évidence les connaissances erronées et donc dangereuses.

Un point positif majeur présenté dans ces résultats est la satisfaction observée par les destinataires des CP, à savoir les patients, les hématologues et les pharmaciens d'officine.

Concernant les patients, ils se sont tous sentis écoutés et les informations qui leur ont été transmises leur ont paru claires (figure 10). Cependant, les patients paraissent plus sceptiques quant à l'utilité des informations dans leur quotidien. Il s'agit probablement de leur sentiment suite à la CP, le plus important étant que s'ils sont confrontés à une situation particulière à distance de la CP (oubli de prise, vomissements, EI, ...), les patients puissent avoir les ressources pour évaluer au mieux la conduite à tenir ou se référer au carnet de suivi. L'étude de la satisfaction des patients menée au CHU de Brest suite à la mise en place de CP met aussi en évidence une bonne satisfaction des patients bénéficiant de ce dispositif [84]. C'est le cas aussi dans une étude de satisfaction menée au CHU de Caen pour des patients bénéficiant de CP où plus de 90,0% des patients répondants sont satisfaits des consultations, des documents remis et des connaissances acquises [103].

Les hématologues sont également satisfaits des CP mises en place, comme le montre la moyenne de 8,6/10 donnée au dispositif. L'ensemble des informations communiquées sur le compte-rendu de CP initiale les satisfait, hormis le rappel des principales comorbidités qui pourrait peut-être être supprimé (figure 13).

Le constat est identique concernant la satisfaction des pharmaciens d'officine qui expriment leur pleine adhésion à la démarche. L'envoi du compte-rendu de consultation permet d'impliquer le pharmacien d'officine et de le sensibiliser sur la prise en charge particulière du patient. Pratiquement un quart des pharmaciens interrogés lors de l'enquête de satisfaction ont pu à l'aide des informations transmises dispenser des conseils sur la TAO de leurs patients (figure 16). Malgré cela, les pharmaciens d'officine sont en demande de formations au sujet des TAO, même s'ils ont déjà pu bénéficier d'une formation pour 66,7% des pharmaciens interrogés (figure 15). Une enquête de 2016 auprès de 70 pharmaciens d'officine de la région Pays de la Loire concernant les connaissances et attentes sur les TAO a montré que 59,0% des attentes concernaient un besoin en connaissances sur la thérapie [104]. De même, une aide sur la gestion de l'incompréhension et des angoisses des patients correspond à 24,0% des attentes des pharmaciens d'officine, éléments qui pourraient être intégrés à une formation organisée pour les pharmaciens d'officine du Maine-et-Loire. Une autre enquête de 2013 auprès de 308 pharmaciens d'officine a montré que 89,0% d'entre eux souhaitaient des informations sur les EI attendus, 74,0% des informations plus techniques et scientifiques ou encore 81,0% des informations sur les thérapeutiques annexes [105]. Les données de ces études corroborent avec l'utilité ressentie par les pharmaciens d'officine de recevoir ces informations *via* la fiche professionnelle sur la TAO [93].

On remarque à travers les résultats de l'enquête de satisfaction auprès des pharmaciens interrogés que 66,7% d'entre eux se disent intéressés par la réalisation d'entretiens pharmaceutiques de suivi sur les TAO, suite à la CP initiale effectuée au CHU (figure 15). Ceci permettrait de réaliser un entretien pour le patient à proximité de son

domicile avec son professionnel de santé libéral. De plus, dans ce système, les pharmaciens cliniciens du CHU se focaliseraient sur l'initiation de la TAO, permettant de dégager du temps pour l'ouverture des CP à d'autres pathologies et d'autres TAO utilisées en Hématologie.

2.3.6. *Les limites observées*

L'efficacité du dispositif n'est pas totale en termes de proposition de CP aux patients éligibles. En effet, 18,7% des patients ayant initié une TAO ciblée depuis la mise en place des CP n'ont pas pu être rencontrés. Il s'agit de patients ayant initié leur TAO quelques jours avant la RCP d'Hématologie, le jour même ou le lendemain. Le pharmacien n'a ainsi pas le temps d'anticiper et de préparer la consultation, sachant que le délai entre l'initiation et la prochaine consultation médicale de suivi (minimum 1 mois, parfois 3 mois) ne laisse pas la possibilité d'effectuer une CP initiale peu de temps après l'initiation de la TAO. Ce taux est comparable à celui retrouvé lors de la mise en place de CP au CHU de Brest où 25,0% des patients avaient déjà initié leur TAO lorsque la CP a eu lieu [84].

La récurrence des CP de suivi n'est pas homogène entre les patients car la périodicité des consultations médicales de suivi varie d'un patient à l'autre. En effet, on remarque que les écarts-types des délais entre la CP initiale et la première CP de suivi ainsi qu'entre la première CP de suivi et la seconde sont importants (tableau XVIII). Cette variabilité s'explique par la variation des délais entre les consultations médicales de suivi entre un patient et un autre (certains patients sont par exemple suivis tous les 3 mois, d'autres tous les 6 mois). Une convocation du patient pour une CP de suivi systématiquement à 3 mois induit un déplacement du patient qui peut représenter un coût en cas de déplacement par ambulance, raison pour laquelle il avait été décidé de suivre le rythme des consultations médicales. Des CP mises en place à l'Hôpital de La Conception à Marseille (AP-HM) en 2016 incluent aussi des CP de suivi de leurs patients sous TAO, à la différence que leurs CP de suivi sont réalisées majoritairement par téléphone (entretien physique si venue du patient) et par des externes en Pharmacie, sous contrôle de l'interne en Pharmacie et du pharmacien hospitalier [106]. Un suivi est proposé à une semaine, un mois et à trois mois de la CP initiale. Ce système permet d'avoir une récurrence des CP de suivi beaucoup plus homogène entre les patients. Il pourrait être intéressant d'évaluer le type de suivi ayant le plus d'intérêt pour le patient et sa prise en charge entre un suivi systématiquement en entretien physique mais à un rythme arbitraire ou un suivi à un rythme défini mais majoritairement par téléphone.

Concernant l'évaluation de l'observance réalisée lors des CP avec le patient, celle-ci reste peu précise. En effet, il n'existe pas de « gold standard » permettant de mesurer le risque de non-adhésion des patients [57]. Celle-ci est complexe et est dépendante de multiples déterminants gravitant autour de la maladie, du traitement médicamenteux, de facteurs démographiques et socio-économiques, du patient et son entourage ainsi que du système de soins [58]. L'évaluation faite lors de la CP à l'aide du test de Girerd reste donc informative et il ne peut être évoqué qu'un « risque » d'inobservance plus ou moins important plutôt qu'une observance ou inobservance formellement identifiée.

Il a été décidé lors de la mise en place des CP de n'envoyer les comptes rendus de suivi qu'à l'hématologue et au médecin traitant. Après résultats de l'enquête de satisfaction auprès des pharmaciens d'officine sur l'intérêt porté à la réception des comptes rendus, il

peut être intéressant de leur envoyer aussi ce compte-rendu. La transmission de l'état des connaissances du patient sur la gestion du traitement et des EI peut être utile au pharmacien d'officine pour redispenser les conseils importants. De même, la transmission des EI survenus peut permettre au pharmacien d'officine de surveiller de manière accrue de nouvelles survenues lors de chaque entrevue avec le patient.

Une des limites au développement de ce type de projet reste les ressources humaines disponibles et les moyens de financer le temps consacré à cette activité. Il existe d'ores et déjà un financement par la Mission d'Intérêt Général (MIG) pour les consultations de primo-prescription des TAO mais celui-ci ne sert qu'à financer les activités englobant l'initiation du traitement et non son suivi [107]. De plus, l'enveloppe allouée pour les activités autour de la primo-prescription n'est malheureusement pas assez importante pour couvrir le coût.

Les moyens utilisés pour transférer les informations aux pharmaciens d'officine ne sont pas encore optimaux. En effet, le dispositif de CP prévoit d'envoyer les comptes-rendus prioritairement par messagerie sécurisée. Cependant, comme mis en évidence par les résultats de l'enquête de satisfaction à destination des pharmaciens d'officine, le moyen privilégié reste la messagerie non sécurisée (figure 17). Une enquête menée par Viant en Aquitaine en 2016 montre que près de 70,0% des pharmaciens d'officine n'ayant pas mis en place une boîte mail sécurisée ne l'ont pas fait car la mise en place est longue et qu'ils manquaient de temps [108]. Le projet PARTAGE-GHT49, dont l'objectif est de mettre en place un réseau pharmaceutique entre les pharmacies d'officine du Maine-et-Loire et différents centres hospitaliers, inclut la mise en place de transferts de données facilités à partir d'une plateforme de données sécurisées vers les messageries sécurisées des pharmaciens d'officine préalablement mises en place. Les comptes rendus et divers informations confidentielles transmises dans le cadre des CP pourront alors transiter via ce nouveau dispositif.

2.3.7. Les perspectives envisageables

Face à la difficulté des planifications des CP initiales ou de suivi, un nouveau type de consultation pourrait être envisagé pour pallier au manque d'efficacité dans le recrutement et à l'irrégularité des CP de suivi, à savoir la téléconsultation. Celle-ci permettrait, en cas d'initiation rapide de la TAO avant anticipation du pharmacien, de rencontrer tout de même le patient pour lui donner les informations importantes. La remise du carnet de suivi est cependant compromise. Celui-ci pourrait être envoyé par mail au patient s'il en a la possibilité, ou remis à la prochaine consultation médicale (ou prochaine venue sur le CHU). Un support numérique pourrait être également intéressant pour les patients si celui-ci est accessible et accepté par les patients. Ce type de consultation s'est développé ces derniers mois face à la pandémie de coronavirus [109], également recommandé par la SFPO [110].

Il pourrait être intéressant de repenser l'évaluation de l'observance en se focalisant sur la compréhension des déterminants de l'adhésion thérapeutique pour optimiser la prise en charge du patient [58]. Ceci permettrait d'orienter sa prise en charge pour qu'elle soit individualisée et donc optimale. Ainsi, le soignant pourrait, à travers des interventions éducatives adaptées, travailler en collaboration avec le patient sur sa capacité d'

« *empowerment* ». Ce concept peut être défini comme « *le processus par lequel un patient augmente sa capacité à identifier et satisfaire ses besoins, résoudre ses problèmes et mobiliser ses ressources, de manière à avoir le sentiment de contrôler sa propre vie* » [111]. Cette capacité à contrôler sa propre vie en étant acteur est un des premiers objectifs de l'éducation thérapeutique à travers le « *renforcement de la capacité d'auto-soins ou d'auto-gestion chez les patients atteints de maladie chronique, c'est-à-dire leur capacité à se traiter eux-mêmes, par des décisions, des gestes et des comportements « adéquats », en dehors des temps de consultation et/ou d'hospitalisation* » [112].

La RCP d'Hématologie regroupe les hématologues de différents centres hospitaliers (CH) notamment périphériques. Certains patients dont le dossier est discuté lors de cette réunion proviennent de ces centres et initient une des TAO ciblés dans le cadre des pathologies ciblées. Jusqu'alors, seuls les patients suivis au CHU d'Angers pouvaient bénéficier du dispositif développé. L'objectif est de développer le dispositif en dehors du CHU, au sein des hôpitaux périphériques avec l'aide de l'équipe pharmaceutique présente sur place. Ainsi, l'équipe saumuroise est intéressée par le dispositif et leur sera présenté d'ici la fin de l'année. En fonction de la faisabilité de la mise en place du dispositif au sein du CH de Saumur, celui-ci pourra être proposé aux pharmaciens et hématologues du CHU du Mans et de Cholet.

3.EVALUATION DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES

En parallèle des CP mises en place, une étude dont l'objectif est d'évaluer l'impact de ces CP a été élaborée. Son contenu est présenté dans cette dernière partie. Les résultats présentés ne sont que préliminaires en raison de l'avancée de l'étude.

3.1. Objectifs de la recherche

3.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de la recherche est d'évaluer l'impact des CP mises en place sur l'arrêt des TAO ciblées (ibrutinib, idelalisib et venetoclax) sur les 12 premiers mois suivant l'initiation.

3.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de la recherche sont d'évaluer l'impact au cours des 12 premiers mois des CP sur :

- La suspension temporaire des TAO ciblées
- La survenue d'EI de grade 3 et plus
- La survenue d'EI tous grades confondus

3.2. Matériels et méthodes

3.2.1. Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude comparative rétrospective monocentrique de type « avant-après » la mise en place des CP dans le service d'Oncohématologie adulte pour les patients traités par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax. Deux périodes consécutives sont comparées (figure 20) :

- Une période « contrôle » durant laquelle les patients ont initié leur TAO au CHU d'Angers avant la mise en place des nouvelles CP, en mai 2019.
- Une période « expérimentale » durant laquelle les patients ont initié leur TAO suite à la mise en place des CP et en ont donc bénéficié.

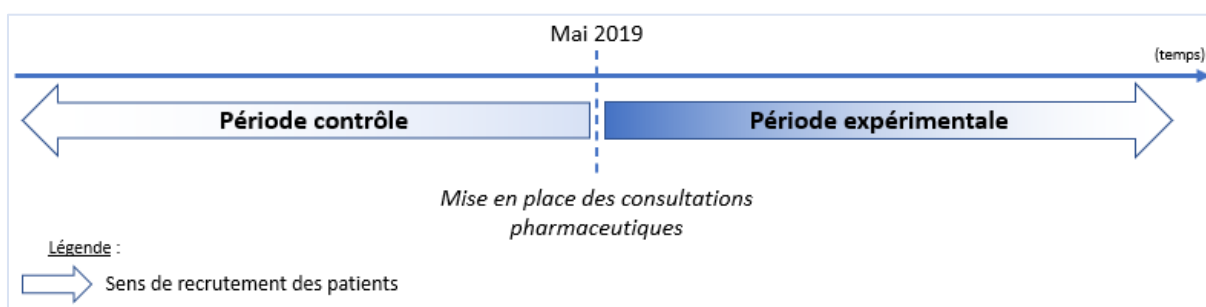


Figure 20 : Schéma de la recherche

L'analyse rétrospective des données se déroule en deux phases :

- 1^{ère} phase d'analyse des données de la période « contrôle »
- 2^{ème} phase d'analyse des données de la période « expérimentale »

3.2.2. *Critères d'évaluation de la recherche*

3.2.2.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la survenue de l'arrêt de la TAO durant la période de suivi du patient.

3.2.2.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- La survenue d'une suspension temporaire de TAO durant la période de suivi du patient
- La présence d'un effet indésirable de grade 3 ou plus survenu durant la période de suivi du patient.
- La présence d'un effet indésirable tous grades confondus survenu durant la période de suivi du patient.

3.2.3. *Patients inclus dans l'étude*

3.2.3.1. Critères d'inclusion dans l'étude

Les patients inclus dans l'étude sont ceux :

- Majeurs
- Ayant initié un traitement par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax dans le cadre d'une LLC, d'une MW ou d'un LCM.
- Suivi par un hématologue au sein du CHU d'Angers

3.2.3.2. Critères de non-inclusion dans l'étude

Les patients ne pouvant être inclus dans l'étude sont ceux :

- Participant simultanément à un protocole de recherche interventionnelle susceptible d'avoir un impact sur les critères de jugement de l'étude
- S'étant opposé à la recherche

3.2.4. *Prise en charge des patients inclus dans l'étude*

3.2.4.1. Prise en charge des patients durant la période contrôle

Les patients pris en charge durant la période contrôle n'ont pas rencontré de pharmacien clinicien, autant pour l'initiation de leur traitement que pour le suivi durant la première année.

La prise en charge médicale est supposée identique à celle de la période expérimentale.

3.2.4.2. Prise en charge des patients durant la période expérimentale

Les patients pris en charge durant la période expérimentale sont ceux ayant bénéficié des CP dont le contenu est présenté dans la partie précédente.

3.2.5. Données recueillies dans le cadre de l'étude

Les données sont collectées de manière rétrospective pour les 2 périodes et en 2 phases :

- La première phase se termine à l'issue de la période de suivi du dernier patient de la période contrôle
- La seconde phase est quant à elle plus longue car dépendante du recrutement des patients bénéficiant du nouveau dispositif de consultations pharmaceutiques. Celle-ci s'arrêtera donc à la fin de la période d'observation de 12 mois du dernier patient recruté durant la période expérimentale.

La liste des patients ayant initié leur TAO durant la période contrôle est issue du tableau de suivi des RCP d'Hématologie tenu par les pharmaciens de l'URC. La liste des patients ayant initié leur TAO durant la période expérimentale est issue du tableau de suivi des indicateurs mis en place pour les CP.

Les données comparatives sont recueillies à partir des DPI des patients puis à partir du dossier médical papier présent dans le service si les comptes-rendus de consultation médicale ne sont pas disponibles sur le DPI.

Elles sont répertoriées dans le tableau XXIV et correspondent aux :

- Données populationnelles et biométriques permettant de vérifier si les populations de nos deux périodes sont comparables
- Données sur les EI et les arrêts/suspensions de traitement

Tableau XXIV : ensemble des données comparatives recueillies

Données comparatives		Variable
Données socio-démographiques		
Genre		Binaire
Âge à l'initiation de la TAO		Continue
Ligne de traitement de la TAO		Catégorielle
Délai entre le diagnostic de l'hémopathie et l'initiation de la TAO		Continue
Données cliniques		
Hémopathie traitée		Catégorielle
Score de Binet (patients LLC)		Catégorielle
Classification de Ann Arbor (patients MW ou LCM)		Catégorielle
Arguments en faveur de l'initiation de la TAO		Catégorielle
Co-morbidités		Catégorielle
Données biologiques		
Mutation p53 et/ou del17p (patients LLC)		Binaire
Del11q (patients LLC)		Binaire
Taux de LDH (normal ou élevé)		Binaire
Données pharmacothérapeutiques		
TAO initiée		Catégorielle
Lignes thérapeutiques antérieures		Catégorielle

Tableau XXIV : ensemble des données comparatives recueillies (suite)

Données comparatives	Variable
Données sur les arrêts ou interruptions de la TAO	
Moment de l'évènement par rapport à l'initiation	Catégorielle
Raison associée	Catégorielle
Données sur les EI survenus	
Moment de l'évènement par rapport à l'initiation	Catégorielle
Type d'effet indésirable rencontré	Catégorielle

La gradation des EI non gradés par l'hématologue dans son observation a été faite à l'aide de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) publiée par la National Cancer Institute [113].

3.2.6. *Durée de suivi des patients inclus dans l'étude*

La durée de suivi et donc de recueil des données rétrospectives débute à l'initiation de la TAO et dure 1 an. Le suivi est interrompu en cas d'arrêt définitif de la TAO initié ou en cas de perte de vue.

3.2.7. *Statistiques*

3.2.7.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

La proportion d'arrêt de traitement des patients suivis durant la période contrôle est estimée à partir d'une étude portant sur des patients atteints de LLC. Les auteurs indiquent que 42,0% des patients traités par ibrutinib arrêtent leur traitement après un temps médian de 7 mois [79]. Nous pouvons ainsi estimer une proportion de 58,0% des patients toujours sous TAO au bout d'une année de suivi.

La proportion d'arrêt de traitement suivis durant la période expérimentale est estimée à partir de deux études portant sur l'impact de l'intervention du pharmacien sur la persistance de TAO. La première révèle un impact significatif de l'intervention du pharmacien sur la durée de traitement par capécitabine avec une probabilité d'être toujours traité par capécitabine de 48,0% dans le groupe contrôle contre 83,0% dans le groupe interventionnel [68]. La seconde étude révèle un impact significatif de l'intervention du pharmacien sur la persistance du traitement avec une persistance complète de 39,4% dans le groupe contrôle contre 82,5% dans le groupe interventionnel [76].

L'hypothèse d'un impact de l'intervention du pharmacien est fixée de manière arbitraire à 20,0%. Ce choix est pondéré par l'impact important démontré dans l'étude allemande de Simons *et al.* [68] et dans l'étude japonaise de Kimura *et al.* [76] et par l'absence de données pour nos molécules. La proportion attendue de patients étant toujours sous traitement par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax s'élève donc à 78,0%.

Selon ces données, le calcul du nombre de sujets nécessaires pour comparer 2 proportions observées au risque de première espèce 5% et de second espèce 20% pour un test binomial estime le nombre de sujets nécessaires à 166 au total, soit 83 sujets dans chaque groupe.

3.2.7.2. Plan d'analyse statistique

Méthode d'analyse des données descriptives

Les variables des échantillons observés seront décrites au moyen de :

- Médiane, minimum et maximum pour les variables quantitatives (absence d'une distribution normale permettant de décrire moyenne et écart-type).
- Effectif et pourcentage pour les variables qualitatives binaires et catégorielles

Tests de comparabilité des échantillons

Les données socio-démographiques, cliniques, biologiques et pharmacothérapeutiques seront utilisées pour vérifier la comparabilité des deux échantillons à l'aide des :

- Test de Wilcoxon-Mann-Withney pour les variables quantitatives
- Test exact de Fisher pour les variables qualitatives binaires et catégorielles

Méthode d'analyse des données comparatives pour répondre aux objectifs

Il sera comparé entre les deux échantillons observés par la réalisation d'une analyse de survie de Kaplan-Meier et la réalisation d'un test log-rank :

- La durée de traitement sans arrêt ou interruption
- La durée de traitement sans EI de grade 3
- La durée de traitement sans EI tous grades confondus

S'il existe une différence significative entre les échantillons pour une des co-variables, celle-ci sera introduite dans un modèle à risques proportionnels de Cox pour vérifier si elle a une influence sur les résultats obtenus.

3.3. Résultats préliminaires

L'analyse des données concernant la cohorte contrôle a eu lieu suite à la fin du suivi à 12 mois du dernier patient inclus dans la cohorte.

Les données issues de la cohorte expérimentale sont encore incomplètes pour pouvoir répondre à l'objectif de l'étude à 12 mois de l'initiation de la TAO. C'est pourquoi ces résultats préliminaires ne présenteront des données comparatives que sur les 3 mois suivants l'initiation. Cette comparaison à 3 mois ne pourra pas être décrite pour l'ensemble de la cohorte car certains patients n'ont pas encore atteint 3 mois de suivi.

3.3.1. Descriptifs de la population à l'étude

La cohorte contrôle est composée de 85 patients ayant initié un traitement par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax pour une LLC, une MW ou un LCM, sur une période s'étendant du 16/09/2014 jusqu'au 19/03/2019.

La cohorte expérimentale est à ce jour composée de 26 patients ayant initié un traitement par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax pour une LLC, une MW ou un LCM, sur une période s'étendant du 24/05/2019 jusqu'au 05/08/2020.

Concernant les données socio-démographiques, il n'y a pas de différence significative entre les deux cohortes, hormis concernant la ligne de traitement de la TAO initiée (tableau XXV). En effet, 19,2% des patients de la cohorte expérimentale ont initié leur TAO en 1^{ère} ligne, contre 2,4% dans la cohorte contrôle ($p=0,007$).

Tableau XXV : Comparaisons des données socio-démographiques entre les deux cohortes

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=26)	p-value
Homme, n (%)	64 (75,3)	19 (73,1)	0,89
Âge à l'initiation, médiane (min-max)	70,0 (41-89)	74,5 (61-88)	0,16
Âge ≥ 75 ans, n (%)	35 (41,2)	13 (50,0)	0,50
Ligne de traitement de la TAO initiée :			
en 1 ^{ère} ligne	2 (2,4)	5 (19,2)	0,007
en 2 ^{ème} ligne	27 (31,8)	12 (46,2)	0,24
en 3 ^{ème} ligne	26 (30,6)	5 (19,2)	0,32
en 4 ^{ème} ligne et plus	30 (35,3)	4 (15,4)	0,09
Durée entre diagnostic et initiation de la TAO, Médiane ; année (min-max)	7,8 (0,1-26,7)	8,3 (0,7-20,1)	0,85

Les populations sont comparables en termes de co-morbidités associées ou encore sur les critères de gravité de la LLC, de la MW ou du LCM (tableau XXVI). La cohorte expérimentale regroupe cependant significativement moins de patients atteints d'une MW (3,8%) que la cohorte contrôle (21,2%) ($p=0,04$). L'argument « temps de doublement des lymphocytes » pour l'initiation de la TAO est significativement plus retrouvé dans la cohorte expérimentale (23,1%) que dans la cohorte contrôle (7,1%) ($p=0,03$).

Tableau XXVI : Comparaisons des données cliniques entre les deux cohortes

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=26)	p- value
Hémopathie maligne traitée :			
LLC, n (%)	56 (65,9)	22 (84,6)	0,09
MW, n (%)	18 (21,2)	1 (3,8)	0,04
LCM, n (%)	11 (12,9)	3 (11,5)	1
Co-morbidités, médiane (min-max)	2,0 (0-8)	2,0 (0-7)	0,81
Nombre de patient présentant :			
Arthrose, n (%)	5 (5,9)	1 (3,8)	1
Carcinome, n (%)	3 (3,5)	3 (11,5)	0,14
Infection cutanée chronique, n (%)	3 (3,5)	0	1
Mélanome, n (%)	2 (2,4)	0	1
Arythmie, n (%)	8 (9,4)	3 (11,5)	0,71
AVC ¹ hémorragique, n (%)	3 (3,5)	0	1
HTA ² , n (%)	27 (31,8)	11 (42,3)	0,35
Insuffisance cardiaque, n (%)	2 (2,4)	0	1
IDM ³ , n (%)	7 (8,2)	2 (7,7)	1
Thrombose veineuse, n (%)	2 (2,4)	1 (3,8)	0,55
Valvulopathie, n (%)	3 (3,5)	0	1
Diabète, n (%)	12 (14,1)	1 (3,8)	0,29
Hypothyroïdie, n (%)	7 (8,2)	1 (3,8)	0,68
Ostéoporose, n (%)	10 (11,8)	1 (3,8)	0,45
Œsophagite, n (%)	2 (2,4)	0	1
RGO ⁴ , n (%)	2 (2,4)	0	1
Dyslipidémie, n (%)	21 (24,7)	7 (26,9)	0,80
Surpoids, n (%)	4 (4,7)	2 (7,7)	0,62
DMLA ⁵ , n (%)	2 (2,4)	0	1
Dépression, n (%)	5 (5,9)	2 (7,7)	0,66
Asthme, n (%)	7 (8,2)	1 (3,8)	0,68
Infection respiratoire chronique, n (%)	4 (4,7)	2 (7,7)	0,62
SAOS ⁶ , n (%)	9 (10,6)	2 (7,7)	1
Tabagisme, n (%)	4 (4,7)	0	0,57
Cancer de prostate, n (%)	3 (3,5)	1 (3,8)	1
HBP ⁷ , n (%)	7 (8,2)	3 (11,5)	0,69
Infection chronique, n (%)	3 (3,5)	0	1
IRC ⁸ , n (%)	3 (3,5)	2 (7,7)	0,33

Tableau XXVI : Comparaisons des données cliniques entre les deux cohortes (suite)

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=26)	p- value
<u>Pour les patients LLC</u>			
Score de Binet à l'initiation de la TAO :			
Stade A, n (%)	2 (3,6)	0	1
Stade B, n (%)	16 (28,6)	9 (40,9)	0,06
Stade C, n (%)	38 (67,9)	13 (59,1)	0,66
<u>Pour les patients LLC</u>			
Score de Binet à l'initiation de la TAO :			
Stade A, n (%)	2 (3,6)	0	1
Stade B, n (%)	16 (28,6)	9 (40,9)	0,06
Stade C, n (%)	38 (67,9)	13 (59,1)	0,66
<u>Pour les patients MW et LCM</u>			
Classification Ann Arbor à l'initiation :			
Stade III, n (%)	2 (6,9)	0	1
Stade IV, n (%)	27 (93,1)	4 (100,0)	1
Arguments en faveur de l'initiation de la TAO , Dont patients présentant :			
Anémie, n (%)	25 (29,4)	11 (42,3)	0,24
Thrombopénie, n (%)	22 (25,9)	8 (30,8)	0,62
Syndrome tumoral, n (%)	49 (57,6)	15 (57,7)	1
Temps de doublement <6mois, n (%)	18 (21,2)	6 (23,1)	0,79
Temps de doublement <1an, n (%)	6 (7,1)	6 (23,1)	0,03
Pic augmenté +50% en <1an, n (%)	10 (11,8)	0	0,11
Hémolyse, n (%)	1 (1,2)	0	1
Délétion 17p ou mutation p53, n (%)	10 (11,8)	3 (11,5)	1
Hyperviscosité, n (%)	3 (3,5)	0	1
Réfractaire autres traitements, n (%)	24 (28,2)	5 (19,2)	0,45
Localisation neuroméningée, n (%)	3 (3,5)	0	1
Légende :			
AVC¹ : Accident Vasculaire Cérébral		DMLA⁵ : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age	
HTA² : Hypertension Artérielle		SAOS⁶ : Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil	
IDM³ : Infarctus Du Myocarde		HBP⁷ : Hypertrophie Bénigne de Prostate	
RGO⁴ : Reflux Gastro-Œsophagien		IRC⁸ : Insuffisance Rénale Chronique	

Concernant les données biologiques, significativement plus de patients sont porteurs d'une délétion 11q à l'initiation de la TAO dans la cohorte expérimentale (40,9%) que dans la cohorte contrôle (21,4%) (p=0,01) (tableau XXVII).

Tableau XXVII : Comparaisons des données biologiques entre les deux cohortes

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=26)	p- value
<u>Pour les patients LLC</u>			
Mutation p53 et/ou del17p, n (%)	15 (26,8)	7 (31,8)	0,15
Del11q, n (%)	12 (21,4)	9 (40,9)	0,01
Taux de LDH¹ (UI/L) :			
≤ 225, n (%)	31 (36,5)	12 (46,2)	0,67
> 225, n (%)	50 (58,8)	14 (53,8)	0,66
<u>Légende :</u>			
LDH ¹ : Lactate Deshydrogénase			

La cohorte expérimentale regroupe significativement plus de patients initiant du venetoclax (26,9%) que dans la cohorte contrôle (5,9%) (p=0,006) (tableau XXVIII).

Concernant les traitements antérieurs de l'hémopathie à l'initiation de la TAO, les patients de la cohorte expérimentale ont en moyenne significativement moins de lignes thérapeutiques ($1,5 \pm 1,4$) que les patients de la cohorte contrôle ($2,3 \pm 1,4$) (p=0,006). Ce résultat est en lien avec les résultats sur les lignes de traitement présentés dans le tableau XIX. En termes de types de traitements antérieurs, les patients de la cohorte contrôle ont significativement plus bénéficié d'un traitement par cyclophosphamide ou apparenté (15,3%) que les patients de la cohorte expérimentale (0,0%) (p=0,04). A l'inverse, les patients de la cohorte expérimentale ont significativement plus bénéficié d'un traitement par Ri-BVD (11,5%) que les patients de la cohorte contrôle (1,2%) (p=0,04).

Tableau XXVIII : Comparaisons des données pharmacothérapeutiques entre les deux cohortes

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=26)	p- value
TAO initiée :			
ibrutinib, n (%)	71 (83,5)	19 (73,1)	0,26
idelalisib, n (%)	9 (10,6)	0	0,11
venetoclax, n (%)	5 (5,9)	7 (26,9)	0,006
Nombre de traitements antérieurs par patient, moyenne (± écart-type) :	2,3 (±1,4)	1,5 (± 1,4)	0,003
Nombre de patients traités par :			
Anticorps monoclonal, n (%)	8 (9,4)	0	0,19
chloraminophène ou apparenté, n (%)	17 (20,0)	6 (23,1)	0,78
CHOP ou apparenté, n (%)	25 (29,4)	5 (19,2)	0,62
DHAX ou apparenté, n (%)	5 (5,9)	0	0,59
cycloP ou apparenté, n (%)	13 (15,3)	0	0,04
ESAP ou apparenté, n (%)	3 (3,5)	0	1
fludarabine, n (%)	1 (1,2)	0	1
Greffe, n (%)	6 (7,1)	2 (7,7)	1
ibrutinib, n (%)	9 (10,6)	5 (19,2)	0,31
R-aracytine, n (%)	2 (2,4)	0	1

Tableau XXVIII : Comparaisons des données pharmacothérapeutiques entre les deux cohortes (suite)

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=26)	p- value
R-bendamustine, n (%)	14 (16,5)	3 (11,3)	0,76
R-CAP ou apparenté, n (%)	9 (10,6)	0	0,11
RCD, n (%)	19 (22,4)	2 (7,7)	0,15
RFC, n (%)	39 (45,9)	9 (34,6)	0,37
R-HAD, n (%)	6 (7,1)	0	0,33
Ri-BVD, n (%)	1 (1,2)	3 (11,5)	0,04
R-idelalisib, n (%)	3 (3,5)	3 (11,5)	0,14
VAD ou apparenté, n (%)	4 (4,7)	0	0,57

3.3.2. Impact des CP sur les arrêts de traitement

Concernant les arrêts de la TAO durant les 3 premiers mois de traitement et pour les 15 patients de la cohorte expérimentale concernés, les résultats préliminaires ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les deux cohortes (tableau XXIX). Cinq patient ont interrompu leur TAO dans la cohorte contrôle à 3 mois contre 1 dans la cohorte expérimentale. Onze patients ont arrêté leur TAO dans la cohorte contrôle à 3 mois contre 5 dans la cohorte expérimentale.

Tableau XXIX : Comparaisons entre les deux cohortes du nombre de patients ayant suspendu ou arrêté leur TAO au cours des 3 premiers mois

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Fraction de la cohorte expérimentale (n=15)	p- value
Patients ayant interrompu leur TAO ≥ 1 fois sur les 3 premiers mois, n (%)	5 (5,9)	1 (6,7)	1
Patients ayant arrêté leur TAO sur les 3 premiers mois, n (%)	11 (13,0)	5 (33,3)	0,06

Les probabilités de survie sans arrêt ou interruption temporaire de traitement sur les 3 premiers mois pour la cohorte contrôle (n=85) et pour la fraction de la cohorte expérimentale (n=15) sont représentées en figure 21. Les résultats du test log-rank ne montrent pas de différence significative entre les deux cohortes (p=0,11).

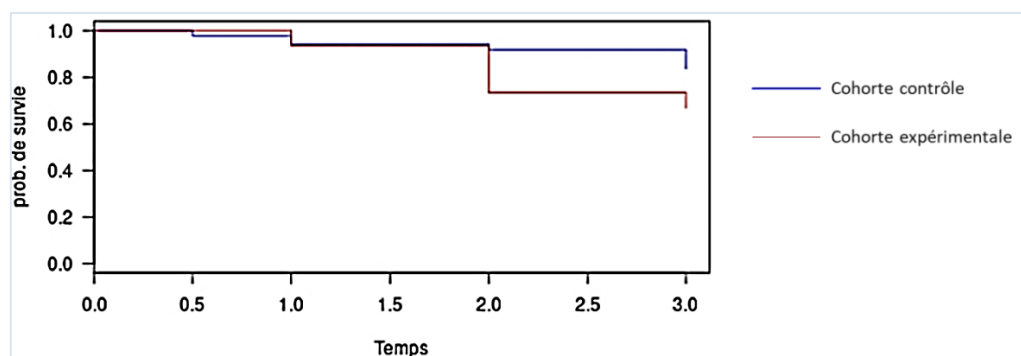


Figure 21 : Représentation des probabilités de survie sans arrêt ou interruption temporaire de traitement selon Kaplan-Meier

Concernant les raisons des interruptions temporaires de TAO, les résultats obtenus ne mettent pas en évidence de différence significative (tableau XXX). En revanche, le taux d'arrêt dû au décès est significativement plus important dans la cohorte expérimentale (60,0%) que dans la cohorte contrôle (0,0%) ($p=0,02$). Deux des trois patients décédés étaient traités pour un LCM agressif.

Tableau XXX : Comparaisons entre les deux cohortes des motifs d'arrêt ou de suspension temporaire de la TAO durant les 3 premiers mois

Données	Cohorte contrôle	Cohorte expérimentale	p-value
Raisons d'interruption de la TAO :	n = 5	n = 1	
Effet indésirable, n (%) :	5 (100,0)	1 (100,0)	1
Neutropénie, n (%)	3 (60,0)	0	1
Infection grave, n (%)	1 (20,0)	1 (100,0)	0,33
Diarrhées, n (%)	1 (20,0)	0	1
Raisons d'arrêt de la TAO :	n = 11	n = 5	
Effet indésirable, n (%) :	7 (63,6)	1 (20,0)	0,28
Arythmie, n (%)	1 (9,1)	0	1
Risque infectieux trop important, n (%)	1 (9,1)	0	1
Infection grave, n (%)	1 (9,1)	0	1
Thrombopénie, n (%)	1 (9,1)	0	1
Saignement digestif, n (%)	1 (9,1)	0	1
Gingivorragie, n (%)	0	1 (20,0)	0,31
Toxicité hépatique, n (%)	1 (9,1)	0	1
Douleurs musculaires, n (%)	1 (9,1)	0	1
Décès, n (%) :	0	3 (60,0)	0,02
LCM agressif, n (%)	0	2 (40,0)	0,08
Infection grave, n (%)	0	1 (20,0)	0,31
Défaut d'efficacité, n (%) :	3 (27,3)	1 (20,0)	1
Progression, n (%)	2 (18,2)	1 (20,0)	1
Absence amélioration n (%)	1 (9,1)	0	1
Défaut d'adhésion, n (%) :	1 (9,1)	0	1
Volonté patient ou famille, n (%)	1 (9,1)	0	1

Les résultats descriptifs préliminaires sur la période de suivi concernant les arrêts et interruptions temporaires de la TAO ainsi que les raisons associées sont présentés dans les tableaux XXXI et XXXII. Les données présentées pour la cohorte contrôle sont complètes, contrairement aux données présentées pour la cohorte expérimentale qui sont relatives à tous les patients, y compris ceux ayant peu ou pas encore de suivi. Aucune comparaison ne peut être faite car tous les patients de la cohorte expérimentale n'ont pas encore terminé leur suivi sur l'année.

Tableau XXXI : Résultats préliminaires descriptifs des arrêts et interruptions temporaires de TAO dans les deux cohortes au moment du recueil de données

Données	Cohorte contrôle (n=85) données complètes	Cohorte expérimentale (n=26) données partielles
Patients ayant interrompu leur TAO ≥ 1 fois sur la période de suivi, n (%)	14 (16,5)	2 (7,7)
Patients ayant arrêté leur TAO sur la période de suivi, n (%)	29 (34,1)	7 (26,9)

Tableau XXXII : Résultats préliminaires descriptifs des raisons d'arrêts et interruptions temporaires de TAO dans les deux cohortes au moment du recueil de données

Données	Cohorte contrôle données complètes	Cohorte expérimentale données partielles
Raisons d'interruption de la TAO :	n = 15	n = 3
Effet indésirable, n (%) :	9 (60,0)	2 (66,7)
Neutropénie, n (%)	7 (46,7)	1 (33,3)
Infection grave, n (%)	1 (6,7)	1 (33,3)
Diarrhées, n (%)	1 (6,7)	0
Programmée, n (%) :	4 (26,7)	1 (33,3)
Intervention chirurgicale, n (%)	3 (20,0)	1 (33,3)
Grefe de CSH ¹ , n (%)	1 (6,7)	0
Défaut d'adhésion, n (%) :	2 (13,3)	0
Volonté patient ou famille, n (%)	1 (6,7)	0
Retard de renouvellement, n (%)	1 (6,7)	0
Raisons d'arrêt de la TAO :	n = 29	n = 7
Effet indésirable, n (%) :	16 (55,2)	1 (14,3)
Arythmie, n (%)	4 (13,8)	0
IDM ² , n (%)	2 (6,9)	0
Risque infectieux trop important, n (%)	2 (6,9)	0
Infection grave, n (%)	3 (10,3)	0
Thrombopénie, n (%)	1 (3,4)	0
Saignement digestif, n (%)	1 (3,4)	0
Hémothorax, n (%)	1 (3,4)	0
Gingivorragie, n (%)	0	1 (14,3)
Toxicité hépatique, n (%)	1 (3,4)	0
Douleurs musculaires, n (%)	1 (3,4)	0
Baisse acuité visuelle, n (%)	1 (3,4)	0
Décès, n (%) :	3 (10,3)	4 (57,1)
Syndrome de Richter, n (%)	1 (3,4)	0
LCM agressif, n (%)	1 (3,4)	2 (28,6)
Infection grave, n (%)	0	2 (28,6)
Cascade gériatrique, n (%)	1 (3,4)	0

Tableau XXXII : Résultats descriptifs préliminaires des raisons d'arrêts et interruptions temporaires de TAO dans les deux cohortes au moment du recueil de données (suite)

Données	Cohorte contrôle	Cohorte expérimentale
Défaut d'efficacité, n (%) :	6 (20,7)	1 (14,3)
Progression, n (%)	3 (10,3)	1 (14,3)
Réponse partielle, n (%)	2 (6,9)	0
Absence amélioration n (%)	1 (3,4)	1 (14,3)
Défaut d'adhésion, n (%) :	3 (10,3)	0
Volonté patient ou famille, n (%)	3 (10,3)	0
Légende :		
CSH ¹ : Cellules Souches Hématopoïétiques		IDM ² : Infarctus du Myocarde

3.3.3. Impact des CP sur les effets indésirables

Concernant les EI, les résultats préliminaires ne mettent pas en évidence de différence significative sur le nombre de patients ayant présenté des EI à 3 mois de l'initiation (tableau XXXIII). Ceci concerne, pour la cohorte expérimentale, 15 patients dont 5 ayant arrêté leur TAO au cours des 3 premiers mois.

Tableau XXXIII - Comparaisons entre les cohortes du nombre de patients ayant subi un effet indésirable de grade 3 et plus ou tous grades confondus sur les 3 premiers mois

Données	Cohorte contrôle (n=85)	Cohorte expérimentale (n=15)	p-value
<u>EI tous grades confondus :</u>			
Patients avec ≥ 1 EI sur les 3 premiers mois, n (%)	53 (62,4)	12 (80,0)	0,25
Nombre moyen d'EI par patient, Moyenne (écart-type)	1,5 (±1,8)	2 (± 0,9)	0,08
<u>EI grade ≥ 3 :</u>			
Patients avec ≥ 1 EI sur les 3 premiers mois, n (%)	20 (23,5)	3 (20,0)	1
Nombre moyen d'EI par patient, Moyenne (écart-type)	0,3 (± 0,7)	0,2 (± 0,3)	0,70

Les probabilités de survie sans survenue d'un EI de grade 3 ou plus pour la cohorte contrôle (n=85) et pour la fraction de la cohorte expérimentale (n=15) sont représentées en figure 22. Les résultats du test log-rank ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux cohortes (p=0,79).

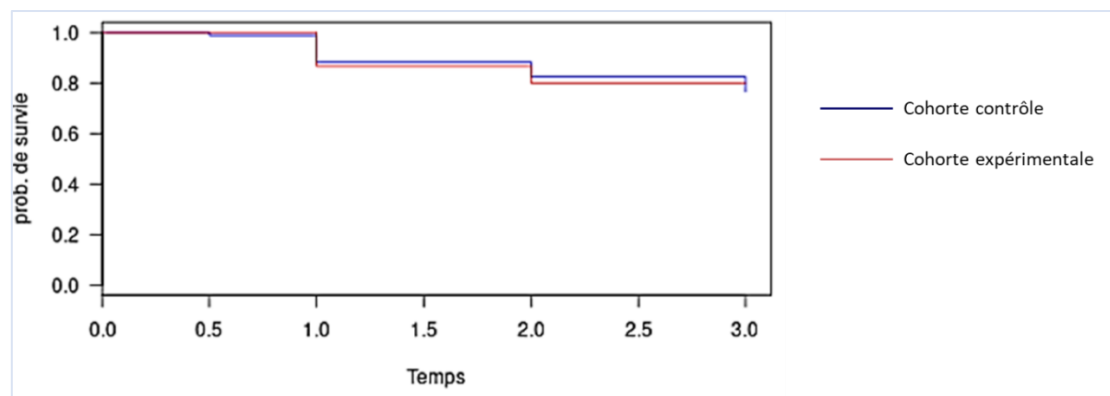


Figure 22 : Représentation des probabilités de survie sans survenue d'un effet indésirable de grade 3 ou plus selon Kaplan-Meier

Les probabilités de survie sans survenue d'un EI tous grades confondus pour la cohorte contrôle (n=85) et pour la fraction de la cohorte expérimentale (n=15) sont représentées en figure 23. Les résultats du test log-rank ne mettent pas en évidence une différence significative entre les deux cohortes ($p=0,21$).

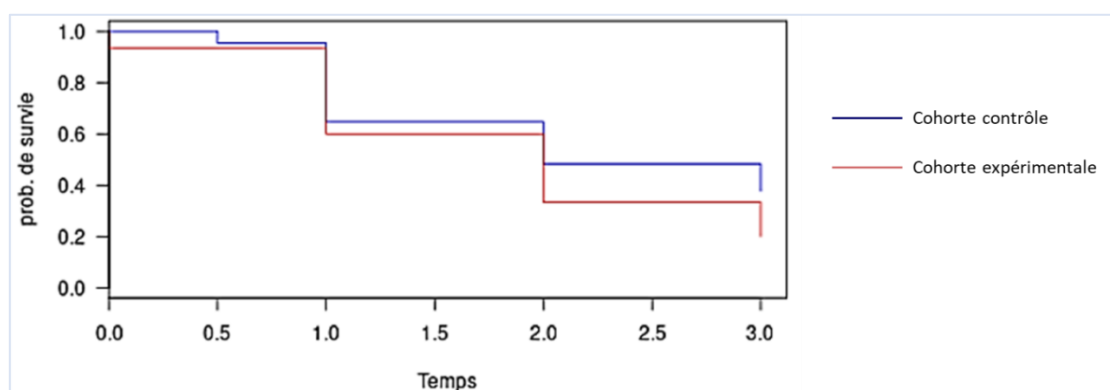


Figure 23 : Représentation des probabilités de survie sans survenue d'un effet indésirable tous grades confondus selon Kaplan-Meier

Concernant les types d'EI rencontrés au sein des deux cohortes étudiées, la cohorte expérimentale est de 15 patients dont 5 ayant arrêté leur TAO sur les 3 premiers mois. La cohorte expérimentale est composée de 85 patients dont 11 ayant arrêté leur TAO sur les 3 premiers mois.

Sur cette période, 123 EI ont été constatés dans la cohorte contrôle contre 22 dans la cohorte expérimentale (tableau XXXIV). Un EI est significativement plus retrouvé dans la cohorte expérimentale, à savoir les œdèmes des membres inférieurs ($p=0,002$).

Tableau XXXIV : Comparaisons entre les cohortes des types d'effet indésirable tous grades confondus rencontrés durant les 3 premiers mois

Données	El de la cohorte contrôle (n=123)	El de la fraction de la cohorte expérimentale (n=22)	p- value
El musculosquelettiques :	19 (15,4)	1 (4,6)	0,31
Asthénie, n (%)	13 (10,6)	1 (4,6)	0,70
Douleurs articulaires, n (%)	2 (1,6)	0	1
Douleurs musculaires, n (%)	4 (3,3)	0	1
El cutanés :	7 (5,7)	1 (4,6)	1
Eruption, n (%)	2 (1,6)	1 (4,6)	0,39
Prurit, n (%)	4 (3,3)	0	1
Xérose, n (%)	1 (0,8)	0	1
El cardiovasculaires :	3 (2,4)	5 (22,7)	0,002
Arythmie, n (%)	1 (0,8)	0	1
HTA ¹ , n (%)	0	1 (4,6)	0,15
Hypotension Orthostatique, n (%)	1 (0,8)	0	1
Œdèmes des MI, n (%)	1 (0,8)	4 (18,2)	0,002
El digestifs :	26 (21,1)	3 (13,6)	0,57
Anorexie, n (%)	1 (0,8)	0	1
Aptose, n (%)	1 (0,8)	0	1
Constipation, n (%)	1 (0,8)	1 (4,6)	0,28
Diarrhées, n (%)	16 (13,0)	2 (9,1)	1
Nausées/vomissements, n (%)	3 (2,4)	0	1
Perte d'appétit, n (%)	1 (0,8)	0	1
RGO ² , n (%)	3 (2,4)	0	1
El hématologiques :	14 (11,4)	1 (4,6)	0,47
Anémie, n (%)	2 (1,6)	0	1
Neutropénie, n (%)	8 (6,5)	1 (4,6)	1
Thrombopénie, n (%)	4 (3,3)	0	1
El hépatiques :	1 (0,8)	0	1
Toxicité hépatique, n (%)	1 (0,8)	0	1
El infectieux :	20 (16,3)	3 (13,6)	1
Inf. non grave non traitée, n (%)	8 (6,5)	0	1
Inf. non grave traité par ATB ³ , n (%)	9 (7,3)	2 (9,1)	0,67
Inf. grave, n (%)	3 (2,4)	1 (4,6)	0,47
El neurologiques :	9 (7,3)	2 (9,1)	0,67
Céphalées, n (%)	5 (4,1)	0	1
Trouble de sensibilité, n (%)	1 (0,8)	1 (4,6)	0,28
Vertiges, n (%)	3 (2,4)	1 (4,6)	0,47
El oculaires :	3 (2,4)	0	1
Baisse de l'acuité visuelle, n (%)	2 (1,6)	0	1
Flous visuels, n (%)	1 (0,8)	0	1

Tableau XXXIV : Comparaisons entre les cohortes des types d'effet indésirable tous grades confondus rencontrés durant les 3 premiers mois (suite)

Données	El de la cohorte contrôle (n=123)	El de la fraction de la cohorte expérimentale (n=22)	p- value
El respiratoires :	4 (3,3)	1 (4,6)	0,57
Dyspnée, n (%)	1 (0,8)	0	1
Embolie pulmonaire, n (%)	1 (0,8)	0	1
Essoufflement, n (%)	2 (1,6)	0	1
Toux, n (%)	0	1 (4,6)	0,15
El de type saignement :	17 (13,8)	5 (22,7)	0,33
Bulle hémorragique, n (%)	1 (0,8)	0	1
Ecchymoses, n (%)	7 (5,7)	2 (9,1)	0,63
Epistaxis, n (%)	1 (0,8)	1 (4,6)	0,28
Gingivorragie, n (%)	0	1 (4,6)	0,15
Hématome, n (%)	4 (3,3)	0	1
Hémoptysie, n (%)	0	1 (4,6)	0,15
Oculaire, n (%)	1 (0,8)	0	1
Pétéchies, n (%)	3 (2,4)	0	1
Légende :		RGO ² : Reflux Gastro-œsophagien	
HTA ¹ : Hypertension Artérielle		ATB ³ : Antibiotique	

Les résultats descriptifs sur les 12 premiers mois concernant le nombre de patients ayant subi au moins un EI tous grades confondus ou de grade ≥ 3 ainsi que les types d'EI rencontrés sont présentés dans les tableaux XXXV et XXXVI. Les données présentées pour la cohorte contrôle sont complètes, contrairement aux données présentées pour la cohorte expérimentale qui sont relatives à tous les patients, y compris ceux ayant peu ou pas encore de suivi. Aucune comparaison ne peut être faite car tous les patients de la cohorte expérimentale n'ont pas encore terminé leur suivi sur l'année.

Tableau XXXV : Résultats préliminaires descriptifs du nombre de patient ayant présenté un EI de grade ≥ 3 ou tous grades confondus dans les deux cohortes au moment du recueil de données

Données	Cohorte contrôle (n=85) données complètes	Cohorte expérimentale (n=26) données partielles
El tous grades confondus :		
Patients avec ≥ 1 EI sur la période de suivi, n (%)	77 (90,6)	16 (61,5)
Nombre moyen d'EI par patient, Moyenne (écart-type)	3,5 ($\pm 2,9$)	1,6 ($\pm 7,7$)
El grade ≥ 3 :		
Patients avec ≥ 1 EI sur la période de suivi, n (%)	34 (40,0)	4 (15,4)
Nombre moyen d'EI par patient, Moyenne (écart-type)	0,8 ($\pm 1,1$)	0,3 ($\pm 0,8$)

Tableau XXXVI : Résultats descriptifs préliminaires des EI rencontrés dans les deux cohortes au moment du recueil de données

Données	EI cohorte contrôle (n=296) Données complètes	EI cohorte expérimentale (n=41) Données partielles
EI musculosquelettiques :	42 (14,2)	6 (14,6)
Asthénie, n (%)	26 (8,8)	3 (7,3)
Douleurs articulaires, n (%)	4 (1,4)	0
Douleurs musculaires, n (%)	12 (4,1)	3 (7,3)
EI cutanés :	17 (5,7)	3 (7,3)
Eruption, n (%)	6 (2,0)	2 (4,9)
Prurit, n (%)	10 (3,4)	1 (2,4)
Xérose, n (%)	1 (0,3)	0
EI cardiovasculaires :	18 (6,1)	5 (12,2)
Arythmie, n (%)	9 (3,0)	0
HTA ¹ , n (%)	1 (0,3)	1 (2,4)
Hypotension Orthostatique, n (%)	1 (0,3)	0
Œdèmes des MI ² , n (%)	6 (2,0)	4 (9,8)
Ulcère veineux des MI ² , n (%)	1 (0,3)	0
EI digestifs :	53 (17,9)	5 (12,2)
Anorexie, n (%)	1 (0,3)	0
Aphthose, n (%)	2 (0,7)	0
Constipation, n (%)	3 (1,0)	3 (7,3)
Diarrhées, n (%)	35 (11,8)	2 (4,9)
Nausées/vomissements, n (%)	6 (2,0)	0
Perte d'appétit, n (%)	2 (0,7)	0
RGO ³ , n (%)	4 (1,4)	0
EI hématologiques :	39 (13,2)	2 (4,9)
Anémie, n (%)	4 (1,4)	0
Neutropénie, n (%)	21 (7,1)	2 (4,9)
Thrombopénie, n (%)	14 (4,7)	0
EI hépatiques :	1 (0,3)	0
Toxicité hépatique, n (%)	1 (0,3)	0
EI infectieux :	52 (17,6)	5 (12,2)
Inf. non grave non traitée, n (%)	15 (5,1)	1 (2,4)
Inf. non grave traité par ATB ⁴ , n (%)	33 (11,1)	3 (7,3)
Inf. grave, n (%)	4 (1,4)	1 (2,4)
EI neurologiques :	16 (5,4)	3 (7,3)
Amnésie antérograde, n (%)	1 (0,3)	0
Céphalées, n (%)	6 (2,0)	0
Convulsions, n (%)	1 (0,3)	0
Trouble de l'audition, n (%)	2 (0,7)	0
Trouble de sensibilité, n (%)	2 (0,7)	2 (4,9)
Troubles mnésiques, n (%)	1 (0,3)	0
Vertiges, n (%)	4 (1,4)	1 (2,4)

Tableau XXXVI : Résultats descriptifs préliminaires des EI rencontrés dans les deux cohortes au moment du recueil de données (suite)

Données	El cohorte contrôle (n=296) Données complètes	El cohorte expérimentale (n=41) Données partielles
EI oculaires :	5 (1,7)	0
Baisse de l'acuité visuelle, n (%)	4 (1,4)	0
Flous visuels, n (%)	1 (0,3)	0
EI respiratoires :	8 (2,7)	1 (2,4)
Dyspnée, n (%)	1 (0,3)	0
Embolie pulmonaire, n (%)	1 (0,3)	0
Essoufflement, n (%)	3 (1,0)	0
Toux, n (%)	3 (1,0)	1 (2,4)
EI de type saignement :	45 (15,2)	6 (14,6)
Bulle hémorragique, n (%)	1 (0,3)	0
Ecchymoses, n (%)	18 (6,1)	3 (7,3)
Epistaxis, n (%)	6 (2,0)	1 (2,4)
Gingivorragie, n (%)	0	1 (2,4)
Hématome, n (%)	5 (1,7)	0
Hémoptysie, n (%)	1 (0,3)	1 (2,4)
Hémothorax, n (%)	1 (0,3)	0
Majoration d'un saignement, n (%)	2 (0,7)	0
Méléna, n (%)	1 (0,3)	0
Oculaire, n (%)	2 (0,7)	0
Pétéchies, n (%)	8 (2,7)	0
Légende : HTA ¹ : Hypertension Artérielle M ² : Membre inférieur RGO ³ : Reflux Gastro-œsophagien ATB ⁴ : Antibiotique		

3.4. Discussion

3.4.1. Des résultats encore précoces

3.4.1.1. Résultats sur les arrêts et interruptions temporaires de la TAO

Les résultats préliminaires présentés ne mettent pas en évidence d'impact des CP mises en place sur les arrêts ou interruptions temporaires de traitement au cours des 3 premiers mois (tableau XXIX et figure 21). La poursuite de l'étude est nécessaire pour potentiellement observer un impact positif. Ysebaert *et al.* ont mis en place un suivi par téléphone par des Infirmières Diplômées d'Etat (IDE) des patients traités par ibrutinib [114]. Ce suivi téléphonique s'effectue tous les 15 jours pendant 6 mois, puis tous les mois jusqu'à 1 an. Parmi les patients bénéficiant du suivi, 12,1% ont arrêté l'ibrutinib durant la première année contre 31,3% dans le groupe de patients n'ayant pas bénéficié du suivi téléphonique ($p < 0,001$). Ces résultats sont encourageants pour notre étude, sachant que le pourcentage d'arrêt de traitement à 1 an de notre cohorte contrôle est similaire au groupe contrôle de cette étude. Une étude en « vraie vie » [115] a quant à elle montré que 14,5% de 372 patients inclus ont arrêté leur traitement par ibrutinib dans les premiers mois de traitement

(temps médian de suivi de 3 mois). Ces données corroborent plus avec les données de la cohorte contrôle où le taux d'arrêt à 3 mois est de 13,0%.

Dans le tableau XXX, nous observons une différence significative entre les deux cohortes en termes de décès, en défaveur de la cohorte expérimentale. Cette différence peut être attribuée à la prise en charge de patients plus fragiles par ibrutinib et atteints d'un LCM (2 patients sur les 3 de la cohorte expérimentale en sont décédés). En effet, l'évolution des pratiques et l'expérience acquise avec cette TAO peuvent être à l'origine d'une prescription moins restreinte et donc ouverte à des patients plus fragiles. Cependant, les résultats n'étant pas définitifs, il est impossible de conclure à l'heure actuelle sur la différence de taux de décès de patients qui peut également être dû à une répartition non homogène dans la cohorte expérimentale.

Un essai clinique portant sur l'ibrutinib sur un suivi de 5 ans [116] a révélé un taux d'arrêt de traitement de 45,0% pour les patients naïfs de traitement pour leur LLC (dont 19,0% lié à un EI et 6,0% lié à une progression) et de 72,0% pour les patients en rechute (dont 21,0% lié à un EI et 33,0% lié à une progression). Dans notre cohorte contrôle (tableau XXXI et tableau XXXII), la proportion d'arrêt de TAO est de 34,1% (dont 55,2% lié à un EI et 20,7% lié à une progression de la pathologie ou une absence d'amélioration) sur l'année de suivi. Les patients suivis dans la cohorte contrôle sont majoritairement en rechute (97,6%) (tableau XVI) et les taux d'arrêt de la TAO à un an sont comparables entre notre cohorte contrôle et le groupe de patients en rechute de l'étude.

Il est trop tôt pour pouvoir conclure concernant nos critères de jugement relatifs aux arrêts de la TAO. On peut cependant remarquer que les résultats observés concernant la cohorte contrôle sont relativement similaires à ceux retrouvés dans la littérature, en apportant la nuance que les durées de suivi ne sont pas forcément identiques, apportant ainsi un biais à cette remarque.

3.4.1.2. Résultats sur les EI

Concernant la survenue d'EI durant la première année de traitement (tableau XXXIII), le recul à 3 mois sur les EI ne nous permet pas de conclure à une différence significative. La conclusion est la même concernant les différences significatives retrouvées dans le tableau XXIV au sujet des types d'EI rencontrés. Des études en « vraie vie » comme celle d'Ysebaert *et al.* [115] indique que 73,4% des 428 patients inclus ont subi un EI de grade 1-2 et 33,2% ont subi un EI de grade 3 et plus sur une année de suivi. Nos résultats de la cohorte contrôle (tableau XXXV) sont similaires aux données de la littérature scientifique concernant la proportion de patients ayant subi des EI de grade 3 et plus sur une année de suivi et relativement comparable concernant les EI de grade 1-2. Cette donnée sera intéressante à comparer avec les résultats de la cohorte expérimentale pour justifier ou non de l'impact positif des CP sur la survenue d'EI au cours des 3 et 12 premiers mois de traitement.

3.4.2. A propos de la méthode d'évaluation développée

3.4.2.1. Justification du choix des objectifs et critères de jugement

L'objectif de la recherche est de montrer un impact des CP sur la prise en charge du patient. Pour cela, les critères de jugement ont été choisis à partir des recherches bibliographiques présentées en figure 7 et en annexe 2. Les critères de jugement décrits en annexe 2 sont les suivants :

- Nombre de PPT détecté grâce à l'activité (5 articles)
- Nombre d'EI évités (1 article)
- Taux d'observance mesuré, associé au temps au bout duquel il y a arrêt de traitement (3 articles)

Plusieurs articles (5 articles) traitent de la mise en place des CP et font un état des lieux à distance de leur mise en place avec présentation des indicateurs d'activité développés dans le centre concerné.

Le choix de travailler sur l'impact des CP sur les arrêts de traitement est en lien avec l'impact négatif de ces derniers sur le pronostic du patient. En effet, L'étude de Barr *et al.* sur l'ibrutinib montre qu'un arrêt de 8 jours ou plus consécutifs du traitement diminuait significativement la survie sans progression des patients [59]. Ces arrêts de traitement sont souvent en lien avec les EI rencontrés. Des études menées par le UK CLL forum et Wang *et al.* dans la « vraie vie » concernant l'ibrutinib montrent que 11,0% [117] et 18,0% [118] sont dus à un EI, respectivement pour un temps médian de suivi de 10 mois, 16 mois. Une étude de Mato *et al.* portant sur l'ibrutinib et l'idelalisib [119] a montré que 51,0% des arrêts de traitement, peu importe la molécule, étaient dus à des EI pour un temps médian de suivi de 17 mois. L'impact de CP sur les arrêts de traitement a déjà été démontré avec d'autres TAO comme la capécitabine dans une étude de Simons *et al.* de 2011 [68] ou encore avec une thérapie adjuvante dans le cancer gastrique dans une étude de Kimura *et al.* de 2017 [76].

3.4.2.2. Justification du choix du design

Le choix du design de l'étude s'est déroulé par étape. Les design permettant les plus hauts niveaux de preuve comme recommandé par la HAS [120] ont été simulés les uns après les autres avec les critères locaux suivants, jusqu'à trouver le design permettant la faisabilité de l'étude :

- La capacité de recrutement de patients traités par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax au CHU. En effet, l'effectif de patients ayant débuté un traitement par ces molécules depuis la mise sur le marché de l'ibrutinib (fin d'année 2014) était d'environ 80 patients et la capacité de recrutement estimée à 20 patients par an.
- Le temps disponible pour réaliser l'étude. En effet, le nombre de sujets nécessaires est invariable pour permettre de montrer une différence significative. La capacité de recrutement de patient du centre influence le temps nécessaire pour atteindre l'effectif désiré qui ne peut être trop long pour éviter un biais de suivi.
- La priorisation des différents objectifs du développement de la Pharmacie Clinique dans le service. En effet, un des objectifs de ce travail a été de développer et de rendre rapidement opérationnelles les CP, influençant de ce fait le choix des critères de l'étude d'impact.

Dans l'objectif d'avoir un niveau de preuve plus élevé, les études prospectives randomisées en aveugle sont les plus pertinentes. Cependant, ces conditions de pertinence ne sont pas toujours accessibles selon les modalités d'évaluation, la population et le temps disponible. Dans notre cas, l'étude en aveugle se révèle impossible à concevoir du fait de la nature de l'intervention (CP). Une étude prospective randomisée 1 :1 avec un bras contrôle et un bras interventionnel était envisageable. Il n'a cependant pas été retrouvé d'étude randomisée dans la littérature et le problème éthique de proposer la CP à un patient plutôt qu'un autre sur simple randomisation s'est posée. L'application de ce design dans notre cas de figure au CHU d'Angers se révélait compliquée du fait de la capacité de recrutement limitée et donc d'un allongement important de la durée de l'étude. Une étude prospective quasi-expérimentale se justifie pour diminuer l'influence de la capacité de recrutement sur le temps de l'étude, permettant ainsi de comparer une cohorte contrôle rétrospective à une cohorte expérimentale prospective. C'est le cas d'une étude d'Escudero-Vilaplana *et al.* de 2016 qui compare une cohorte rétrospective à une cohorte prospective [121]. Ce design permet, par rapport à l'étude prospective randomisée 1 :1, de diminuer l'impact de la capacité de recrutement limitée mais n'a finalement pas été retenu dans notre cas. En effet, la volonté de développer rapidement les CP de manière opérationnelle dans le service s'opposait au temps relativement important que demande la mise en place d'une étude prospective interventionnelle (rédaction du protocole de recherche et passage de l'étude au Comité de Protection des Personnes (CPP)). Le choix du design de l'étude s'est donc porté sur celui présenté dans ce travail.

3.4.2.3. Les limites observées

Malgré la volonté d'éviter l'apparition d'un biais de sélection lors de la conception de l'étude, les résultats préliminaires indiquent pour le moment des différences significatives entre les deux cohortes pouvant provenir d'un biais de suivi.

En effet, l'usage plus fréquent de la TAO en 1^{ère} ligne de traitement de l'hémopathie dans la cohorte expérimentale peut être en lien avec l'octroi pour l'ibrutinib en 2017 de l'indication de traitement des adultes atteints d'une LLC en 1^{ère} ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée [43].

Ceci a de même pu influencer la moindre proportion de patients atteints d'une MW dans la cohorte expérimentale peut être dû à un recrutement de patients atteints d'une LLC plus important pour ces premiers résultats.

On observe par ailleurs un changement dans les pratiques de prescriptions entre la période contrôle et la période expérimentale concernant le nombre d'initiation d'idelalisib et de venetoclax. En effet, aucune initiation d'idelalisib n'a eu lieu dans la cohorte expérimentale. Ceci peut s'expliquer par un taux d'arrêt proche de 50,0% de l'idelalisib du fait d'effet indésirable et d'une progression d'un tiers des patients sous traitement, faisant du venetoclax arrivé en 2018 sur le marché français un choix naturel par rapport à l'idelalisib [122].

Enfin, le recueil rétrospectif des données est effectué manuellement par le pharmacien, c'est-à-dire qu'aucune base de données automatisée ou aucun cahier d'observation électronique (e-CRF) n'a été développé. De ce fait, l'activité de recueil des données et l'analyse statistique associée sont chronophages, rendant impossible la transmission de cette analyse à une tiers personne impliquée dans le dispositif.

CONCLUSION

Les CP mises en place au CHU d'Angers ont pour objectif d'optimiser la sécurisation de la prise en charge de patients sous TAO pouvant présenter des toxicités qui fragilisent leur adhésion thérapeutique et à fortiori le pronostic de leur maladie. Il s'agit d'une nouvelle activité de Pharmacie Clinique qui se développe depuis quelques années en France mais est novatrice au sein du CHU d'Angers. Suite à ce développement, d'autres disciplines médicales oncologiques telles que l'Oncologie Pédiatrique ou encore la Dermatologie souhaitent développer ce type d'accompagnement pour leurs patients.

La Pharmacie Clinique est encore une discipline en plein essor en France, ayant besoin de se justifier pour exister, se développer et se pérenniser. C'est pourquoi il est primordial qu'à chaque mise en place d'une nouvelle activité relative à la Pharmacie Clinique, les acteurs réfléchissent et intègrent une démarche de recherche pour s'assurer du bénéfice apporté au patient et permettre de valoriser de manière rigoureuse ces nouvelles activités. L'étude rétrospective présentée dans ce travail est un exemple de tentative de justification associée à la mise en place d'une activité de Pharmacie Clinique.

Les résultats présentés en réponse aux objectifs de comparaison de notre étude sont encore trop précoces pour permettre de tirer une conclusion sur un impact des CP. Cependant, la satisfaction des différents destinataires de cette nouvelle activité, à savoir le patient et les professionnels de santé impliqués (hématologues et pharmaciens d'officine), est encourageante et montre une volonté de poursuivre dans l'accompagnement pluri professionnel du patient, tout au long de son parcours de soins.

Le recul à un an de la mise en place des CP permet de remarquer les points à améliorer : optimiser l'évaluation de l'adhésion thérapeutique, améliorer l'accès au dispositif en développant une téléconsultation, mettre en évidence un impact de la CP initiale sur les connaissances du patient en évaluant la ligne de base et intégrer progressivement le pharmacien d'officine dans la réalisation du suivi de leurs patients.

Le dispositif est ainsi perfectible pour tenter de répondre au mieux aux besoins exprimés par l'ensemble des protagonistes impliqués et de sécuriser cette nouvelle prise en charge thérapeutique du cancer hors des murs de l'hôpital.

Bibliographie

1. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique [Internet]. J. Off. la République Française ; 2016 [consulté le 6 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033507633&categorieLien=id>
2. Haute Autorité de Santé. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018;57 pages.
3. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie. 2017;10 pages.
4. Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation. 2007;
5. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharm. Hosp. Clin.* 2019;54:56–63.
6. Santé publique France. Surveillance de la mortalité par cause médicale en France : les dernières évolutions. *Bull. épidémiologique Hebd.* 2019;29–30:573–609.
7. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Inst. Veill. Sanit.* [Internet] 2019;1–20 [consulté le 18 aout 2020]; disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018%0Ahttps://geodes.sante>
8. Janssen-cilag. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Ibrutinib. :21 pages.
9. INCa - Institut National du Cancer. Evolution des remboursements des médicaments de chimiothérapie délivrés en officine, par catégorie d'anticancéreux, depuis 2012 [Internet]. 2019 [consulté le 02 aout 2020]; Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie/Depenses-liees-aux-anticancereux-en-officine>
10. Société Française d'Hématologie. Livre blanc de l'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie. 2016.
11. Smithson CR, Schneider SM. Ibrutinib: A new targeted therapy for hematologic cancers. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2015;19:47–51.
12. Fajardo S, Zook F, Dotson E. Specialty pharmacy for hematologic malignancies. *Am. J. Heal. Pharm.* 2016;73:797–809.
13. Landfeldt E, Eriksson J, Ireland S, Musingarimi P, Jackson C, Tweats E, et al. Patient, physician, and general population preferences for treatment characteristics in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: A conjoint analysis. *Leuk. Res.* 2016;40:17–23.
14. Fennimore LA, Ginex PK. Oral Agents for Cancer Treatment: Effective Strategies to Assess and Enhance Medication Adherence. *Nurs. Clin. North Am.* 2017;52:115–31.
15. ANEPC - Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. Pharmacie Clinique pratique en oncologie. 2016.

16. Le Guyader-Peyrou S, Gautier D, Emmanuelle D, Morgane M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019;Volume 2:169 pages.
17. Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: Signposts for genetic discovery ? *Leukemia* 2012;26:2419–21.
18. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) [Internet]. 2016 [consulté le 24 mai 2020];Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc>
19. Haute Autorité de Santé. Guide affection de longue durée : Leucémie lymphoïde chronique. 2011;
20. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198–206.
21. Société Française d'Hématologie. Informations aux patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. :1–6.
22. Jacque N, Leblond V. La leucémie lymphoïde chronique : mise au point. *Press. Medicale* 2019;48:807–15
23. Treon SP, Tripsas C, Hanzis C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al. Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with waldenström macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2012;12:433–7.
24. Simon L, Baron M, Leblond V. How we manage patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.* 2018;181:737–51.
25. Leblond V, Maloum K, Le Garff-Tavernier M, Davi F. La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Rev. Francoph. des Lab.* 2013;43:73–82.
26. Tomowiak C, Poulain S, Debiais C, Guidez S, Leleu X. Maladie de Waldenström. *Press. Medicale* 2019;48:832–41.
27. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: Update from the VIth International Workshop. *Br. J. Haematol.* 2013;160:171–6.
28. Poulain S, Boyle EM, Roumier C, Demarquette H, Wemeau M, Geffroy S, et al. MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *Br. J. Haematol.* 2014;167:506–13.
29. Gustine JN, Meid K, Hunter ZR, Xu L, Treon SP, Castillo JJ. MYD88 mutations can be used to identify malignant pleural effusions in Waldenström macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.* 2018;180:578–81.
30. Société de leucémie et lymphome. Lymphome à cellules du manteau. 2018;4-F:1–13.
31. Body S. Physiopathologie du lymphome à cellules du manteau : de la mécanistique aux modèles précliniques. 2018.
32. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–32.
33. Bonnet C, Caers J, De Prijck B, Haffraoui K, Beguin Y. Lymphome du manteau: Prise en charge 2011. *Rev. Med. Suisse* 2011;7:1644–9.
34. Rossi C, Bastie JN. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes non hodgkiniens et

- le lymphome de Hodgkin. *Rev. Med. Interne* 2019;40:246–54.
35. Mancini R, Wilson D. A Pharmacist-Managed oral chemotherapy program. *Oncol. Issues* 2012;28–31.
 36. INCa - Institut National du Cancer. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances. 2016;1–40.
 37. INCa - Institut National du Cancer. Les Cancers En France L'essentiel des faits et chiffres. 2019;28 pages.
 38. Peter F. Etude pilote sur l'observance aux chimiothérapies orales : construction d'une échelle de mesure de l'observance et études de ses déterminants psychosociaux. 2018;
 39. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: How do we care about adherence? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;80:1289–302.
 40. Okamura H, Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Takashima S, Adachi I, et al. Patients' understanding of their own disease and survival potential in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000;61:145–50.
 41. Andersen BL, Shapiro CL, Farrar WB, Crespin T, Welis-DiGregorio S. Psychological responses to cancer recurrence: A controlled prospective study. *Cancer* 2005;104:1540–7.
 42. Burger J, Buggy J. Emerging drug profiles: Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leuk. Lymphoma* 2013;54:2385–91.
 43. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - IMBRUVICA. 2017;
 44. Gilead. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Idelalisib. :76 pages.
 45. Fruman DA, Cantley LC. Idelalisib - A PI3K δ inhibitor for B-cell cancers. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1061–2.
 46. D'Rozario J, Bennett SK. Update on the role of venetoclax and rituximab in the treatment of relapsed or refractory CLL. *Ther. Adv. Hematol.* 2019;10:1–12.
 47. Abbvie. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Venetoclax. :54 pages.
 48. Haynes R, Taylor D, Sackett D. Compliance in health care. 1979.
 49. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *World Heal. Organ.* 2003;
 50. Cortet B, Bénichou O. Adhérence, observance, persistance, concordance : prenons-nous en charge correctement nos patientes ostéoporotiques ? *Rev. Rhum.* 2006;73:e1–9.
 51. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med. Care* 2004;42:200–9.
 52. Horne R. Compliance, Adherence, and Concordance, Implications for Asthma Treatment. *Chest* 2006;130:65S–72S.
 53. Morin M, Moatti ETJ. Observance et essais thérapeutiques : obstacles psychosociaux dans la recherche sur le traitement de l'infection par le VIH. *Natures, Sci. sociétés* 1996;228–40.
 54. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in hypertensive seniors. *Am. J. Manag. Care* 2009;15:59–66.
 55. Guerard B, Omachonu V, Perez B, Sen B. Improvement in Oral Diabetes Medication Adherence after a Comprehensive Wellness Assessment in a Dual Eligible Population.

- Popul. Health Manag. 2016;19:405–13.
56. Price PE. Education, psychology and 'compliance.' Diabetes. Metab. Res. Rev. 2008;24:101–5.
 57. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. Ann. Pharm. Fr. 2013;71:135–41.
 58. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse: D'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant - Concepts et déterminants. Ann. Pharm. Fr. 2012;70:15–25.
 59. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. Blood 2017;129:2612–5.
 60. Assurance maladie. Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. 2012;
 61. Assurance maladie. Avenants à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. [Consulté le 29 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.ameli.fr/maine-et-loire/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>
 62. Sicard J. Le pharmacien d'officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale. Actual. Pharm. 2017;56:49–53.
 63. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). Bull. Cancer 2017;104:727–34.
 64. Bretagne O. Questionnaire de la cartographie de la prise en charge actuelle des patients sous voies orales anticancéreuses au domicile en Bretagne et Pays de la Loire [Internet]. 2017 [Consulté le 29 mars 2020];13 pages. Disponible sur: <http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/enquetes-evaluations/chimiotherapies-orales>
 65. Babin M, Folliard C, Robert J, Sorrieul J, Kieffer H, Augereau P, et al. Pharmaceutical consultations in oncology: Implementation, one-year review and outlooks. Ann. Pharm. Fr. 2019;1–9.
 66. Bertsch NS, Bindler RJ, Wilson PL, Kim AP, Ward B. Medication Therapy Management for Patients Receiving Oral Chemotherapy Agents at a Community Oncology Center: A Pilot Study. Hosp. Pharm. 2016;51:721–33.
 67. Santucci R, Levêque D, Herbrecht R, Fischbach M, Gérout AC, Untereiner C, et al. Événements iatrogènes médicamenteux: Impact des consultations pharmaceutiques en cours d'hospitalisation. Ann. Pharm. Fr. 2014;72:440–50.
 68. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. Support. Care Cancer 2011;19:1009–18.
 69. Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. Am. J. Heal. Pharm. 2014;71:960–5.
 70. Yeoh TT, Tay XY, Si P, Chew L. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. J. Geriatr. Oncol. 2015;6:280–7.
 71. Boşnak AS, Birand N, Diker Ö, Abdi A, Başgut B. The role of the pharmacist in the multidisciplinary approach to the prevention and resolution of drug-related problems in cancer chemotherapy. J. Oncol. Pharm. Pract. 2018;1–9.

72. Edwards SJ, Abbott R, Edwards J, Leblanc M, Dranitsaris G, Donnan J, et al. Outcomes assessment of a pharmacist-directed seamless care program in an ambulatory oncology clinic. *J. Pharm. Pract.* 2014;27:46–52.
73. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int. J. Clin. Pharm.* 2016;38:280–8.
74. Goh I, Lai O, Chew L. Prevalence and Risk of Polypharmacy Among Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapy in Ambulatory Oncology Setting. *Curr. Oncol. Rep.* 2018;20:1–8.
75. Holle LM, Puri S, Clement JM. Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2016;22:511–6.
76. Kimura M, Go M, Iwai M, Usami E, Teramachi H, Yoshimura T. Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol. Clin. Oncol.* 2017;7:486–92.
77. Monfort AS, Vallin S, Te Bonle FO, Camus G, Gaveau R, Bohand X. Place des consultations pharmaceutiques individualisées dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. *J. Pharm. Belg.* 2015;30–6.
78. Morgan KP, Muluneh B, Deal AM, Amerine LB. Impact of an integrated oral chemotherapy program on patient adherence. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2018;24:332–6.
79. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the united states: A real-world analysis. *Haematologica* 2018;103:874–9.
80. INCa - Institut National du Cancer. Plan cancer 2003-2007. 2003;44 pages.
81. INCa - Institut National du Cancer. Plan cancer 2014-2019. 2014;210 pages.
82. Société Française de Pharmacie Clinique. Recommandations SFPC entretiens pharmaceutiques. 2019;12 pages.
83. OMEDIT Pays de la Loire. Anticancéreux par voie orale [Internet]. [Consulté le 16 fevr 2020];Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/observatoire-cancer/cancer-fiches-medicaments>
84. Renard C. Mise en place et évaluation de consultations pharmaceutiques pour les patients sous thérapie orale anticancéreuse au CHRU de Brest. 2018;
85. Société Française de Pharmacie Clinique. Recommandations SFPC sur la pratique de conciliation des traitements médicamenteux. 2015;16.
86. Bonhomme J, Dony A, Baum T. La juste liste des médicaments à l'admission du patient hospitalisé - De la fiabilité des sources d'information. *Risques Qual.* 2013;10:239–45.
87. Société Française de Pharmacie Clinique. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique - analyse d'ordonnance. 2012;1–3.
88. Assurance maladie. Questionnaire d'évaluation de l'observance. 2008;
89. Groupe VOCC B PL. Carnet de suivi : Voies orales anticancéreuses. 2016;24 pages.
90. OMEDIT Pays de Loire. Fiche Conseils pratiques pour gérer votre traitement anticancéreux oral à domicile. 2017
91. Groupe VOCC B PL. Fiche médicament patient. 2013;2 pages.
92. Leclercq D. La connaissance partielle chez le patient : pourquoi et comment la mesurer. *Educ. Ther. patient* 2010;1:201–12.
93. Groupe VOCC B PL. Fiche médicament professionnels de santé. 2018;2 pages.

94. Pomey M-P, Flora L, Karazivan P, Dumez V, Lebel P, Vanier M-C, et al. Le « Montreal model » : enjeux du partenariat relationnel entre. *Sante Publique* (Paris). 2015;27:41–50.
95. Boudreault H. Interpréter et représenter les savoir-être professionnels pour pouvoir concevoir des environnements didactiques pour les faire développer. In: *Didactique professionnelle - quatrième colloque international*. 2017. page 1–8.
96. Barthollet T. Évaluation des connaissances avec degré de certitude des patients transplantés hépatiques sur leurs traitements médicamenteux. 2018;
97. Simchowitz B, Shiman L, Spencer J, Brouillard D, Gross A, Connor M, et al. Perceptions and Experiences of Patients Receiving Oral Chemotherapy. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2010;14:447–53.
98. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2007;5:345–51.
99. Laurent V, Saillard J, Thierry M, Lepelletier A, Fronteau C, Huon JF. Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020;
100. Alsanad SM, Williamson EM, Howard RL. Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions: A systematic review. *Phyther. Res.* 2014;28:1749–55.
101. Oncologique SF de P. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. 2020;1–16.
102. Vangheluwe E. Intérêt et impact de la mise en place de consultations pharmaceutiques de primo-prescription (CPP) de chimiothérapie orale chez les patients atteints de myélome multiple à l'hôpital Saint Vincent de Paul. 2019;
103. Martin A, Macro M, Ollivier C. Mise en place d'une consultation pharmaceutique pour les patients traités pour myélome multiple étape préliminaire à une éducation thérapeutique. *Hopipharm Clermont-Ferrand* 2016;
104. Chapeau M. Chimiothérapie orale et soins de support : Enquête sur les besoins des pharmaciens d'officine Création du lien ville-hôpital. 2016;
105. Renard P-Y. Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine. *Actual. Pharm.* 2015;52:44–7.
106. Manoukian M. Mise en place de consultations pharmaceutiques en Hématologie : rôle du pharmacien. 2019;
107. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Circulaire no DGOS/R1/2016-407 du 23 décembre 2016 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2016 des établissements de santé. *BO Santé - Prot. Soc. - Solidar.* 2017;
108. Viant M. Lien ville-hôpital entre pharmaciens : l'intérêt de la messagerie sécurisée MSSanté pour améliorer la prise en charge du patient cancéreux sous thérapies ciblées orales. 2017;
109. Li H, Zheng S, Liu F, Liu W, Zhao R. Fighting against COVID-19: Innovative strategies for clinical pharmacists. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2020;1–6.
110. Pourroy B, Tournamille JF, Bardin C, Slimano F, Chevrier R, Rioufol C, et al. Providing Oncology Pharmacy Services During the Coronavirus Pandemic: (Société Française de Pharmacie Oncologique [SFPO]) Guidelines. *JCO Oncol. Pract.* 2020;1–8.
111. Gibson CH. A concept analysis of empowerment. *J. Adv. Nurs.* 1991;354–61.
112. Aujoulat I. L'empowerment des patients atteints de maladie chronique. *Des Process. Mult. auto-détermination, auto-efficacité, sécurité cohérence identitaire* 2007;121.
113. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0. 2010;196 pages.

114. Ysebaert L, Quinquenel A, Bijou F, Ferrant E, Michallet AS. Overall survival benefit of symptom monitoring in real-world patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib: a FiLO group study. *Eur. J. Cancer* 2020;135:170–2.
115. Ysebaert L, Aurran-Schleinitz T, Dartigeas C, Dilhuydy M-S, Feugier P, Michallet A-S, et al. Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. *Am. J. Hematol.* 2017;92:E166–8.
116. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018;131:1910–9.
117. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica* 2016;101:1563–72.
118. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib : updated safety and efficacy results. 2019;126:739–46.
119. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2017;28:1050–6.
120. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013;92 pages.
121. Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Romero-Jimenez RM, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapy follow-up of key points in the safety of oral antineoplastic agents. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2017;26:1–9.
122. Bosch F, Hallek M. Venetoclax after idelalisib: relevant progress for CLL. *Blood* 2018;131:1632–3.
123. HUG - Hopitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [internet]. [consulté le 18 août 2020] Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf



Annexe 2 : Tableau de revue de la littérature

Auteur, année, [référence]	Design de l'étude	Population	Durée	Intervention	Critères de jugement
Babin <i>et al.</i> , 2019, [61]	Etude prospective monocentrique	- n = 65 - patients débutant une radiothérapie sous temozolomide - tout patient sur sollicitation de l'oncologue	12 mois	- Bilan médicamenteux optimisé - Analyse pharmaceutique - Consultation pharmaceutique	Description des indicateurs d'activité
Bertsch <i>et al.</i> , 2016, [62]	Etude prospective multicentrique	- n = 15 - issus de 3 cliniques oncologiques indépendantes - initiation thérapie anticancéreuse orale	4 mois	- Bilan médicamenteux optimisé - Consultation pharmaceutique d'initiation - Suivi téléphonique à 30 jours	Description des indicateurs d'activité
Bosnak <i>et al.</i> , 2018, [63]	Etude prospective interventionnelle monocentrique	- n = 102 - traités par au moins 2 cycles de chimiothérapie ou pour administration chimiothérapie en hôpital de jour	4 mois	- Analyse pharmaceutique - Discussion avec le médecin des problèmes détectés	- Nombre et type de problèmes pharmacothérapeutiques
Edwards <i>et al.</i> , 2014, [64]	Etude prospective randomisée monocentrique	- n = 200 - chimiothérapie IV	Sans données	groupe interventionnel : - Conciliation médicamenteuse - Analyse pharmaceutique	- Nombre et type de problèmes pharmacothérapeutiques (pas de comparaison avec le groupe contrôle)
Ribed <i>et al.</i> , 2016, [65]	Etude prospective quasi-expérimentale	- n = 249 - Patients ayant débuté une thérapie anticancéreuse orale	6 mois	- Education du patient - Analyse pharmaceutique - Gestion des effets indésirables	- Proportion de patients présentant un effet indésirable à 1 mois et 6 mois
Goh <i>et al.</i> , 2018, [66]	Etude rétrospective	- n = 389 - âge ≥65 ans - ≥3 traitements chroniques - Chimiothérapie IV - Consentement verbal - ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique	19 mois	- Bilan médicamenteux optimisé - Analyse pharmaceutique - Encourager le patient à être proactif dans la gestion de ces pathologies chroniques - Evaluation de l'efficacité et de la tolérance à la chimiothérapie	- Nombre et type de problèmes pharmacothérapeutiques
Holle <i>et al.</i> , 2015, [67]	Etude prospective multicentrique	- n = 20	17 mois	- Education et aide à la gestion des médicaments - Evaluation de l'adhésion et de la toxicité - Conseils sur les conduites à tenir	Description des indicateurs d'activité

Auteur, année, [référence]	Design de l'étude	Population	Durée	Intervention	Critères de jugement
Kimura <i>et al.</i> , 2015, [68]	Etude prospective quasi-expérimentale	- n = 94 groupe contrôle - n = 40 groupe expérimental	42 mois	Visite initiale - Recommandation au patient - plan de prise Visite de suivi - Evaluation de l'adhésion - Recueil des effets indésirables - Conseils au patient sur la chimiothérapie et les soins de confort	Taux de persistance du traitement
Monfort <i>et al.</i> , 2015, [69]	Etude rétrospective et prospective	- n = 30 - patient avec 1 ^{ère} chimiothérapie pour cancer pulmonaire ou digestif et ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique	1 mois	- Analyse des dossiers patients - Questionnaire d'évaluation des consultations pharmaceutiques par les patients	- Impact de la consultation pharmaceutique sur la prise en charge antiémétique - Satisfaction des patients
Morgan <i>et al.</i> , 2017, [70]	Etude prospective et rétrospective monocentrique	- n = 66 patients pour ratio MPR, 29 pour questionnaire téléphonique - Adulte, parlant anglais - initiation thérapie anticancéreuse orale Dispensée à l'hôpital	Sans données	- Calcul du « medication possession ratio (MPR) - Interview téléphonique de 15 mins - Contact téléphonique et questionnaire de 30 items	- Ratio MPR - Réponses à l'enquête téléphonique
Santucci <i>et al.</i> , 2014, [71]	Etude prospective multicentrique	- n = 318 - 1 an dans un service d'oncologie-hématologie (6 lits incluant), 1 an dans un service d'oncologie-pédiatrique et de pédiatrie (6 lits incluant), 6 mois dans un service de médecine interne (1 lit incluant) et 6 mois dans un service d'urgences	4 ans	- Conciliation médicamenteuse - Analyse pharmaceutique - Evaluation de l'adhésion thérapeutique du patient - Recherche de comportement à risque de survenue d'EIM	- Taux d'hospitalisation imputable à un événement - Évolution des événements iatrogènes médicamenteux au cours de l'hospitalisation après mise en place des consultations pharmaceutiques

Auteur, année, [référence]	Design de l'étude	Population	Durée	Intervention	Critères de jugement
Simons <i>et al.</i> , 2011, [72]	Etude prospective multicentrique avec groupe contrôle	- n = 24 dans chaque groupe	126 jours	<ul style="list-style-type: none"> Consultation d'initiation - Informations sur la thérapie orale et sur les soins de support - Analyse pharmaceutique - Plan de prise - Information sur la gestion du traitement et des effets indésirables Suivi téléphonique 1 fois par cycle <ul style="list-style-type: none"> - gestion des effets indésirables - gestion de la thérapie anticancéreuse 	- Adhésion et taux de persistance
Wong <i>et al.</i> , 2014, [73]	Etude rétrospective	- n = 30	Sans données	<ul style="list-style-type: none"> - Education et aide à la gestion des médicaments - Evaluation de l'adhésion et de la toxicité - Conseils sur les conduites à tenir 	- Nombre et type de problèmes pharmacothérapeutiques
Yeoh <i>et al.</i> , 2015, [74]	Etude rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> - n = 294 - âge ≥65 ans - ≥3 traitements chroniques - ayant bénéficié d'une consultation pharmaceutique 	25 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Conciliation médicamenteuse - Analyse pharmaceutique 	- Nombre et type de problèmes pharmacothérapeutiques

Annexe 3 : Courrier envoyé au patient en amont de la CP

 <p>CHU ANGERS CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE</p>	<p>MALADIES DU SANG CENTRE AGREE DE GREFFE DE MOELLE - THERAPIE CELLULAIRE Chef de service : Pr. Mathilde HUNAUT-BERGER</p>
<hr/>	
<p>CHEF DE SERVICE : Pr. Mathilde HUNAUT-BERGER secrétariat : 02 41 35 44 72</p> <p>UNITE PROTEGEE - HARVEY : Pr Mathilde HUNAUT-BERGER Dr Corentin ORVAIN Dr Aurélien GILTAT Hospitalisations : 02 41 35 44 75 Consultations : 02 41 35 44 75 Infirmières : 02 41 35 44 78</p> <p>UNITE CONVENTIONNELLE SIGUIER : Dr Marie-Pierre MOLES Dr Aline CLAVERT Dr Jean-Baptiste ROBIN Hospitalisations : 02 41 35 45 24 Consultations : 02 41 35 58 80 Infirmières : 02 41 35 44 74</p> <p>HOSPITALISATIONS DE JOUR : Dr Martine GARDEMBAS Dr Mamoun DIB Dr Charles BESCOND Hospitalisations : 02 41 35 47 05 Consultations : 02 41 35 58 80 Infirmières : 02 41 35 45 28 Télécopie : 02 41 35 53 81</p> <p>GREFFES : Dr Sylvie FRANCOIS Dr Aline SCHMIDT-TANGUY Dr Sylvain THEPOT Hospitalisations : 02 41 35 44 82 Consultations : 02 41 35 44 82 Infirmières : 02 41 35 44 78 Infirmière consultations greffes : 02 41 35 46 26</p> <p>MEDECIN ATTACHE : Dr Malgorzata TRUCHAN Consultations : 02 41 35 58 80</p> <p>SECURITE TRANSFUSIONNELLE ET HEMOVIGILANCE : Dr Françoise BOYER Secrétariat : 02.41.35.54.50</p> <p>Télécopie Secrétariat : 02 41 35 45 82</p> <p>Cadres de Santé Mme Carole HABERT-PHILIPPE: 02 41 35 46 10 Mme Evelyne DABIN: 02 41 35 47 08 Mme Séverine SAUZE : 02 41 35 67 22</p>	<p>Angers, le xx/xx/xxxx</p> <p><u>Destinataires :</u> Patient</p> <p>Madame, Monsieur,</p> <p>Vous allez être reçu en consultation, dans le service des Maladies du Sang, le xx/xx/xxxx par le Docteur</p> <p>Afin de préparer au mieux cette consultation, vous allez dans les prochains jours être contacté téléphoniquement par un pharmacien du CHU d'Angers. Il vous questionnera sur les médicaments vous prenez actuellement dans l'objectif de vérifier si ces derniers n'interagissent pas avec le traitement qui vous sera proposé par le médecin.</p> <p>Vous rencontrerez ensuite ce pharmacien juste après la consultation médicale pour discuter avec lui de votre nouveau traitement.</p> <p>Dans l'attente de vous recevoir, je vous prie de croire, Monsieur, Madame, en mes sentiments dévoués.</p> <p>Dr. Xxxxxx Signature du médecin</p>
<hr/>	
<p>CHU Angers 4, rue Larrey 49933 ANGERS cedex 9 www.chu-angers.fr</p> 	<p>POLE HIPPOCRATE Pr. Norbert IFRAH - Chef de pôle</p>

Annexe 4 : Trame d'entretien pour la CP initiale

NOM Patient :		Consultation pharmaceutique INITIALE				Pharmacien :	
Prénom Patient :		Médicament :		Date début de TTT :		Date Consultation :	
DDN :		Pathologie :				Médecin référent :	

Durée	Points abordés	Mémo	Objectifs	Point abordé		Commentaires
				OUI	NON	
Point présentation						
1 min	Prise de contact		Se présenter au patient			
2 min	Présentation de la consultation pharmaceutique	Nous allons discuter ensemble pendant environ 45min de votre traitement. L'objectif de cet entretien est que vous puissiez avoir les informations nécessaires ur votre traitement , que nous puissions répondre à vos questions et d'anticiper les difficultés que vous pourriez rencontrer avec votre traitement.				
		Cette consultation est réalisée en parallèle de votre consultation avec le médecin. Il ne s'agit pas d'un suivi médical.	Obtenir le consentement du patient			
Point connaissance du patient						
3 min	Point général sur la prise en charge du patient	Comment s'est déroulée votre prise en charge jusqu'à ce jour ? Avez-vous rencontré des difficultés particulières ? <i>(attention à recentrer si besoin)</i>	Ressenti du patient sur la prise en charge de sa maladie			
		<i>(Si co-morbidités)</i> Lors de notre entretien téléphonique, nous avons discuté des traitements que vous prenez pour vos autres pathologies <i>(les citer)</i> . Comment se passe la prise en charge des autres pathologies ?	Ressenti du patient sur la prise en charge des co-morbidités			
		Comment vous sentez-vous en ce moment ? <i>(fatigue, douleur, troubles dig, ...)</i>	Ressenti du patient sur son état global			
10 min	Co-traitements et évaluation des difficultés du patient	<i>(selon information collectée par téléphone)</i> Prenez-vous occasionnellement d'autres médicaments si besoin ? Par exemple en cas de douleurs, de fièvre ou de maux de ventre ?	Evaluation de l'auto-médication et habitudes particulières			
		Certains produits naturels comme les plantes, les huiles essentielles peuvent modifier l'action des médicaments. Consommez-vous des aliments particuliers ? Par exemple des tisanes ou du jus de pamplemousse ?				
		Comment préparez-vous la prise de vos médicaments chez vous ? Pilulier ? Préparé par quelqu'un d'autre ? Difficultés pour avaler les comprimés ou gélules ?	Evaluation des modalités de préparation			
		Rencontrez-vous des difficultés avec vos traitements ?	Evaluation des difficultés du patient			
		Avez-vous des allergies particulières (médicament, alimentation, ...) ? Si oui qu'est ce qui vous est arrivé quand vous avez utilisé ces produits ?				

10 min	Connaissance du traitement anticancéreux oral et ressenti du patient	Concernant votre nouveau traitement, pouvez-vous me réexpliquer avec vos mots ce que vous avez compris ?	Compréhension sur le traitement			
		Le médecin vous a également parlé des effets indésirables du traitement. Qu'avez-vous compris ? Pouvez-vous me les expliquer ?	Compréhension sur les effets indésirables			
		Le médecin vous a également prescrit d'autres médicaments. Pouvez-vous me dire à quoi servent chacun d'entre eux ?	Compréhension des médicaments prescrits associés			
		Avez-vous des craintes à débiter le traitement ?	Evaluation de la confiance du patient en son traitement			
Point évaluation du risque d'inobservance (Test de GIRERD)						
5 min		Afin de vous aider dans la prise de votre traitement et anticiper les difficultés, je vais maintenant vous poser quelques questions pour voir si de manière général la prise de vos médicaments peut être difficile. Vous pouvez répondre tout à fait honnêtement à ces questions, nous ne sommes pas là pour vous juger mais pour améliorer votre vie quotidienne.	Evaluer l'observance des traitements habituels non anticancéreux			
		Prenons ce matin, avez-vous oublié de prendre un de vos traitements ?				
		Depuis votre dernière consultation avec votre médecin traitant, avez-vous été en panne de médicament ?				
		Est-ce qu'il vous arrive de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?				
		Est-ce qu'il vous arrive de ne pas prendre votre médicament car, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?				
		Est-ce qu'il vous arrive de ne pas prendre votre médicament car, certains jours, vous trouvez que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?				
		Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?				

Intervention du pharmacien						
15 min		Confirmer les coordonnées des professionnels de santé de 1 ^{er} recours	Informé le patient (s'appuyer sur les documents qui seront remis au patient)			
	Modalités de prise	Préciser les modalités de prise de l'AKO et des traitements prescrits associés + prendre compte les habitudes et co-traitements du patient				
	Situations particulières	Préciser la conduite à tenir en cas de vomissements ou d'oubli de la dose				
	Effets indésirables et modalités de prévention et surveillance	Repréciser si besoin les principaux effets indésirables en fonction du vécu et des connaissances du patient				
		Préciser les mesures de prévention et surveillance des effets indésirables				
	Suivi du traitement	S'assurer que le suivi du traitement est mis en place (bilan biologique, suivi de la tension, ...)				
	Endroit de dispensation du traitement	Envoyer le patient chercher son traitement en officine ou en rétrocession hospitalière				
	Réexplication globale de la prescription	Reprendre chaque ligne de traitement pour revoir les modalités de prise (en profiter pour compléter le plan de prise)				
Cloture de l'entretien						
5 min		Avez-vous besoin d'informations complémentaires concernant votre traitement ?				
		Nous arrivons au terme de notre entretien, reprenons ensemble les informations importantes	Evaluer si les informations importantes ont bien été comprises. Faire reformuler.			
		Remettre la fiche d'information OMEDIT sur le traitement				
		Remettre le plan de prise journalier du traitement (+ traitement associés)				

Annexe 5 : Carnet de suivi remis au patient (ibrutinib)



CARNET DE SUIVI
Mon traitement et moi

A apporter :

- Lors de toute consultation médicale
- Lors de tout renouvellement d'ordonnance auprès de votre pharmacien

Mes contacts

Médecin oncologue (ou secrétariat) :

Tel :

Médecin traitant :

Tel :

Pharmacien hospitalier :

Tel :

Pharmacien de ville :

Tel :

Infirmier(e) d'établissement ou de
réseau :

Tel :

Infirmier(e) libéral(e) :

Tel :

Laboratoire d'analyses médicales :

Tel :

Prestataire de services :

Tel :

Personne(s) à contacter en cas
d'urgence :

Nom :

Tel :

Autres contacts :

Nom :

Tel :



Conseils pratiques pour gérer votre traitement anticancéreux oral à domicile

Comme pour tout médicament, le suivi de la prescription médicale est nécessaire à son efficacité. Voici quelques conseils pour vous aider à gérer votre traitement anticancéreux pris par voie orale.

Avant de commencer...

	Il est préférable de vous faire délivrer vos médicaments dans la même pharmacie .
	En cas de changement ou d'arrêt de traitement , pensez à ramener les boîtes restantes (même entamées) à votre pharmacien .
	Évitez de stocker les boîtes de médicaments inutilisées chez vous. Les garder hors de portée des personnes non concernées.
	Évitez de prendre des médicaments non prescrits . Indiquez à votre cancérologue, pharmacien ou médecin traitant tous les médicaments que vous prenez régulièrement ou souhaitez prendre même sans ordonnance.

Pour bien prendre votre traitement...

	Soyez vigilant sur le mode de conservation de vos médicaments (température de stockage, à l'abri de la chaleur, lumière et humidité).
	Si vous préparez vous-même votre traitement : - Les emballages s'ouvrent à la main au moment des prises. - Conservez de préférence votre traitement dans son emballage d'origine. Vous pouvez prévoir un pilulier uniquement pour votre traitement contre le cancer, sans le mélanger avec les autres médicaments. - N'écrasez pas, ne coupez pas et ne croquez pas vos comprimés. N'ouvrez pas et ne mâchez pas vos gélules.
	- En cas de doute, n'hésitez pas à contacter votre pharmacien pour vérifier la bonne compréhension de la prescription. Un infirmier libéral peut également se déplacer à votre domicile pour vous aider à bien suivre votre traitement (sur prescription médicale).
	Conseils de prise : - Le traitement se prend en position assise . - Prenez vos médicaments les uns après les autres . - Respectez rigoureusement les jours et les horaires de prise de votre traitement indiqués par votre spécialiste. - Pas de diminution ou d'augmentation des doses sans accord de votre spécialiste.
	Évitez les tisanes à base de millepertuis ou de nouvelles plantes aux effets mal connus, ainsi que le pamplemousse (jus et fruit). Signalez les autres produits éventuels que vous prenez (phyto/aromathérapie, compléments...)



En cas de brûlures d'estomac, ne prenez pas de traitement **sans avis de votre médecin ou de votre pharmacien**.



Aidez-vous d'un **document de suivi** (carnet/classeur de suivi, agenda, ...) qui peut être complété par vous-même ou par une tierce personne. **Notez-y les prises et montrez-le** aux différents professionnels de santé qui vous prennent en charge.

Pendant votre traitement ...

	Votre traitement peut entraîner des risques de chute , des troubles de la concentration ⇒ Prenez des temps de repos et préservez une activité physique .
	Il est important de bien vous alimenter ⇒ prenez des repas réguliers de préférence riches en protéines (œufs, viandes, lait, poissons...). Votre poids est à surveiller régulièrement. En cas de perte ou de prise de poids trop importante, contactez votre médecin.
	Veillez à boire davantage d'eau pour le bon fonctionnement de vos reins, sauf contre-indication médicale.
	En cas de vomissements , rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger ; ne prenez pas une nouvelle fois votre traitement sauf indication contraire.
	En cas de fatigue ou d'intolérance (vomissement, constipation, diarrhée, perte d'équilibre, confusion, troubles de l'humeur ...), il est important de contacter votre médecin.
	En cas d' oubli de prise du traitement , contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier (libéral, d'établissement ou de réseau de santé).
	N'arrêtez pas votre traitement sans avis médical.

En cas de problème d'**isolement** et de **difficultés pour gérer** vos traitements et/ou vos effets secondaires : faites-vous aider par votre médecin traitant, votre pharmacien, un infirmier à domicile, un réseau de santé, votre auxiliaire médical ...

Note spécifique du professionnel de santé :

.....
☎ contact téléphonique :/...../...../...../.....

Remerciements au Comité des Patients du CHRU Brest

V2 27/03/2017



IMBRUVICA® ibrutinib

PRÉSCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en hématologie ou compétents en maladie du sang (ANSM site 13 04 2015).



Il est disponible dans les pharmacies de ville.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les gélules restantes dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et gélules non utilisées lors du renouvellement suivant.

PRÉSENTATIONS ET CONSERVATION



Deux présentations dosées à 140 mg sont disponibles sous la forme de boîtes de 90 (5625€ HT) ou 120 gélules (7500€ HT)



Conservez ce médicament à une température inférieure à 25°C.
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de : 560 mg/j (4 gélules à 140 mg) ou 420 mg/j (3 gélules à 140 mg) en fonction de l'indication.

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les gélules d'IMBRUVICA® sont à avaler avec un grand verre d'eau en une prise par jour au même moment chaque jour.



Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni cassées ou mâchées.



Le pamplemousse (jus, pulpe) et l'orange amère (jus, pulpe) doit être évités pendant votre traitement par Imbruvica®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
Par exemple, il faut éviter la prise du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...).






Les compléments tels que l'huile de poisson, la vitamine E ou les graines de lin peuvent augmenter votre risque de saignement.



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants.
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour).

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin qui pourra vous prescrire des antibiotiques.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.
Céphalées, vertiges		Informez votre médecin
Cœdème des membres	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Les vêtements serrés sont déconseillés. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin.
Saignements inhabituels, Contusions, taches sur la peau, hématome	En cas de saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).	Prévenez votre médecin. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Constipation	Buvez régulièrement de l'eau. Pratiquez quelques exercices légers.	Buvez si possible 2 litres d'eau par jour. Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. En cas de constipation prolongée par rapport à vos habitudes, contactez votre médecin.
Eruptions cutanées	Préférez un savon doux sans alcool et une crème hydratante. Evitez les expositions au soleil.	Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Douleurs extrêmes, Symptômes cardiaques	Surveillance régulière de votre cœur (électrocardiogramme, analyses pour sels minéraux : potassium, calcium, magnésium,...) et de votre tension.	Prévenez votre médecin dès l'apparition de ces signes.
Crampes musculaires, douleurs musculaires	Une hydratation régulière est recommandée. Privilégiez les exercices légers.	Contactez votre médecin en cas de persistance.
<p> Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur, généraliste ou pharmacien.</p>		
QUELQUES CONSEILS		
<p> Contactez rapidement le médecin en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...). - Apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang. - Prise de poids rapide et inattendue. <p> Il est déconseillé de prendre IMBRUVICA® pendant la grossesse et l'allaitement. Si vous êtes une femme vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace.</p> <p> N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.</p> <p> Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'Ibrutinib®, celles-ci doivent être prises dès que possible le même jour, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Ne jamais doubler la dose le lendemain en cas d'oubli. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.</p>		
REMARQUES :		

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du 28/06/2018.

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancérople Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à l'ICO Angers/Nantes et au CH Saint-Malo/Cancale

Suivi des évènements concernant mon traitement

Ce feuillet vous permet de **renseigner tous les effets indésirables** que vous pouvez constater. Ceci peut permettre à l'équipe soignante d'adapter le traitement et de vous **aider à diminuer l'apparition de ces effets indésirables ou leur intensité**.

Vous avez la possibilité d'entourer l'intensité de l'effet indésirable de :

1 2 3 4 5 (entourez)
Peu intense Extrêmement intense

Période du / / au / /

Effet indésirable constaté :

Date de survenue : / / Heure (approximative) :h.....

Intensité de l'effet indésirable : 1 2 3 4 5 (entourez)

Conduite tenue suite à l'effet indésirable :

.....
.....
.....

Commentaires :

.....
.....
.....

Effet indésirable constaté :

Date de survenue : / / Heure (approximative) :h.....

Intensité de l'effet indésirable : 1 2 3 4 5 (entourez)

Conduite tenue suite à l'effet indésirable :

.....
.....
.....

Commentaires :

.....
.....
.....

Modifications de la prise du traitement

En cas de modification volontaire ou involontaire dans la prise du traitement, il est important de **noter l'évènement** pour que l'équipe soignante puisse suivre et comprendre le suivi global. Les modifications possibles de traitement peuvent avoir plusieurs motifs différents. Voici quelques exemples :

- Oubli d'une prise
- Erreur dans la dose administrée
- Deux fois la dose donnée
- Décalage des horaires de prise
- Stock de médicament vide
- Autres...

N'hésitez pas à **écrire la démarche effectuée** suite à la modification de la prise.

Date et heure	Médicament concerné	Motif	Démarche entreprise suite à la modification

Les questions à poser

Vous pouvez écrire ici toutes les questions que vous pouvez vous poser depuis le dernier rendez-vous avec l'équipe soignante. **Toute question est intéressante**, il ne faut donc surtout pas hésiter à les poser dès que quelque chose n'est pas compris ou sur lequel un doute subsiste.

[illegible]

Le lien ville-hôpital

Ce document permet à vos professionnels de santé (médecin traitant, pharmacien de ville, infirmière libérale, ...) de transmettre des informations non urgentes et qui pourraient être utiles aux professionnels de santé hospitaliers.
N'hésitez pas à leur parler de cette possibilité.

Commentaires du médecin traitant :

[illegible]

Commentaires du pharmacien de ville :

[illegible]

Commentaires de l'infirmière libérale :

[illegible]

Annexe 6 : Questionnaire d'évaluation des connaissances (ibrutinib) et pondération du score



Point sur les informations acquises sur votre traitement par ibrutinib

Les questions ci-après sont à poser au patient en leur demandant leur certitude quant à la réponse donnée. L'objectif est de détecter les connaissances défaillantes et leur redonner une information correcte pour qu'elle soit ensuite mobilisable.

1°/ Mon traitement de chimiothérapie par voie orale se prend en 2 fois par jour.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

FAUX : L'ibrutinib se prend en 1 prise par jour, généralement 3 gélules pour une LLC/MW et 4 gélules pour un manteau. Possiblement < 3 gélules si mauvaise tolérance ou au contraire patient très bon répondeur à plus petite dose (vérifier auprès du médecin si c'est le cas).
De préférence pendant un repas avec un grand verre d'eau.

2°/ Je dois prendre mon traitement au même moment chaque jour.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : C'est important pour que le traitement soit efficace et pour éviter les oublis

3°/ Je peux prendre mon traitement avec de l'eau, du jus de fruit, peu importe le liquide.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

FAUX : Il faut éviter les jus de pamplemousse, orange amère car ils peuvent augmenter le taux du médicament dans le sang et entraîner une augmentation des effets indésirables.

4°/ Je peux écraser mes comprimés pour m'aider à mieux avaler le médicament.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

FAUX : Le médicament écrasé en poudre peut être toxique au toucher et au niveau respiratoire. Il peut de plus être absorbé différemment par l'organisme.

5°/ En cas d'oubli de prise de mon médicament à l'heure habituelle, je ne dois pas prendre mon médicament et j'attends le lendemain pour prendre la dose suivante.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

FAUX : Si une dose est oubliée, il faut la prendre dès que possible et revenir à l'heure habituelle le lendemain. Il ne faut pas doubler la dose le lendemain pour compenser celle oubliée.

6°/ Avant de commencer un nouveau traitement, une nouvelle plante ou encore une nouvelle tisane, je demande l'avis à mon pharmacien.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : Il peut y avoir des interactions avec les plantes (augmentation des effets indésirables ou diminution de l'efficacité). Il est préférable d'éviter d'en consommer de manière rigoureuse. Si vous souhaitez quand même en consommer, il faut d'abord demander l'avis au pharmacien.

7°/ Si un effet indésirable du médicament survient, je diminue mon traitement de chimiothérapie orale le temps que l'effet indésirable disparaisse.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

FAUX : Il ne faut jamais diminuer ou augmenter le traitement sans l'avis du médecin. Il vaut mieux parler de l'effet indésirable au médecin qui prend la décision ensuite.

8°/ Pour éviter les diarrhées, je peux suivre des règles diététiques spécifiques.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : Il faut éviter les aliments gras, les laitages frais, les légumes riches en fibres (légumes crus, épinards, haricots verts), les céréales complètes, les légumes secs et flatulents, les plats épicés.
Il faut privilégier les aliments constipants (riz, compote, biscottes, ...).
Une diététicienne peut apporter des conseils.

9°/ En cas de saignements inhabituels ou d'apparition de tâches sur la peau, je préviens rapidement mon médecin traitant.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : Il s'agit d'un effet indésirable du médicament qui peut être grave. Il faut prévenir rapidement le médecin traitant pour qu'il puisse évaluer la gravité.

10°/ En cas de fièvre, je me repose et me soigne tout seul par du paracétamol.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

FAUX : Il faut contacter rapidement le médecin

11°/ J'évite les expositions au soleil.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : Le traitement peut fragiliser la peau et la rendre hypersensible au soleil. Il faut donc éviter de s'exposer et se couvrir et utiliser de la crème solaire si vous devrez être exposé.

12°/ En cas de prise de poids rapide, je contacte rapidement mon médecin traitant.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : Une prise de poids rapide peut être synonyme de l'apparition d'oedèmes. Il faut contacter son médecin pour qu'il puisse évaluer et traiter le problème.

13°/ Je ramène toute boîte entamée qui ne va pas me servir à mon pharmacien.

☐ Vrai ☐ Faux

Degré de certitude			
<input type="checkbox"/> Peu certain	<input type="checkbox"/> A peu près certain	<input type="checkbox"/> Plutôt certain	<input type="checkbox"/> Sûr et certain

VRAI : Les médicaments doivent être ramenés au pharmacien et ne doivent pas être jetés dans la poubelle ménagère car ils polluent l'environnement.

Une fois le questionnaire complété, reporter les réponses sur le fichier excel pour obtenir les scores de compréhension pour ce patient.

Pondération	
Réponse FAUSSE	
Sur et certain	-1
Plutôt sur	-0,75
A peu près sur	-0,5
Peu certain	-0,25
Réponse VRAIE	
Peu certain	+0,25
A peu près sur	+0,5
Plutôt sur	+0,75
Sur et certain	+1

Annexe 7 : fiche de recueil des EI collectés durant la CP de suivi

Fiche de transmission des effets indésirables à l'hématologue
Consultation pharmaceutique de suivi - IBRUTINIB

NOM :	Sexe :	Médecin référent :
Prénom :	Âge actuel :	Spécialité :
DDN :		Date de la consultation :
		Pharmacien :

Effets indésirables HEMATOLOGIQUES

Signes d'une infection ☐ OUI ☐ NON

☐ Fièvre ☐ ATB mis en place par médecin traitant
☐ Toux ☐ Prise d'un traitement antipyrétique
☐ Brûlure à la miction

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Signes d'une thrombopénie ☐ OUI ☐ NON

☐ Pétéchies ☐ Epistaxis
☐ Ecchymoses ☐ Gingivorragie

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Effets indésirables DIGESTIFS

Présence de diarrhées ☐ OUI ☐ NON

Fréquence des selles : ☐ habituelle + 1-3 fois /J ☐ habituelle + 4-6 fois /J ☐ habituelle + > 7 fois /J

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Présence de constipations ☐ OUI ☐ NON

Fréquence : ☐ 1 fois tous les 2J ☐ Moins de 3 fois par semaine ☐ Mois de 1 fois par semaine

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Présence de nausées ☐ OUI ☐ NON

☐ N'empêche pas une alimentation normale
☐ Entraîne une perte d'appétit
☐ Empêche de s'alimenter

Date(s) :

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :

Présence de vomissements ☐ OUI ☐ NON

Fréquence : ☐ 1-2 fois par J ☐ 3-5 fois par J ☐ > 6 fois par jour

☐ Traitement antiémétique mis en place

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Effets indésirables NEUROLOGIQUES

Présence de céphalées ☐ OUI ☐ NON ☐ Patient sujet à céphalées avant IBRUTINIB

☐ Céphalées (ou majoration) depuis IBRUTINIB
 Intensité : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☐ Invalidant dans la vie quotidienne ☐ Traitement mis en place

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Présence de vertiges ☐ OUI ☐ NON ☐ Patient sujet à vertiges avant IBRUTINIB

☐ Vertiges rotatoires
☐ Sensation manque de stabilité
☐ Perte d'équilibre
☐ Peur de la chute
☐ Signes auditifs ou nausées/vomissements associés

Durée moyenne d'un vertige :

Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté : Date(s) :

Effets indésirables CARDIO-VASCULAIRES	
Signes d'œdèmes	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> Apparition suite au début IBRUTINIB <input type="checkbox"/> Traitement mis en place <input type="checkbox"/> Toux (nuit ou jour) <input type="checkbox"/> Œdèmes des membres inférieurs <input type="checkbox"/> Variation rapide du poids	
Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :	Date(s) :
Signes d'un trouble du rythme cardiaque	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> Palpitations, battements cardiaques anormaux <input type="checkbox"/> Fatigue anormale (surtout suite activité physique) <input type="checkbox"/> Vertiges <input type="checkbox"/> Essoufflements <input type="checkbox"/> Douleurs dans la poitrine	
Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :	Date(s) :
Signes d'une HTA	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> Maux de tête <input type="checkbox"/> Surveillance tensionnelle régulière <input type="checkbox"/> Nervosité <input type="checkbox"/> TA augmentée depuis prise IBRUTINIB <input type="checkbox"/> Insomnies	
Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :	Date(s) :
AUTRES effets indésirables	
Présence d'éruptions cutanées	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> Prurit <input type="checkbox"/> Apparition suite à prise IBRUTINIB <input type="checkbox"/> Erythème	
Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :	Date(s) :
Signes d'une asthénie	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> Fatigue depuis traitement par IBRUTINIB Conséquences : <input type="checkbox"/> Empêche de sortir et demande du repos <input type="checkbox"/> Difficultés au quotidien <input type="checkbox"/> Alitement	
Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :	Date(s) :
Présence de douleurs musculaires/articulaires	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Patient sujet avant IBRUTINIB
<input type="checkbox"/> Douleurs (ou majoration) depuis IBRUTINIB Intensité : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Conduite adoptée par le patient en cas d'EI constaté :	Date(s) :

Présence d'AUTRES effets indésirables <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
(champ libre)	

Annexe 8 : Compte-rendu de la CP à destination de l'hématologue et du médecin traitant



MALADIES DU SANG
CENTRE AGREE DE GREFFE DE MOELLE - THERAPIE CELLULAIRE
Chef de service : Pr. Mathilde HUNAUT-BERGER

CHEF DE SERVICE :
Pr. Mathilde HUNAUT-BERGER
secrétariat : 02 41 35 44 72

UNITE PROTEGEE - HARVEY :
Pr Mathilde HUNAUT-BERGER
Dr Corentin ORVAIN
Dr Aurélien GILTAT
Hospitalisations : 02 41 35 44 75
Consultations : 02 41 35 44 75
Infirmières : 02 41 35 44 78

UNITE CONVENTIONNELLE
SIGUIER :
Dr Marie-Pierre MOLES
Dr Aline CLAVERT
Dr Jean-Baptiste ROBIN
Hospitalisations : 02 41 35 45 24
Consultations : 02 41 35 58 80
Infirmières : 02 41 35 44 74

HOSPITALISATIONS DE JOUR :
Dr Martine GARDEMBAS
Dr Mansour DIB
Dr Charles BESCOND
Hospitalisations : 02 41 35 47 05
Consultations : 02 41 35 58 80
Infirmières : 02 41 35 45 28
Télécopie : 02 41 35 53 61

GREFFES :
Dr Sylvie FRANCOIS
Dr Aline SCHMIDT-TANGUY
Dr Sylvain THEPOT
Hospitalisations : 02 41 35 44 82
Consultations : 02 41 35 44 82
Infirmières : 02 41 35 44 78
Infirmière consultations
greffes : 02 41 35 46 26

MEDECIN ATTACHE :
Dr Malgorzata TRUCHAN
Consultations : 02 41 35 58 80

SECURITE TRANSFUSIONNELLE
ET HEMOVIGILANCE :
Dr Françoise BOYER
Secrétariat : 02 41 35 54 50

Télécopie Secrétariat :
02 41 35 45 82

Cadres de Santé
Mme Carole HABERT-PHILIPPE:
02 41 35 46 10
Mme Evelyne DABIN:
02 41 35 47 08
Mme Séverine SAUZE :
02 41 35 67 22

Angers, le xx/xx/xxxx

Destinataires :
Docteur MT
Docteur Hématologue

Chers docteurs,

Une de vos patientes, Mme xxxxxxxx, née le xx/xx/xxxx a bénéficié d'une consultation pharmaceutique en oncohématologie par un pharmacien du CHU d'Angers. Celle-ci a eu lieu le xx/xx/xxxx faisant suite à l'initiation de son traitement par IBRUTINIB.

Voici les co-morbidités recueillies pour Mme xxxxxxxx :

Polypectomie

L'analyse pharmaceutique de ses traitements a été effectuée le xx/xx/xxxx dont voici le bilan :

Bilan médicamenteux optimisé (BMO)		Problème détecté	Proposition d'action
Molécule et dosage	Posologie		
Ibrutinib (IMBRUVICA) 140 mg gélule	3 gélules le Midi		
Gelsemium 9CH	si trouble du sommeil		
Passiflora composée	si trouble du sommeil		
Escheltzia Goudpapaven	si trouble du sommeil		
Donormyl	si trouble du sommeil		
Vigne rouge (en prévention trouble circulation)	1 gélule / jour	- Inhibition du CYP3A4 pouvant augmenter les concentrations sériques en IBRUTINIB - Potentielle synergie antiagréante avec l'IBRUTINIB	Vu avec la patiente en consultation, arrêt accepté
Paracetamol 500mg	si maux de tête		
Nutralgic® à base de curcuma	Si mal de dos	Inhibition du CYP3A4 pouvant augmenter les concentrations sériques en IBRUTINIB - Potentielle synergie antiagréante avec l'IBRUTINIB	Vu avec la patiente en consultation, arrêt accepté

Veuillez ensuite trouver ci-après le compte-rendu détaillé de la consultation.

CHU Angers
4, rue Larrey
49933 ANGERS cedex 9
www.chu-angers.fr

POLE HIPPOCRATE
Pr. Norbert IFRAH - Chef de pôle



Généralités	
Consentement du patient obtenu	OUI
Ressenti du patient sur sa prise en charge globale :	
La patiente se sent très bien. La seule chose qui peut être actuellement « esthétiquement » gênant pour elle sont ses ganglions cervicaux.	

Comportements en santé	
Consommation d'aliments interférant avec le traitement ?	NON
Pas d'aliments identifiés lors de la consultation mais elle n'hésitera pas à contacter son pharmacien d'officine puis moi-même si elle change de manière significative ses habitudes alimentaires.	
Il a été question de la consommation d'alcool qui reste pour Mme xxxxx tout à fait occasionnelle, ne pouvant donc pas être à l'origine d'interaction notable.	
Patient pratiquant l'automédication :	OUI
Donormyl® : troubles du sommeil légers Paracétamol 500mg : si maux de tête	
Aucune interaction médicamenteuse détectée	
Patient consommant de la phytothérapie :	OUI
- Nutralgic® (à base de curcuma) : maux de dos - Gélules Vigne rouge : Jambes lourdes (en préventif)	
Inhibition enzymatique du CYP3A4 potentielle avec : - Nutralgic® (à base de curcuma) - Gélules Vigne rouge ➔ Arrêt de ces 2 traitements en accord avec la patiente	
Allergies particulières exprimées par le patient :	NON

Difficultés de compréhension du patient	
Concernant son nouveau traitement :	NON
Concernant les effets indésirables :	NON

Informations dispensées au patient	
Modalités de prise du nouveau traitement :	OUI
Mise en place d'un plan de prise personnalisé :	NON
Conduite à tenir en cas de vomissements :	OUI
Conduite à tenir en cas d'oubli de prise :	OUI
Effets indésirables principaux :	OUI
Mesures de prévention et de surveillance des effets indésirables :	OUI
Modalités de dispensation du traitement :	OUI
Remarques concernant les informations transmises :	OUI
- Aucun plan de prise n'a été mis en place car le patient n'a pas de traitement chronique - Mme xxxxxx et son mari ont parfaitement intégré les informations transmises notamment sur les situations nécessitant la consultation d'un professionnel de santé.	

Résumé de la consultation pharmaceutique	
Carnet de suivi transmis au patient	OUI
Plan de prise complété avec le patient	NON
Résumé du comportement du patient durant la consultation :	
Mme xxxxxx et son mari ont été très à l'écoute lors de l'entretien tout en montrant qu'ils comprenaient parfaitement les informations transmises. Ils ont bien pris conscience qu'ils peuvent en cas de problème ou de questionnement se référer en premier lieu au pharmacien de ville qui réorientera si besoin la patiente au professionnel de santé adapté.	

CHU Angers
4, rue Larrey
49933 ANGERS cedex 9
www.chu-angers.fr

POLE HIPPOCRATE
Pr. Norbert IFRAH - Chef de pôle

Cette patiente est prise en charge dans le service d'oncohématologie du CHU d'Angers. En cas d'interrogation sur son traitement anticancéreux ou sur sa prise en charge, vous pouvez contacter :

Hématologue référent : Dr xxxx	Secrétariat d'oncohématologie : 02.41.35.58.80
Adresse : Service oncohématologie CHU Angers 4, rue Larrey 49100 ANGERS	
Pharmacien : M. Corvaisier	Secrétariat de la pharmacie : 02.41.35.35.44
Adresse : Pharmacie CHU Angers 4, rue Larrey 49100 ANGERS	

Veuillez agréer, chers docteurs, l'expression de mes salutations distinguées.

Corvaisier Mathieu
Interne en pharmacie



Annexe 9 : Compte-rendu de la CP à destination du pharmacien d'officine



MALADIES DU SANG
CENTRE AGREE DE GREFFE DE MOELLE - THERAPIE CELLULAIRE
Chef de service : Pr. Mathilde HUNAUT-BERGER

CHEF DE SERVICE :
Pr. Mathilde HUNAUT-BERGER
secrétariat : 02 41 35 44 72

UNITE PROTEGEE - HARVEY :
Pr Mathilde HUNAUT-BERGER
Dr Corentin ORVAIN
Dr Aurélien GILTAT
Hospitalisations : 02 41 35 44 75
Consultations : 02 41 35 44 75
Infirmières : 02 41 35 44 78

UNITE CONVENTIONNELLE
SIGURER :
Dr Marie-Pierre MOLES
Dr Aline CLAVERET
Dr Jean-Baptiste ROBIN
Hospitalisations : 02 41 35 45 24
Consultations : 02 41 35 58 80
Infirmières : 02 41 35 44 74

HOSPITALISATIONS DE JOUR :
Dr Martine GARDEMBAS
Dr Mamoun DIB
Dr Charles BESCOND
Hospitalisations : 02 41 35 47 05
Consultations : 02 41 35 58 80
Infirmières : 02 41 35 45 28
Télécopie : 02 41 35 53 81

GREFFES :
Dr Sylvie FRANCOIS
Dr Aline SCHMIDT-TANGUY
Dr Sylvain THEPOT
Hospitalisations : 02 41 35 44 82
Consultations : 02 41 35 44 82
Infirmières : 02 41 35 44 78
Infirmière consultations
greffes : 02 41 35 46 26

MEDECIN ATTACHE :
Dr Malgorzata TRUCHAN
Consultations : 02 41 35 58 80

**SECURITE TRANSFUSIONNELLE
ET HEMOVIGILANCE :**
Dr Françoise ROYER
Secrétariat : 02 41 35 54 50

Télécopie Secrétariat :
02 41 35 45 82

Cadres de Santé
Mme Carole HABERT-PHILIPPE:
02 41 35 46 10
Mme Evelyne DABIN:
02 41 35 47 08
Mme Séverine SAUZE :
02 41 35 67 22

CHU Angers
4, rue Larrey
49933 ANGERS cedex 9
www.chu-angers.fr

POLE HIPPOCRATE
Pr. Norbert IFRAH - Chef de pôle



Lors de la consultation avec Mme xxxxxxx, les points suivants ont été abordés concernant son nouveau traitement anticancéreux oral :

- Les modalités de prise
- les conduites à tenir en cas d'oubli ou de vomissement
- les effets indésirables et leurs moyens de prévention/surveillance
- la gestion du traitement à domicile
- la disponibilité du traitement en ville

Un carnet de suivi lui a été proposé afin qu'elle puisse avoir les informations principales sur son traitement et qu'elle puisse renseigner les effets indésirables constatés ou encore les difficultés rencontrées.

Nous avons proposé à la patiente d'amener avec lui ce carnet, vous permettant ainsi de laisser des commentaires sur la prise en charge dans la partie prévue à cet effet.

Enfin, nous vous transmettons en pièce jointe à ce courrier un exemplaire de plan de prise que vous pourrez compléter avec la patiente si elle en éprouve le besoin et s'il y a eu des changements dans ses traitements.

Une attention particulière pourra être portée lors de la dispensation sur les points suivants :

- L'apparition d'effets indésirables
- La mise en oeuvre d'une bonne adhésion thérapeutique

Cette patiente est prise en charge dans le service d'oncologie du CHU d'Angers. En cas d'interrogation sur son traitement anticancéreux ou sur sa prise en charge, vous pouvez contacter :

Hématologue référent : Dr xxxxx	Secrétariat d'oncologie : 02.41.35.58.80
Adresse : Service oncologie CHU Angers 4, rue Larrey 49100 ANGERS Pharmacien : M. Corvaisier	Secrétariat de la pharmacie : 02.41.35.35.44
Adresse : Pharmacie CHU Angers 4, rue Larrey 49100 ANGERS	

Veuillez agréer, chère consoeur, l'expression de mes salutations distinguées.

Mathieu Corvaisier
Interne en pharmacie

CHU Angers
4, rue Larrey
49933 ANGERS cedex 9
www.chu-angers.fr

POLE HIPPOCRATE
Pr. Norbert IFRAH - Chef de pôle

Annexe 10 : Questionnaire de satisfaction suite à la CP initiale



Questionnaire de satisfaction : êtes-vous satisfaits de votre consultation avec le pharmacien ?

Vous venez de discuter avec un pharmacien hospitalier à propos de votre nouveau traitement par voie orale. Nous vous proposons de prendre quelques minutes pour répondre à des questions. Votre avis nous sera d'une grande aide pour améliorer la qualité de ces entretiens et répondre au mieux à vos attentes.

	OUI 	Plutôt OUI 	Plutôt NON 	NON 	Commentaires
Êtes-vous satisfait de la consultation ? (Moment, lieu, durée de l'entretien)					
Avez-vous eu l'impression d'être écouté et entendu ?					
Estimez que les informations données par le pharmacien étaient claires ?					
Avez-vous appris de nouveaux éléments sur votre traitement durant cette consultation ?					
Ces informations vont-elles avoir un intérêt dans votre vie de tous les jours ?					
Les documents remis vous semblent-ils utiles ?					
Après cette consultation, vous sentez-vous suffisamment informé sur votre nouveau traitement ?					
Recommanderiez-vous cette consultation à d'autres patients dans la même situation que vous ?					

Commentaires généraux et propositions d'améliorations :





Merci de remettre ce questionnaire complété au secrétariat du service en partant

Annexe 11 : Questionnaire de satisfaction suite à une ou plusieurs CP de suivi



Questionnaire de satisfaction : êtes-vous satisfaits de votre prise en charge avec le pharmacien ?

Vous venez de discuter avec un pharmacien hospitalier à propos de votre nouveau traitement par voie orale. Nous vous proposons de prendre quelques minutes pour répondre à des questions. Votre avis nous sera d'une grande aide pour améliorer la qualité de ces entretiens et répondre au mieux à vos attentes.

	OUI 	Plutôt OUI 	Plutôt NON 	NON 	Commentaires
Êtes-vous satisfait des différentes rencontres avec le pharmacien ?					
Estimez-vous que ces entretiens ont permis de résoudre des problèmes liés à vos médicaments ?					
Avez-vous approfondi vos connaissances sur la gestion des événements indésirables ?					
Vous sentez-vous plus confiant dans la manière de prendre vos médicaments ?					
Recommanderiez-vous ces consultations à d'autres patients dans la même situation que vous ?					

Commentaires généraux et propositions d'améliorations :

Merci de remettre ce questionnaire complété au secrétariat du service en partant

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) CORVAISIER Mathieu

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21508860**

N° Thèse : **48**

Nom et Prénom : **CORVAISIER Mathieu**

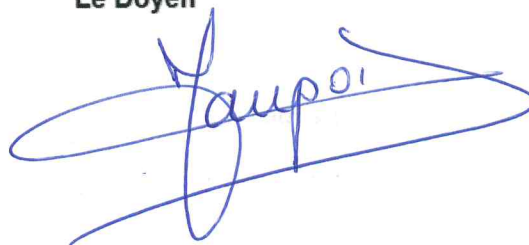
Sujet : **Mise en place de consultations pharmaceutiques en Oncohématologie au
CHU d'Angers et résultats préliminaires de l'évaluation de leurs impacts**

Tours, le : **05/10/2020**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



CORVAISIER Mathieu

N° 48

Mise en place de consultations pharmaceutiques en Oncohématologie au CHU d'Angers et résultats préliminaires de l'évaluation de leurs impacts

De nouvelles Thérapies Anticancéreuses Orales (TAO) ont vu le jour ces dernières années dans certaines hémopathies malignes, apportant des bénéfices pronostiques et facilitant la prise des traitements pour les patients. Ces bénéfices peuvent être contrebalancés par des difficultés en lien avec la gestion du traitement à domicile et des effets indésirables fréquents potentiellement sévères. L'adhésion thérapeutique au traitement peut alors être compromise. Celle-ci est nécessaire afin d'améliorer le pronostic des patients et limiter les effets indésirables. Différents types de suivi peuvent être mis en place afin d'optimiser l'adhésion thérapeutique des patients à ces TAO. C'est le cas notamment des consultations pharmaceutiques (CP).

Les objectifs de ce mémoire de thèse sont de présenter les CP développées dans le service d'Oncohématologie au CHU d'Angers, pour les patients atteints d'une Leucémie Lymphoïde Chronique, d'une Maladie de Waldenström ou d'un Lymphome à Cellules du Manteau et traités par ibrutinib, idelalisib ou venetoclax ; de présenter l'étude d'évaluation de leurs impacts menée. Il s'agit d'une étude comparative rétrospective monocentrique de type « avant-après ». Son objectif principal est d'évaluer l'impact des CP sur la survenue d'arrêt des TAO ciblées durant la 1ère année de traitement. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des CP sur la survenue d'interruption de traitement ou d'effets indésirables. Des résultats préliminaires sont présentés dans ce mémoire.

Les CP développées sont présentées dans ce mémoire, ainsi que les premiers indicateurs d'activité collectés. Bien que la cohorte de patients ayant bénéficié de CP soit actuellement restreinte, des résultats préliminaires de l'étude en lien avec l'objectif principal sont présentés dans ce travail. L'ensemble des résultats sera pris en compte pour poursuivre le développement des CP et permettre d'envisager leur extension à d'autres patients traités par d'autres TAO, tout en tenant compte des moyens pharmaceutiques qui pourront y être alloués.

Pharmacie Clinique, thérapie anticancéreuse, adhésion thérapeutique, effets indésirables, entretien pharmaceutique

JURY

PRÉSIDENT : Pr. Daniel ANTIER

DIRECTRICE : Dr. Laurence SPIESSER-ROBELET

MEMBRES :

Pr. Mathilde HUNAUT

Pr. Olivier DUVAL

Dr. Sandy VRIGNAUD

Soutenue le 05 octobre 2020 à la Faculté de Pharmacie d'Angers