



HAL
open science

Education thérapeutique du patient sur les anticancéreux par voie orale en hématologie à l'hôpital de Mercy : participation à la préparation des séances et à la mise en place d'outils éducatifs

Jérôme Vaucourt

► To cite this version:

Jérôme Vaucourt. Education thérapeutique du patient sur les anticancéreux par voie orale en hématologie à l'hôpital de Mercy : participation à la préparation des séances et à la mise en place d'outils éducatifs. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297521

HAL Id: hal-03297521

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297521v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le Lundi 08 Janvier 2018, sur un sujet dédié à :

Education thérapeutique du patient sur les anticancéreux par voie orale en hématologie à l'hôpital de Mercy : participation à la préparation des séances et à la mise en place d'outils éducatifs

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Jérôme VAUCOURT

né le 02/08/1991 à Berlin

Membres du Jury

Président	Nathalie THILLY	PU-PH, CHRU de Nancy
Directeurs	Alexandre HARLE	MCU-PH, Institut de Cancérologie de Lorraine
	Véronique NOIREZ	PH, CHR de Metz-Thionville
Juge	Isabelle GUIBAUD	PH en Hématologie, CHR de Metz-Thionville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

⌘ En attente de nomination

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES
A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président de jury,

Mme Nathalie THILLY

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes co-directeurs de thèse,

Mme Véronique NOIREZ

Praticien Hospitalier, CHR de Metz-Thionville

Pour votre confiance accordée en me proposant ce travail et pour la pertinence de vos conseils. Vous m'avez permis de réaliser un travail dont je suis très fier, je vous adresse ma plus grande gratitude.

Et,

Mr Alexandre HARLE

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy – Institut de Cancérologie de Lorraine

Je te remercie d'avoir accepté la co-direction de ce travail. Je souhaite t'adresser toute ma reconnaissance pour ta disponibilité et tes précieux conseils.

A mon juge,

Mme Isabelle GUIBAUD

Praticien Hospitalier en Hématologie, CHR de Metz-Thionville

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury et de juger mon travail.

Mes remerciements s'adressent également

A Juliette,

Pour ta présence et ton soutien indéfectible. Merci de partager ta vie à mes côtés, de me rendre heureux et merci par avance pour nos futures aventures. Je t'aime.

An meine Eltern,

Ich danke euch von ganzem Herzen. Ihr wart immer für mich da, egal wann un wo. Ihr habt den Mann aus mir gemacht den ihr heute vorsprechen seht. Ich liebe euch.

An meinen Großvater Opi,

Ich konnte dich leider nie kennenlernen, aber ich hoffe das ich würdig in den Fußstapfen treten werde.

An meine Großmutter Omi,

Leider kannst du heute nicht hier sein, aber ich bin sicher das du Stolz auf mich bist.

A mes grands-parents,

Merci mémé d'avoir toujours été présent et pour tout l'amour que tu nous a donné. Pépé, tu es là aujourd'hui dans mon cœur et je suis sûr que tu es fier.

A mes frères et à ma sœur,

Merci d'être comme vous êtes ! (je vous aime aussi hein).

A Laurence, Brigitte, Marion et Mamie,

Merci à vous de m'avoir accueilli à bras ouvert dans votre famille. Je te remercie tout particulièrement Laurence pour ton aide précieuse que j'ai si souvent sollicitée pour la rédaction de ma thèse.

J'aimerais remercier tout particulièrement mes amis

Aux quatre fantastiques : Yoann, Darley et Jon,

Une mention spéciale pour vous les copains. Merci pour tous ces beaux souvenirs et les quatre cents coups qu'on a faits ensemble.

A ma besta sista : Anaïs,

Merci pour tous ces moments de complicité passés ensemble.

A Julien et à Wolff,

Merci à vous deux, vous êtes unique.

A Chator et Cuny,

Pour tous ces trucs très intelligents qu'on a l'habitude de faire ensemble et tous les souvenirs que j'en garde.

A Magic & Hélène, à Lambi,

Pour votre amitié sincère.

A Romain,

Avec qui j'ai essayé de refaire le monde à maintes reprises.

A l'AAEPN et l'ARPH,

Merci pour ces belles années associatives, ces fous rires, ces moments de joie et surtout toutes ces nuits blanches.

A ma faluche,

Une bien belle découverte. Merci de m'avoir tenu compagnie si longtemps.

Merci aux copains dijonnais,

J'ai passé presque plus de temps à Dijon qu'à Nancy pendant mes études. Merci à vous de m'avoir adopté.

Table des matières

Introduction	15
1^{ère} Partie : Contexte et environnement du sujet d'étude.....	16
1. Education Thérapeutique du patient	16
1.1. Définition.....	16
1.2. Structure d'un programme d'Education Thérapeutique du Patient.....	16
1.2.1. Etape 1 : Elaborer un diagnostic éducatif	17
1.2.2. Etape 2 : Définir un programme personnalisé	17
1.2.3. Etape 3 : Mise en œuvre des séances	18
1.2.4. Etape 4 : Evaluation individuelle du programme.....	19
1.2.5. Les outils pédagogiques	20
1.3. Inscription dans la politique de santé publique	24
1.3.1. La loi « Hôpital, patient, santé et territoire »	24
1.3.2. Haute Autorité de Santé & Agence Régionale de Santé	24
1.3.3. Plan cancer 2014-2019.....	25
1.3.4. Institut National du Cancer	25
1.3.5. Le financement.....	25
1.3.6. La formation des professionnels de santé	26
1.4. Le réseau ONCOLOR et le projet FACE.....	26
1.5. Le programme d'éducation thérapeutique du patient au CHR de Metz-Thionville.....	28
2. Médicaments anticancéreux par voie orale indiqués en hématologie et revue des principales hémopathies concernées	29
2.1. Pathologies hématologiques au sein de la lignée myéloïde et lymphoïde	31
2.1.1. Hémopathies malignes du tissu myéloïde.....	32
2.1.2. Hémopathies malignes du tissu lymphoïde.....	35
2.2. Les examens diagnostiques	38
2.2.1. L'examen clinique.....	39
2.2.2. La biopsie.....	39
2.2.3. Les examens biologiques	40
2.2.4. L'imagerie médicale	42
2.2.5. Classification par stades et par grades	42
3. Les stratégies thérapeutiques.....	43
3.1. Molécules concernées : les anticancéreux par voie orale.....	49
3.1.1. Antinéoplasiques classiques.....	50
3.1.2. Thérapies ciblées.....	54
3.1.3. Exemple de l'oncoprotéine Bcr-Abl impliquée dans la leucémie myéloïde chronique.....	60
3.2. Pathologies concernées.....	64
3.2.1. La leucémie myéloïde chronique	64
3.2.2. La leucémie lymphoïde chronique.....	65
3.2.3. Le myélome multiple	66
4. L'adhésion aux traitements contre le cancer	68
4.1. L'adhésion aux traitements anticancéreux dans la littérature	68
4.2. Les facteurs influant sur l'adhésion au traitement.....	70

2^{ème} Partie : Le programme d'éducation thérapeutique du patient pour les chimiothérapies par voie orale en hématologie à l'hôpital de Mercy	74
1. Le parcours de soin du patient traité par un anticancéreux par voie orale.....	74
2. Intérêts et enjeux du programme.....	75
3. Le déroulement du programme.....	75
4. Développement des outils éducatifs pour l'atelier « Comprendre ma maladie et mon traitement »	76
4.1. Comprendre le tissu sanguin	79
4.2. Comprendre les examens.....	83
4.3. Comprendre sa maladie	88
4.4. Comprendre son traitement	91
5. Développement de supports pour l'évaluation de l'atelier	96
5.1. Evaluation par les patients.....	96
5.2. Evaluation par les professionnels de santé	98
5.3. Guide d'entretien pour le diagnostic éducatif	99
5.4. Un carnet de suivi.....	100
6. La coordination et la communication	105
6.1. En interne	105
6.1.1. Un mailing et des réunions de coordination.....	105
6.1.2. Le dossier d'éducation thérapeutique informatique partagé	105
6.2. En externe.....	105
6.2.1. Des courriers types.....	105
6.2.2. Une plateforme web de communication	105
Conclusion.....	108
Références	109
Annexes	118
Annexe 1. Principaux résultats de la revue de littérature portant sur l'adhésion d'adultes aux chimiothérapies orales et thérapies moléculaires ciblées, entre 1990 et 2014 ⁽⁷⁹⁾	118
Annexe 2. Synthèse des interventions pharmaceutiques comptabilisées sur six ans ⁽⁸⁰⁾	119

Table des figures

Figure 1 : Mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient. Une planification en 4 étapes.	17
Figure 2 : Une photo d'un Métaflan® ⁽⁷⁾	20
Figure 3 : Exemple de cartes Photolangage® pour l'expression du ressenti et des émotions ⁽⁸⁾	21
Figure 4 : Exemple de cartes Photolangage® pour l'expression de l'intégration du traitement dans la vie quotidienne ⁽⁸⁾	21
Figure 5 : Planche pédagogique pour imager le mode d'action d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) dans la leucémie myéloïde chronique ⁽⁹⁾	21
Figure 6 : Exemples de cartes de Barrows autour de deux effets indésirables.	22
Figure 7 : Jeux de cartes « Situations du quotidien » ⁽¹⁰⁾	23
Figure 8 : Schématisation du projet Formation-Action-Cancer-Education.	27
Figure 9 : La formation des cellules sanguines ⁽²³⁾	31
Figure 10 : L'hématopoïèse : les différentes voies de formation des éléments figurés du sang.	32
Figure 11 : Le chromosome Philadelphie résulte de la translocation réciproque entre le chromosome 9 et 22 ⁽²⁵⁾	33
Figure 12 : Les quatre stades du lymphomes selon la classification d'Ann Arbor ⁽³⁵⁾	36
Figure 13 : Structure d'un ganglion lymphatique et de son follicule ⁽³⁸⁾	37
Figure 14 : Diverses cibles cellulaires des médicaments anticancéreux. Classement par mécanisme d'action ⁽⁶³⁾	49
Figure 15 : Forme inactive (à gauche) et forme active (à droite) d'un récepteur à tyrosine kinase ⁽⁶⁴⁾	54
Figure 16 : La voie des MAP kinases ⁽⁶⁶⁾	56
Figure 17 : La voie des JAK/STAT ⁽⁶⁶⁾	57
Figure 18 : La voie du protéasome est la principale voie de dégradation des protéines ⁽⁶⁵⁾	58
Figure 19 : Les voies de transduction du signal impliquées dans la leucémie myéloïde chronique ⁽⁶⁹⁾	60
Figure 20 : Schématisation du mode d'action de l'imatinib ⁽⁶⁹⁾	61
Figure 21 : Les mécanismes de résistance à l'imatinib ⁽⁷¹⁾	62
Figure 22 : Echantillon de cibles d'inhibition validées (cadre bleu) et potentielles (cadres gris) de la transduction du signal dans la leucémie myéloïde chronique ^(69, 72)	63
Figure 23 : Modélisation des facteurs qui affectent l'adhésion ⁽⁷⁹⁾	71
Figure 24 : La localisation de la moelle osseuse hématopoïétique ⁽⁹⁾	81
Figure 25 : Les éléments figurés du sang ⁽⁹⁾	81
Figure 26 : Schéma d'une coupe verticale d'un os ⁽⁹⁰⁾	81
Figure 27 : Schéma de globules rouges ⁽⁹⁾	81
Figure 28 : Schéma de globules blancs ⁽⁹⁾	81
Figure 29 : Schéma de plaquettes ⁽⁹⁾	81
Figure 30 : Carte fonction des globules rouges.	82
Figure 31 : Carte fonction des globules blancs.	82
Figure 32 : Carte fonction des plaquettes.	82

Figure 33 : Carte symptôme leucopénie ⁽⁹¹⁾	82
Figure 34 : Carte symptôme anémie ⁽⁹²⁾	82
Figure 35 : Carte symptôme thrombopénie ⁽⁹³⁾	82
Figure 36 : Carte anémie.	82
Figure 37 : Carte leucopénie.	82
Figure 38 : Carte thrombopénie.....	82
Figure 39 : Carte symptôme « Les trois signes d’alerte d’une thrombose veineuse » ⁽⁹⁴⁾	82
Figure 40 : Carte polyglobulie.....	82
Figure 41 : Carte thrombocytose.....	82
Figure 42 : Les différents sites de ponction de la moelle osseuse ⁽⁹⁵⁾	85
Figure 43 : Ponction de la moelle osseuse de la crête iliaque ⁽⁹⁶⁾	85
Figure 44 : Biopsie ostéomédullaire ⁽⁹⁾	85
Figure 45 : Schéma d’une délétion chromosomique ⁽⁹⁷⁾	85
Figure 46 : Schéma d’une duplication chromosomique ⁽⁹⁷⁾	85
Figure 47 : Schéma d’une inversion chromosomique ⁽⁹⁷⁾	85
Figure 48 : Schéma d’une insertion chromosomique ⁽⁹⁷⁾	85
Figure 49 : Schéma d’une translocation réciproque ⁽⁹⁷⁾	85
Figure 50 : Du corps à l’ADN ⁽⁹⁸⁾	86
Figure 51 : Photo d’une palpation abdominale (foie, rate, ganglions) ⁽⁹⁹⁾	86
Figure 52 : Photo d’une palpation du cou (ganglions) ⁽¹⁰⁰⁾	86
Figure 53 : Image d’une prise de sang ⁽⁴⁷⁾	86
Figure 54 : Photo d’un scanner ⁽¹⁰¹⁾	86
Figure 55 : Image d’une radio du thorax ⁽¹⁰²⁾	86
Figure 56 : Photo d’un hémogramme ⁽¹⁰³⁾	86
Figure 57 : Photo d’une échographie ⁽¹⁰⁴⁾	87
Figure 58 : Photo d’une observation au microscope ⁽¹⁰⁵⁾	87
Figure 59 : Photo de frottis sanguins.....	87
Figure 60 : Photo de cellules sanguines.	87
Figure 61 : Formation du chromosome Philadelphie par une translocation ⁽⁹⁾	90
Figure 62 : Schéma « Comprendre les anomalies dans mon sang » rempli (gauche) et schéma vierge (droite) ⁽⁹⁾	90
Figure 63 : Schéma du mode d’action des inhibiteurs de tyrosine kinase ⁽⁹⁾	92
Figure 64 : Schéma du mode d’action d’un médicament cytotoxique ⁽¹⁰⁸⁾	92
Figure 65 : Cartes situations « La prise de mon médicament » ⁽⁸⁾	93
Figure 66 : Cartes situations « Les interactions avec mon traitement ».....	94

Table des tableaux

Tableau I : Antinéoplasiques classiques <i>per os</i> . Récapitulatif des molécules, des principales indications en hématologie et des modalités d'administration ^(33, 53, 61, 62)	45
Tableau II : Les thérapies ciblées <i>per os</i> . Récapitulatif des molécules, des modes d'action, des principales indications en hématologie et des modalités d'administration ⁽⁵³⁾	48
Tableau III : Antinéoplasiques classiques <i>per os</i> pris en continu. Récapitulatif des molécules, des principales indications en hématologie et des interactions médicamenteuses et alimentaires ⁽⁵³⁾	52
Tableau IV : Les thérapies ciblées <i>per os</i> pris en continu. Récapitulatif des molécules, des modes d'action, des principales indications en hématologie et des interactions médicamenteuses et alimentaires ⁽⁵³⁾	59
Tableau V : Tableau synthétique des facteurs influençant l'adhésion ⁽⁷⁹⁾	72
Tableau VI : Conducteur de séance pour l'atelier FACE « Connaissance de ma maladie » ..	77
Tableau VII : Tableau synthétique des effets indésirables spécifiques de l'imatinib ^(53, 109) , du nilotinib ^(53, 110) , de dasatinib ^(53, 111) , du ponatinib ^(53, 112) et du bosutinib ⁽⁵³⁾	95

Abréviations et acronymes

- ADLF : Association des diététiciens de langue française
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARS : Agence régionale de santé
- ATP : Adénosine triphosphate
- BTK: Bruton tyrosine kinase
- Classification FAB : Classification franco-américano-britannique
- CSH : Cellule souche hématopoïétique
- EI : Effet indésirable
- ETP : Education thérapeutique patient
- FACE : Formation-Action-Cancer-Education
- FIR : Fond d'Intervention Régional
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HPST : Réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
- INCa : Institut National du Cancer
- ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
- JAK : Janus kinase
- LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
- LAM : Leucémie aiguë myéloblastique
- LCM : Lymphome à cellules du manteau
- LDGC-B : Lymphomes diffus à grandes cellules B
- LF : Lymphome folliculaire
- LH : Lymphome de Hodgkin
- LL : Lymphome lymphocytaire
- LLC : Leucémie lymphoïde chronique
- LMC : Leucémie myéloïde chronique
- LMNH : Lymphomes malins non Hodgkiniens
- LZM : Lymphome de la zone marginale
- MAPK : *Mitogen-activated protein kinase*
- MM : Myélome multiple
- MP : Myélofibrose primitive
- MW : Macroglobulinémie de Waldenström
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase
- PLC γ : Phospholipase C gamma
- PV : Polyglobulie de Vaquez
- SMD : Syndromes myélodysplasiques
- SMP : Syndromes myéloprolifératifs
- TE : Thrombocytémie essentielle

Introduction

Le mot « cancer » est attribué à un grand nombre de maladies différentes, avec une étiologie et des manifestations très variées, impliquant des soins et des traitements différents. La recherche sur le cancer remonte à l'antiquité, mais le dernier siècle a surpassé toutes les années qui ont précédées ; les connaissances et les traitements du cancer ont grandement progressé, la nature des maladies oncologiques se précise. On s'intéresse aux tissus, à la cellule, à son noyau et à la multiplication anarchique des cellules. L'oncogénétique s'est développée et a permis d'identifier les mécanismes de tumorigénèse. Le profil biologique de chaque tumeur oriente la décision thérapeutique vers un traitement de plus en plus personnalisé.

Le terme de « thérapie ciblée » qualifie les traitements anticancéreux de développement récent, ayant pour cible thérapeutique une ou plusieurs voies biologiques fortement impliquées dans l'oncogénèse. Elles sont nées pour augmenter l'efficacité des traitements et réduire les effets indésirables. Aux injections intraveineuses s'ajoute un nombre croissant de médicaments anticancéreux disponibles par voie orale. D'ici 2020, 50 % des traitements anticancéreux pourraient se donner *per os*. Parallèlement, le nombre de patients atteints de cancer augmente et leur mortalité diminue ⁽¹⁾ : les maladies oncologiques deviennent chroniques. Les spécialistes des établissements de santé prescrivent des molécules que le patient doit prendre à domicile. Il doit apprendre à connaître son traitement, respecter la posologie, connaître les interactions médicamenteuses et alimentaires et savoir gérer les effets indésirables.

Dans ce contexte, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) prend toute son importance pour garantir une adhésion au traitement, son efficacité optimale et rendre le patient plus autonome tout en améliorant sa qualité de vie. Cela implique de nouvelles modalités de suivi qui intègrent désormais le pharmacien d'officine en collaboration avec d'autres professionnels de santé. L'arrêté du 8 avril 2013 ⁽²⁾ relatif aux études de pharmacie, précise que la formation des étudiants doit leur permettre de participer à l'ETP. C'est la seule filière de santé proposant d'acquérir ces connaissances et compétences à l'université. Avec l'augmentation de la chimiothérapie par voie orale, de plus en plus de traitements anticancéreux seront disponibles à l'officine. L'implication des pharmaciens dans le parcours de soin via les programmes d'ETP semble à l'heure d'aujourd'hui incontournable. Il est un acteur de premier plan concernant l'information, l'acquisition de savoirs et le soutien moral des patients. Sa participation à l'ETP lui permet de mettre à profit ses connaissances en vue d'une meilleure prise en charge des patients. J'ai profité de ma thèse de Docteur en Pharmacie pour m'engager dans cette nouvelle mission du pharmacien et m'investir dans la mise en place d'un programme d'ETP au CHR de Metz-Thionville dans le service d'hématologie.

La première partie de ce travail définit le contexte du sujet d'étude, puis développe un référentiel de connaissance pour la conduite des futurs ateliers. La seconde partie est une application de ce référentiel au programme d'ETP du CHR de Metz-Thionville. Un intérêt tout particulier est consacré au développement d'outils pédagogiques.

1^{ère} Partie : Contexte et environnement du sujet d'étude

1. Education Thérapeutique du patient

1.1. Définition

Un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1996 définit l'ETP comme suit : *« l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »*⁽³⁾.

L'ETP est un programme personnalisé pour chaque patient. Il est adapté à son niveau socio-économique, culturel, intellectuel, à ses besoins et à ses attentes. Comment adapter tout un programme à un groupe de patients ? Le choix du contenu, des compétences à acquérir et à maintenir dans le temps, varient pour chacun d'eux. C'est le diagnostic éducatif, porte d'entrée dans le programme, qui va permettre de le personnaliser. Lors de ce premier rendez-vous, est déterminé le parcours éducatif entre patient et professionnels de santé. L'amélioration de la qualité de vie et de la prise en charge du patient passe par ce partenariat où le patient est acteur de sa santé.

1.2. Structure d'un programme d'Education Thérapeutique du Patient

Un programme d'ETP est un ensemble coordonné d'activités d'éducation qui se décompose en 4 phases (Figure 1)⁽³⁾. Chacune s'inscrit dans la continuité de la précédente pour proposer un cadre logique et cohérent. Le guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS)⁽⁴⁾ impose un cadre très structuré : Qui fait Quoi, pour Qui, Où, Quand, Comment et Pourquoi. Ce cadre est préalablement défini pour une maladie chronique donnée et dans un contexte donné.

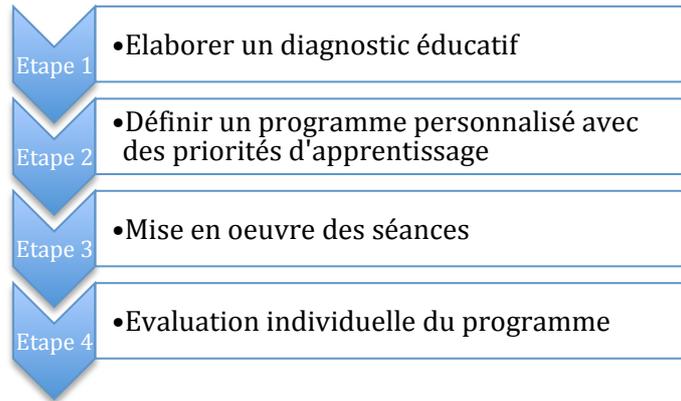


Figure 1 : Mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient. Une planification en 4 étapes.

1.2.1. Etape 1 : Elaborer un diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif est l'étape initiale de tout programme d'ETP. Réalisé par un ou plusieurs professionnels de santé, il permet d'identifier les besoins et les attentes de chaque patient. Au cours d'une ou plusieurs séances individuelles, l'équipe explore plusieurs aspects de la vie et du comportement du patient :

- la sphère socio-familiale et professionnelle ;
- les habitudes de vie, loisirs et projets ;
- les connaissances et représentations de la maladie et du traitement ;
- le vécu de la maladie et du traitement ;
- les difficultés et potentialités propres au patient.

Réaliser un diagnostic éducatif c'est s'intéresser à ces différents facteurs. La santé d'un individu est la résultante de causes non comportementales (hérédité, environnement, conditions de vie) et de causes comportementales (dépistage, suivi du traitement, mode de vie). C'est l'adaptation de ces comportements de santé qui doit être recherchée tout au long du programme. A l'issue de l'entretien, le professionnel de santé propose au patient le programme des séances et en présente succinctement le contenu. Le patient décide des ateliers qu'il souhaite suivre.

1.2.2. Etape 2 : Définir un programme personnalisé

Le diagnostic éducatif effectué va permettre de définir avec le patient les connaissances et compétences à acquérir. Le professionnel de santé propose une planification des séances d'ETP à suivre en accord avec les besoins et les attentes du patient. Un contrat éducatif est établi entre le patient et le ou les professionnels de santé, sous la forme d'un engagement oral ou écrit. Avec l'accord du patient, une synthèse de l'entretien est transmise aux professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge.

1.2.3. Etape 3 : Mise en œuvre des séances

Un atelier débute par la présentation des objectifs de la séance et de son déroulement. Lors d'un tour de table, animateurs et participants de se présentent. Ceci permet de s'éloigner de la relation soignant-soigné et d'apporter une convivialité au sein du groupe. Le déroulement de la séance suit une trame élaborée en amont. L'animateur adapte, si besoin, la trame et les outils pédagogiques en fonction des difficultés rencontrées par les participants. En séance collective, un échange d'expériences et un temps pour les questions-réponses doivent être prévus. En fin de séance est réalisé une synthèse de l'atelier par les patients afin d'évaluer leurs acquis. Cette auto-évaluation permet aux participants de s'approprier son contenu et à l'animateur d'enregistrer un retour d'expérience, afin d'apporter d'éventuelles modifications.

La séance individuelle d'ETP se déroule seul avec le patient ou en présence de son entourage. Elle est indiquée lorsque le patient a des difficultés à se trouver en groupe ; en cas d'handicap physique, sensoriel ou cognitif rendant les séances en groupe impossibles ; pour l'acquisition de compétences d'auto-soins complexes. La durée d'une séance individuelle est de 30 à 45 minutes.

La séance collective d'ETP regroupe plusieurs patients ayant des objectifs communs. Elle optimise l'utilisation des ressources de l'équipe soignante et permet un partage d'expériences entre les patients. L'intervention d'un patient ressource ¹ permet une transmission des savoirs et des expériences vécues. Ce type de séance présente un grand intérêt de par sa convivialité, la rupture de l'isolement, la possibilité de faire venir des proches et l'augmentation de la réceptivité des participants. Le nombre de participants varie entre 8 et 10 adultes. Un petit groupe permet une personnalisation de la séance en fonction des besoins individuels, une bonne participation orale et aux activités éducatives. Plusieurs séances de 45 minutes, entrecoupées de pauses, peuvent se succéder au cours d'une demi-journée afin de rentabiliser le temps de trajet des patients.

L'organisation des séances d'ETP se fait en fonction :

- des ressources locales disponibles : dans des locaux garantissant confort, sécurité et confidentialité ;
- d'un planning établi en prenant en compte les disponibilités des professionnels de santé et les contraintes des patients ;
- de la trame des séances et des outils préalablement préparés, mis à disposition des animateurs ;
- du type de séance (individuelle ou collective) qui est choisi selon les possibilités de l'équipe et les besoins de patients.

¹ Un patient ressource est un patient qui a une bonne connaissance et compréhension de sa maladie. Il a accepté et appris à gérer sa maladie ce qui lui permet d'informer et de rassurer les patients, sans se focaliser sur son propre ressenti.

Un temps est prévu à la fin de chaque atelier pour permettre aux participants de réaliser la synthèse la séance et d'exprimer leur opinion. Aucun support n'est imposé mais l'évaluation est réalisée de préférence par écrit afin de pouvoir analyser les questionnaires par la suite. L'évaluation par le patient de la satisfaction et son auto-évaluation de la séance permet pour partie ou totalement ^(4, 5) :

- de soutenir la motivation du patient,
- de décider des suites à donner à l'action de formation,
- d'améliorer la formation,
- de rendre compte des résultats de cette formation,
- d'établir le bilan d'activités du programme,
- de mesurer l'efficacité des séances et de qualifier la prestation des intervenants.

1.2.4. Etape 4 : Evaluation individuelle du programme

Proposée à la fin de l'offre d'ETP, cette séance d'évaluation individuelle est un moment d'échange avec le patient. Elle permet d'actualiser le diagnostic éducatif : les objectifs réalisés, les connaissances et compétences acquises et l'impact du programme sur l'adaptation à la maladie chronique. Est également recueilli l'avis du patient et des proches sur le programme d'ETP (déroulement, format, contenu, organisation, etc.). Cette évaluation peut aboutir à la proposition d'une offre complémentaire d'ETP « de suivi régulier » (pour maintenir les compétences) ou « de suivi approfondi » (pour compléter une ETP initiale). Une offre complémentaire d'ETP peut être proposée à l'initiative de l'équipe ou du patient si il rencontre des difficultés particulières ⁽⁴⁾.

Deux autres évaluations apprécient la qualité du programme :

Une auto-évaluation annuelle du programme est faite par le retour d'expérience de l'équipe et des participants. Cette démarche d'assurance qualité vise à améliorer l'organisation, le déroulement des séances, les thèmes abordés et les moyens mis en œuvre. L'évaluation concerne uniquement le processus d'éducation thérapeutique, l'impact du programme auprès des patients n'est pas pris en compte. La HAS a publié un guide sur l'auto-évaluation annuelle sur lequel peut se reposer l'équipe ⁽⁶⁾.

Une auto-évaluation quadriennale est imposée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) dans le cadre du renouvellement de son autorisation. Cette évaluation porte d'avantage sur les effets du programme auprès du patient et son intégration dans l'offre de soins.

1.2.5. Les outils pédagogiques

Un outil pédagogique est un moyen éducatif. Il améliore, rend plus efficace, démultiplie la transmission des messages, favorise la discussion et la réflexion, de façon attractive et interactive. Les outils pédagogiques sont choisis en fonction du projet éducatif car ils peuvent avoir un ou plusieurs objectifs : ils permettent d'apporter une information, de travailler sur les représentations ou de travailler sur les compétences d'auto-soins ou d'adaptation. Les critères requis pour ces outils sont ⁽⁴⁾ :

- la pertinence, au regard de la compétence à acquérir ;
- le respect des principes d'apprentissage : participation active, interactivité, progression à un rythme individuel ;
- la mise en lien par le patient du contenu du programme d'ETP avec son expérience personnelle ;
- la facilité d'utilisation de l'outil ;
- l'adaptation à son public cible.

Le guide de la HAS ⁽⁴⁾ cite les techniques pédagogiques suivantes : exposé interactif, étude de cas, table-ronde, remue-méninges, simulation à partir de l'analyse d'une situation ou d'un carnet de surveillance, travaux pratiques, atelier, simulations de gestes et de techniques, activités sportives, jeu de rôle, témoignage documentaire, technique du Photolangage®.

1.2.5.1. Faciliter la prise de parole

1.2.5.1.1. Métaplan®

Le Métaplan® est une technique d'animation qui permet de lancer un échange, en rassemblant rapidement et facilement toutes les idées d'un groupe. L'animateur propose une question ouverte. Chaque participant écrit sa réponse/idée sur un post-it en trois ou quatre mots. L'animateur lit chaque post-it. Ils sont ensuite classés par les participants par thème. Chaque groupe thématique est relu et discuté par le groupe afin d'établir une représentation collective et d'animer les échanges (Figure 2).



Figure 2 : Une photo d'un Métaplan® ⁽⁷⁾.

1.2.5.1.2. Photolangage®

Un Photolangage® est un ensemble de photos ou dessins très variés disposés devant les participants pour faciliter la parole sur un sujet donné. Chaque participant choisit celle qui correspond le plus à la question posée, il explique ensuite son choix au groupe. L'animateur peut par exemple identifier les représentations, le stade d'acceptation de la maladie et la motivation du patient (Figure 3 et Figure 4).



Figure 3 : Exemple de cartes Photolangage® pour l'expression du ressenti et des émotions ⁽⁸⁾.



Figure 4 : Exemple de cartes Photolangage® pour l'expression de l'intégration du traitement dans la vie quotidienne ⁽⁸⁾.

1.2.5.2. Apporter une information

1.2.5.2.1. Planches pédagogiques

Les planches pédagogiques comportent un dessin, un schéma ou une illustration. L'animateur se sert de ces supports pour que les participants puissent suivre visuellement les explications. Il permet de créer un rapport interactif entre participant et animateur afin d'acquérir des connaissances (Figure 5). Les différentes planches peuvent être assemblées sous forme d'un chevalet pour une utilisation en séance individuelle.

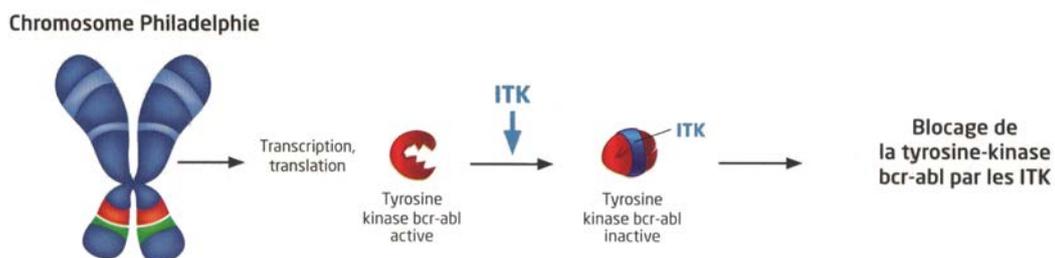


Figure 5 : Planche pédagogique pour imager le mode d'action d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) dans la leucémie myéloïde chronique ⁽⁹⁾.

1.2.5.2.1. Vidéos

Les vidéos peuvent être utilisées pour présenter des témoignages ou des mises en scène. Si le sujet le permet, il peut être organisé une analyse de la vidéo, avec ou sans grille d'évaluation. Le participant peut ainsi mobiliser ses connaissances et l'animateur évaluer les observations et animer une discussion. Différentes thématiques peuvent être abordées : diagnostic, famille, règles hygiéno-diététiques, l'activité physique, le traitement, la maladie, etc. Une vidéo peut être utilisée en fin de séance pour insister sur un message qu'on a voulu faire passer. Ce n'est pas l'outil pédagogique idéal en ETP car le patient reste passif devant l'écran.

1.2.5.3. Aider au développement de compétences

1.2.5.3.1. Ronde des décisions (Cartes de Barrows)

Le jeu de cartes de Barrows s'appuie sur un cas clinique ou une situation particulière, et propose aux participants une série d'actions. Plusieurs cartes sont à leur disposition avec un choix différent sur le recto de chacune d'elle. Sur le verso est inscrit la conséquence du choix. Le participant découvre, en retournant la carte, l'impact de son choix en termes d'effet positif, neutre, ou négatif. Cet outil permet d'évaluer la compétence de décision d'un patient, suivre ses acquis et ses difficultés (Figure 6).

Que faire en cas de perte d'appétit ?				Que faire en cas de fatigue ?			
Réponse Je m'économise et je reste chez moi.	Effet A la fin de la journée je me sens épuisé et je n'ai rien mangé.	Réponse Je prends les compléments alimentaires que m'a prescrit mon médecin.	Effet Les compléments alimentaires me font du bien. Mon pharmacien m'a proposé plusieurs parfums.	Réponse Il n'y a rien à faire, c'est normal d'être fatigué. Je vais attendre que ça passe.	Effet Ma fatigue ne part pas, elle est invalidante. Finalement je prends contact avec mon médecin.	Réponse Je délègue certaines tâches à mon entourage ou aux professionnels d'aide à domicile.	Effet Je garde de l'énergie pour ce qui me tient à cœur et aux activités qui me font plaisir.
Réponse Je ne change pas mes habitudes et je fais un peu d'exercice dans la journée.	Effet L'exercice augmente mon appétit et me fait du bien.	Réponse Je bois un jus de pampleousse avant le repas car il me met en appétit.	Effet J'ai un peu mangé mais je me suis souvenu que je n'ai pas le droit au jus de pampleousse.	Réponse Je dors longtemps et je fais des siestes.	Effet Le repos me fait du bien mais je reste souvent fatigué. Je devrais reprendre de l'activité physique, ça me faisait du bien.	Réponse Je me force à manger trois fois par jour car j'ai peur de perdre du poids.	Effet Les plats ne me font pas plaisir et me donnent la nausée.

Figure 6 : Exemples de cartes de Barrows autour de deux effets indésirables.

1.2.5.3.1. Questionnaire à choix multiple

Un questionnaire à choix multiple (QCM) est une série de questions auxquelles le participant répond en opérant une sélection parmi plusieurs solutions proposées, chacune étant jugée correcte ou incorrecte. C'est un mode d'évaluation qui permet d'évaluer les connaissances et de garder une trace pour une future évaluation.

1.2.5.3.2. Jeux de cartes illustrées

Un jeu de cartes illustrées permet de représenter différentes images autour d'un même thème. Facilement manipulable, il permet de faire des exercices de reconnaissance : reconnaissance des symptômes, des traitements, des aliments, des conduites à tenir, etc ; ou encore de stimuler la participation des patients (Figure 7).

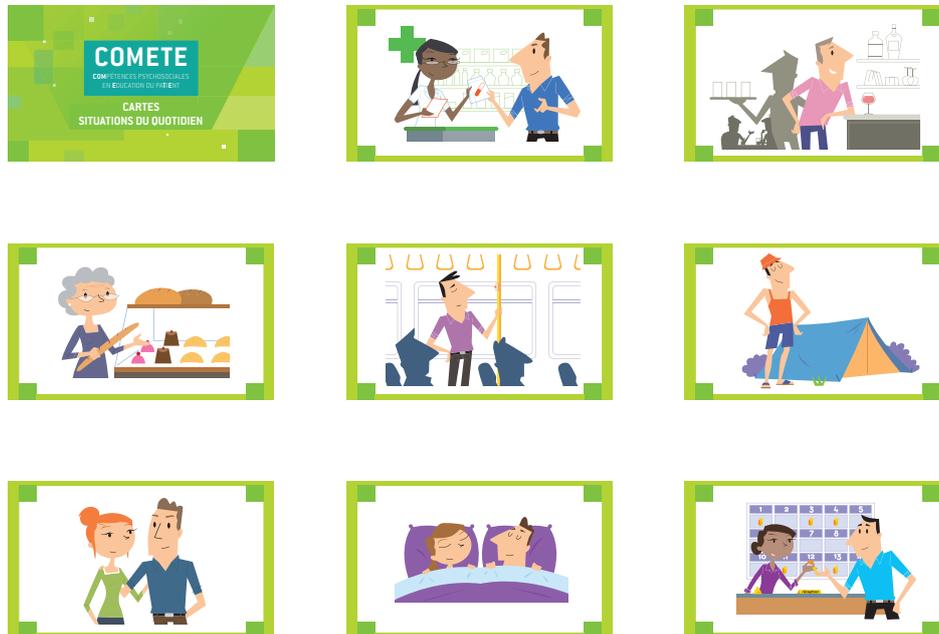


Figure 7 : Jeux de cartes « Situations du quotidien »⁽¹⁰⁾.

1.2.5.3.3. Activité physique adaptée

L'activité physique adaptée (APA) correspond à l'utilisation des activités physiques et/ou sportives où l'on prend en compte les besoins et les capacités de chacun. Elle contribue à l'amélioration ou au maintien de la santé des individus, en toute sécurité et de manière personnalisée.

1.2.5.4. Implication du patient dans le suivi de sa maladie

Le carnet de suivi est un document papier personnalisable, présenté au patient au cours d'une séance. Il permet de l'accompagner au cours de sa prise en charge, notamment pour le suivi de la maladie et du traitement médicamenteux. Un espace peut être prévu pour que le patient puisse inscrire les résultats de prises de sang ou d'auto-mesures. On y trouve souvent des informations concernant la maladie, le traitement, les conseils hygiéno-diététiques, un espace pour noter les prochains rendez-vous et un espace pour noter les questions que le patient souhaite poser aux professionnels de santé. C'est un outil qui permet d'impliquer le patient dans le suivi de sa maladie et d'assurer un lien entre les différents soignants. Il est dans son intérêt de le présenter à toutes les consultations et lors du renouvellement de son traitement à la pharmacie.

1.3. Inscription dans la politique de santé publique

1.3.1. La loi « Hôpital, patient, santé et territoire »

Suite à la parution de la loi « Hôpital, patient, santé et territoire » (HPST) le 22 juillet 2009 ⁽¹¹⁾, l'ETP fait enfin partie de l'offre de soins pour les patients atteints de maladies chroniques. Par son article 84, l'ETP est introduite dans le code de la santé publique comme une priorité nationale et est intégrée dans le parcours thérapeutique. Un des principaux objectifs de la loi HPST est de favoriser la coopération entre les professionnels de santé. Cette loi a rappelé le rôle primordial du médecin traitant. L'article 38 identifie le pharmacien comme un acteur principal de cette coordination et définit ses nouvelles missions : parmi elles, participer à l'ETP et aux actions d'accompagnement des patients. Cette politique se décline au niveau régional par la création des ARS, pilier de la réforme du système de santé.

Au cours des années qui suivent, divers arrêtés et décrets d'application viennent compléter la loi HPST. Le décret du 2 août 2010 ⁽¹²⁾, mis à jour par l'arrêté du 14 janvier 2015 ⁽¹³⁾, relatif au cahier des charges des programmes d'ETP, précise la composition du dossier de demande d'autorisation. Il y est également précisé que l'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'ETP requiert une formation d'une durée minimale de 40 heures. L'arrêté et le décret du 31 mai 2013 ⁽¹⁴⁾ définissent les compétences requises pour dispenser et coordonner l'ETP.

1.3.2. Haute Autorité de Santé & Agence Régionale de Santé

Ces instances établissent le cadre législatif et les directives à suivre. Le programme doit être élaboré en suivant le guide méthodologique de la HAS « *Il [le guide méthodologique de la HAS] propose un cadre pragmatique, qui se veut d'une part suffisamment précis pour identifier et réaliser les activités d'ETP, et soutenir le patient, et d'autre part suffisamment souple, pour permettre une adaptation à chaque patient, à chaque maladie, à chaque moment de la prise en charge et à chaque contexte de soins (établissements de santé, réseaux, soins de ville, etc.), dans un souci de proximité avec les patients.* » ⁽⁴⁾. Proposé en 2007, ce guide veut faciliter la mise en place de l'ETP.

Le programme d'ETP doit être conforme au cahier des charges national et au dossier de demande d'autorisation prévu par l'ARS de référence. Le directeur de l'ARS se prononce dans un délai de deux mois à compter de la réception du dossier. L'autorisation est délivrée pour une durée de quatre ans, elle est renouvelable après contrôle du respect des dispositions des autorisations délivrées. L'ARS s'assure de la mise en place de l'auto-évaluation annuelle et quadriennale en termes d'activité, de processus et de résultats.

1.3.3. Plan cancer 2014-2019

Depuis 2003, sous l'impulsion de Jacques Chirac, des plans nationaux sont mis en place. Ils ont pour objectif de lutter efficacement contre le cancer et d'améliorer la prise en charge des patients. Le 3^e plan cancer, présenté par François Hollande en février 2014 ⁽¹⁾, s'est fixé quatre grandes lignes de conduites :

1. Guérir plus de malades.
2. Donner plus de moyens à la recherche fondamentale et à la recherche clinique.
3. Améliorer la vie des malades pendant et après le cancer.
4. Faire de la prévention une priorité pour réduire le nombre de cancers aux causes évitables.

L'objectif 7 de ce plan cancer est d'assurer des prises en charges globales et personnalisées. L'importance accordée à l'accompagnement du patient, à ses besoins et à ceux de ses proches se doit d'évoluer parallèlement aux progrès thérapeutiques. Il faut donner au malade tous les moyens de participer pleinement à sa prise en charge.

L'action 7.4 de cet objectif veut garantir au patient l'articulation entre l'hôpital et la ville à l'occasion de la consultation de fin de traitement. L'équipe hospitalière doit s'assurer de la continuité du traitement à l'issue de la première phase du parcours de soin.

L'action 7.14 promeut le développement des programmes d'ETP et leur intégration à la stratégie thérapeutique. Information, observance, gestion des effets indésirables sont les points clés à aborder. Les pouvoirs publics montrent une volonté de décharger le secteur hospitalier vers les professionnels de santé de ville (médecins, pharmaciens et infirmiers) par la formation et la sensibilisation de ces derniers.

1.3.4. Institut National du Cancer

Créé dans le cadre du premier plan cancer 2003-2007, l'Institut National du Cancer (INCa) coordonne les acteurs intervenant dans la lutte contre le cancer. Ses missions sont de définir des objectifs, de suivre et de soutenir les programmes de recherche. En mars 2014, l'INCa a lancé un appel à projets. Cet appel soutient l'ETP en cancérologie et s'inscrit dans le cadre du plan cancer 2014-2019 ⁽¹⁵⁾. L'INCa propose de financer des actions de formation de professionnels de santé à l'ETP en chimiothérapie orale et de soutenir la mise en place de programmes d'ETP destinés à des patients traités par anticancéreux oraux.

1.3.5. Le financement

L'ARS peut financer des programmes d'ETP par le Fond d'Intervention Régional (FIR). Le FIR finance des actions et des expérimentations qui s'inscrivent dans la stratégie régionale de santé. Les ressources du FIR sont constituées d'une dotation de l'Etat, des régimes obligatoires de base de l'assurance maladie et de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA). Concernant le financement de l'ETP en établissement de santé, des principes ont été définis par l'ARS en région Grand Est à partir de 2017.

Tout programme d'ETP autorisé dans un établissement de santé par l'ARS peut prétendre à un financement si sa mise en œuvre est prévue partiellement ou exclusivement en ambulatoire. Le financement se fait sur la base de l'activité de l'année N-1 réalisée. Le mode de calcul appliqué en 2017 est ⁽¹⁶⁾ :

$$\text{Nombre d'inclusions au cours de l'année } N - 1 \\ \times \text{forfait de 300 €} \times \text{pourcentage de séances réalisées en ambulatoire}$$

Le promoteur du programme doit donc veiller à développer une activité externe suffisante en délocalisant les ateliers au plus près des lieux de vie des patients. La mise en place de partenariats avec des groupements de professionnels de santé ou avec des associations de patients, permet de s'implanter territorialement en s'articulant autour de structures déjà existantes. Ce forfait couvre la rémunération des professionnels pour la réalisation des séances, des synthèses écrites, pour le temps de coordination et la transmission des informations aux principales étapes de la démarche. Sont également à prendre en charge les frais de fonctionnement : location de la salle, frais d'entretien des locaux, logistique, matériel, document.

Un financement complémentaire reste possible via des associations de malades, des fondations d'entreprise ou par l'industrie pharmaceutique. Cette dernière ne peut ni mettre en œuvre, ni participer à l'élaboration d'un programme.

1.3.6. La formation des professionnels de santé

L'arrêté du 14 janvier 2015 ⁽¹³⁾ modifie l'arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. Tous les intervenants dans un programme d'ETP doivent justifier de compétences en ETP par une formation de minimum quarante heures. Une attestation de formation, délivrée par un organisme de formation, est fournie par chaque membre de l'équipe et doit notamment mentionner le nombre d'heures et le contenu du programme de la formation suivie. Un minimum de quarante heures de formation supplémentaires est nécessaire pour coordonner l'éducation thérapeutique. Les coordinateurs de programme devront donc suivre 80 heures de formation s'ils participent aux activités d'éducation thérapeutique et aux activités de coordination au sein d'un même programme ⁽¹⁷⁾.

1.4. Le réseau ONCOLOR et le projet FACE

Le réseau de santé ONCOLOR met en partenariat des établissements de santé et des professionnels de santé libéraux de la région de Lorraine. Depuis sa création en 1998, l'objectif de ce réseau est d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer. Les projets développés ont porté sur la pluridisciplinarité (référentiels et comités de concertation pluridisciplinaires), le système d'information, la sécurité des pharmacies hospitalières, la formation des professionnels et les soins de support. ONCOLOR contribue à la formation des membres de son réseau, impliqués dans la prise en charge des patients atteints de pathologies malignes. Le réseau est déclaré en tant qu'organisme de formation et organisme de Développement professionnel continu (DPC) habilité à dispenser des programmes de DPC. La formation « Douleur et soins douloureux en cancérologie » et le « DU de pharmacie oncologique » s'adressent particulièrement aux équipes officinales.

Dans le cadre de l'appel à projet de l'INCa de 2014, ONCOLOR œuvre sur la mise en place du projet Formation-Action-Cancer-Education (FACE). Des enquêtes réalisées auprès de professionnels de santé et de patients ont permis de définir les attentes et les besoins pour les formations et les ateliers d'ETP. Trois groupes ont travaillé sur les axes suivants (Figure 8) :

- la formation sur les chimiothérapies par voie orale (groupe 1),
- la formation à l'ETP sur les chimiothérapies par voie orale (groupe 2),
- un programme d'ETP régional mutualisable (groupe 3).

Le groupe 1 a choisi d'offrir des formations au format e-learning, elles sont prévues pour être accessibles à tout professionnel de santé. Les modules de formation sont en ligne sur la plateforme de formation OncoTICE depuis fin septembre 2017. Le format retenu permet l'accès à des modules de cinq à quinze minutes sur les effets indésirables (EI) qui ont été relevés par rapport aux thérapies anticancéreuses orales (cytotoxiques conventionnels et thérapies ciblées) : nausées & vomissements, diarrhées, constipation, dénutrition & anorexie, perforation intestinale et dysgueusie. Il sera proposé aux professionnels libéraux de suivre des formations dès lors qu'un de leur patient se voit prescrire une chimiothérapie par voie orale.

Le groupe de travail 3 a pour objectif de créer un programme d'ETP clé en main, afin qu'il puisse être appliqué et utilisé par toutes les équipes voulant s'investir dans l'ETP en cancérologie. Sont donc à créer les séances, les jeux, la logistique et les documents administratifs demandés par les autorités de santé. Ce gain de temps permet aux futures équipes de mettre en place un programme plus facilement et de se concentrer sur l'essentiel : faire de l'ETP.

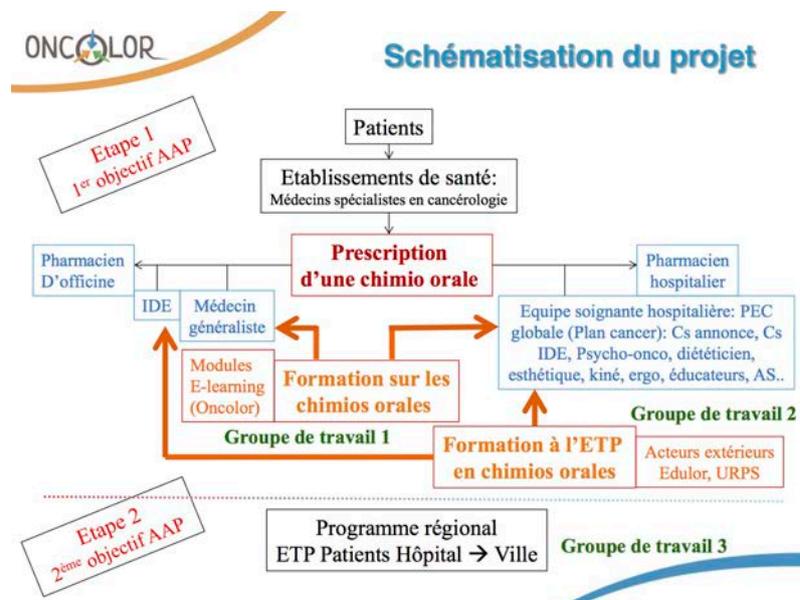


Figure 8 : Schématisation du projet Formation-Action-Cancer-Education.

AAP : Appel à projet, PEC : Prise en charge, Cs : Consultation, IDE :
Infirmier diplômé d'état, AS : Assistante sociale

Le projet FACE veut créer un programme régional et mutualisable. Afin de diversifier l'offre, et de soulager les équipes hospitalières, il est intéressant de pouvoir proposer des séances en dehors de l'hôpital. L'objectif est de rediriger les patients vers des réseaux de professionnels de santé libéraux, vers des maisons de santé ou vers des associations. Dans la perspective d'appuyer le développement de l'ETP, ONCOLOR propose de mettre en place un annuaire régional des personnes ressources en ETP présentes dans la région. Les professionnels ressources (conseillers méthodologiques, formateurs ou intervenants dans des programmes ETP) pourraient s'inscrire sur cet annuaire et indiquer les données relatives à leur domaine d'expertise, territoires d'intervention et tout autre information pratique (contact, structure de rattachement, etc.).

1.5. Le programme d'éducation thérapeutique du patient au CHR de Metz-Thionville

Le CHR de Metz-Thionville a pour objectif de monter un programme d'ETP sur les chimiothérapies par voie orale. Dans le cadre du projet FACE développé par ONCOLOR, le CHR de Metz-Thionville est le premier site pilote pour la mise en place d'un programme d'ETP. Ainsi, les différentes thématiques des ateliers reprennent celle de FACE :

- Effets indésirables : que peut-il se produire ?
- Connaissance de ma maladie.
 - o Un atelier pour l'oncologie.
 - o Un atelier pour l'hématologie : « Comprendre ma maladie et mon traitement »
- Gestion de mon traitement.
- Soigner mon assiette.
- Mesure de la tension / Lecture d'un résultat biologique.

Le programme du CHR est prévu pour inclure des patients traités par chimiothérapie par voie orale en continu, quel que soit leur cancer. La thématique et les outils des ateliers permettent la participation de patients avec des maladies différentes. Néanmoins, il a paru nécessaire de diviser la thématique « Connaissance de ma maladie » en deux ateliers distincts en fonction de la nature du cancer. Ceci a engendré la nécessité de développer certains outils spécifiques aux patients atteints d'une hémopathie maligne afin d'être au plus proche du parcours de ces patients. Le cœur de ce travail est présenté dans une seconde partie.

2. Médicaments anticancéreux par voie orale indiqués en hématologie et revue des principales hémopathies concernées

Une pathologie oncologique peut être définie comme une maladie liée à la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses par l'altération de leur acide désoxyribonucléique (ADN). Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une prolifération incontrôlée, une perte de la capacité de différenciation tissulaire, une invasion des tissus adjacents et la capacité de métastaser. On parle de néoplasme malin ou de cancer lorsque le tissu anormal possède un caractère invasif ou de métastase ; dans le cas contraire (localisé et sans caractère invasif) on parle de néoplasme bénin.

Dans un organisme humain, chaque groupe de cellule évolue et communique avec son environnement. Les cellules reçoivent en permanence des signaux provenant des cellules voisines, de la matrice extracellulaire qui les entoure ou encore des molécules diffusibles (facteurs de croissance, hormones, enzymes, chimiokines, etc.). Ces différents signaux sont intégrés par la cellule et influencent son comportement en l'orientant vers la prolifération, l'état de quiescence, la différenciation ou encore l'apoptose. Le néoplasme est obtenu par l'accumulation de mutations de certains gènes. Il sort alors de ce schéma où il est contrôlé par son environnement et gagne en indépendance. Cette cellule anormale va obtenir d'autres propriétés, obéir à son propre programme de réplication et peut migrer hors de son site d'origine vers d'autres tissus.

Cette connaissance plus approfondie des mécanismes cellulaires et de l'oncogénétique a ouvert la voie aux thérapies ciblées et a fait apparaître le cancer comme une maladie de la signalisation. Il existe deux grands groupes de gènes impliqués dans l'oncogénèse : les oncogènes qui stimulent la croissance tumorale et les gènes suppresseurs de tumeurs qui inhibent la croissance tumorale.

Un oncogène est un gène altéré, dont le produit est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène. Il suffit qu'un seul des deux allèles d'un gène soit altéré par différents mécanismes (mutation, délétion, amplification, réarrangement chromosomique), pour observer l'effet oncogénique. Cet effet se traduit par des perturbations dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Un oncogène confère aux cellules cancéreuses leur autonomie de croissance par le biais :

- d'une surproduction de facteurs de croissance ;
- d'une production de récepteurs anormaux qui produisent des signaux de prolifération en absence de facteurs de croissance ;
- d'une activation constitutive des intermédiaires de la signalisation : transmission de signaux de stimulation même en absence de signaux émis par les récepteurs ;
- d'une production continue de facteurs de transcription.

Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), la translocation (9;22)(q34;q11) déplace le proto-oncogène *c-Abl* présent sur le chromosome 9 sur le chromosome 22. Ceci forme l'oncogène hybride *Bcr-Abl* ^(18, 19) qui joue un rôle primordial dans la genèse de la maladie.

Les gènes suppresseurs de tumeur sont impliqués dans la progression tumorale par le biais de leur inactivation (altération des deux allèles). Lorsqu'ils sont actifs, ces gènes sont des protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule. Cette fonction s'explique par leur capacité à réguler négativement le cycle cellulaire, à maintenir la stabilité du génome, à réparer l'ADN et à induire l'apoptose. L'altération d'un tel gène aboutit à une perte de fonction de la protéine correspondante. Le cycle de réplication ne peut alors plus être interrompu et les erreurs de l'ADN peuvent s'accumuler de cycle en cycle, jusqu'à donner naissance à une cellule cancéreuse. Les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être classés en deux familles :

Les gènes du maintien de l'intégrité du génome :

Ces gènes contrôlent la stabilité et l'intégrité du génome cellulaire. Ils vont détecter les anomalies de l'ADN, survenant sous l'effet de l'environnement ou de manière spontanée, puis les réparer. Leur altération augmente la probabilité d'accumulation de mutations.

Les gènes du contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire :

Si la cellule est engagée dans le cycle cellulaire, la détection de lésions de l'ADN va entraîner un arrêt du cycle, puis la mort cellulaire par apoptose en cas de lésion génétique trop importante ou non réparable. Les principaux gènes suppresseurs de tumeur de cette famille sont *pRb* (protéine du rétinoblastome) et *p53*. Ces gènes protègent la cellule contre la transformation tumorale en régulant le cycle cellulaire et l'apoptose.

Une altération du gène suppresseur de tumeur *TET2* (*Ten-eleven translocation-2*) a été retrouvée dans 15 % des syndromes myéloprolifératifs (SMP), et dans plus de 20 % des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des leucémies aiguës secondaires (LAM II). Cette anomalie donne un avantage de croissance au clone malin lors de la phase précoce de la myélopoïèse^(20, 21). Dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la recherche d'une délétion 17p doit précéder toute ligne de traitement. Dans ce cas, le gène *p53* devient non fonctionnel et confère une résistance à certains traitements thérapeutiques (Fludarabine par exemple)⁽²²⁾.

La suite de cette première partie se veut être un référentiel de connaissances partagées par les professionnels intervenant dans l'atelier sur les hémopathies. Un certain nombre de rappels sont faits sur les examens, la physiopathologie et les médicaments. Ceci a pour but de pouvoir être précis et clair dans les réponses données aux questions des patients tout en utilisant des mots simples.

2.1. Pathologies hématologiques au sein de la lignée myéloïde et lymphoïde

L'hématopoïèse est l'ensemble du processus qui permet la fabrication et le remplacement des cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les CSH sont des cellules immatures contenues dans la moelle osseuse. Elles sont dites multipotentes car elles peuvent donner naissance aux cellules de la lignée myéloïde (les globules rouges, les plaquettes, les monocytes et les polynucléaires) et aux cellules de la lignée lymphoïde (les lymphocytes T et B) (Figure 9).

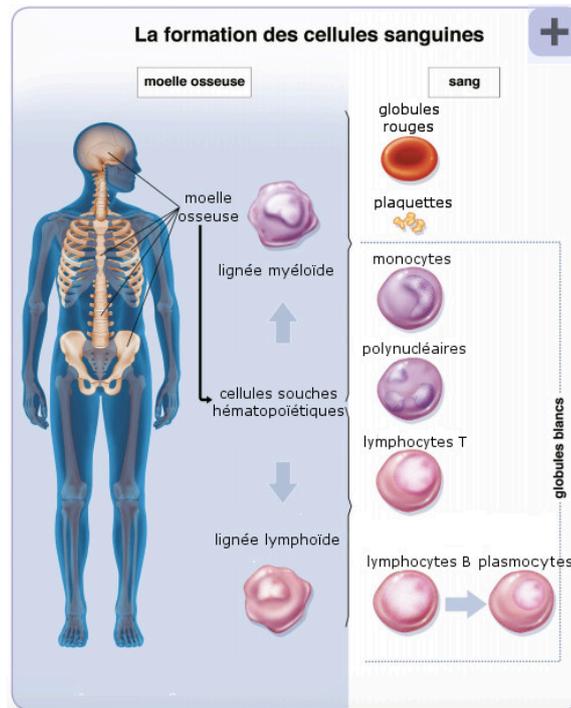


Figure 9 : La formation des cellules sanguines ⁽²³⁾.

Les cellules souches hématopoïétiques donnent naissance à tous les éléments figurés du sang.

Les CSH possèdent une capacité d'auto-renouvellement, ce qui leur permet de restaurer entièrement le fonctionnement de la moelle osseuse après une agression physique ou chimique. L'hématopoïèse se déroule de façon continue et régulée dans les organes hématopoïétiques (le foie, la rate et la moelle osseuse chez le fœtus et exclusivement la moelle osseuse par la suite). L'action de multiples facteurs extra- et intracellulaires oriente et dirige la différenciation de la CSH ⁽²⁴⁾. Les progéniteurs sont le premier stade de différenciation des CSH. Il existe un progéniteur pour chaque lignée, ils forment les cellules dites précurseurs. Les précurseurs perdent leur capacité d'auto-renouvellement mais se spécialisent en cellules sanguines (Figure 10).

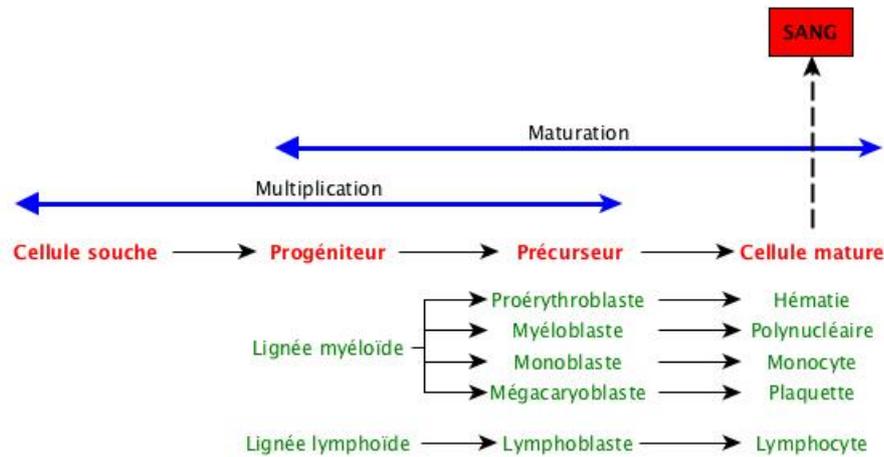


Figure 10 : L'hématopoïèse : les différentes voies de formation des éléments figurés du sang.

La cellule souche hématopoïétique multipotente se différencie progressivement en progéniteurs, puis en précurseurs et enfin en cellules matures. Au cours de la différenciation, les cellules perdent progressivement leur capacité de multiplication au dépend d'une spécialisation.

Le point de départ de la prolifération des cellules cancéreuses est différent d'un cancer à un autre. Dans le cadre des hémopathies malignes, ce peut être la moelle osseuse (cancer myéloïde) ou les organes lymphoïdes (cancer lymphoïde). Les cellules dérégées sont celles du sang ou leurs précurseurs.

2.1.1. Hémopathies malignes du tissu myéloïde

2.1.1.1. Syndromes myéloprolifératifs chroniques

Les syndromes myéloprolifératifs sont un ensemble de pathologies qui ont en commun : une hyperproduction de cellules d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, une maturation normale ou presque normale des cellules sanguines et une chronicité. Ces maladies sont généralement contrôlées avec des traitements pendant de nombreuses années.

On compte quatre principaux syndromes myéloprolifératifs dont les caractéristiques diffèrent :

- La leucémie myéloïde chronique : excès de leucocytes.
- La thrombocytémie essentielle (TE) : excès de plaquettes sanguines.
- La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive ou polyglobulie de Vaquez (PV) : excès de globules rouges.
- La myélofibrose primitive (MP) : fibrose de la moelle osseuse.

2.1.1.1.1. La leucémie myéloïde chronique

La LMC est caractérisée par le chromosome Philadelphie. Il est le résultat d'une translocation réciproque entre le grand bras du chromosome 9 et celui du chromosome 22, provoquant la fusion de deux gènes normaux : *Abl* du chromosome 9 et *Bcr* du chromosome 22. Le chromosome Philadelphie est porteur d'une anomalie génétique constituée par le gène de fusion *Bcr-Abl*. Ce gène est à l'origine d'un acide ribonucléique messager (ARNm) hybride qui code une oncoprotéine à activité tyrosine kinase. Cette dernière stimule en permanence la division des cellules myéloïdes par un effet prolifératif et anti-apoptotique. La moelle osseuse fabrique alors beaucoup de cellules sanguines et les déverse dans le compartiment sanguin (Figure 11) ⁽¹⁸⁾.

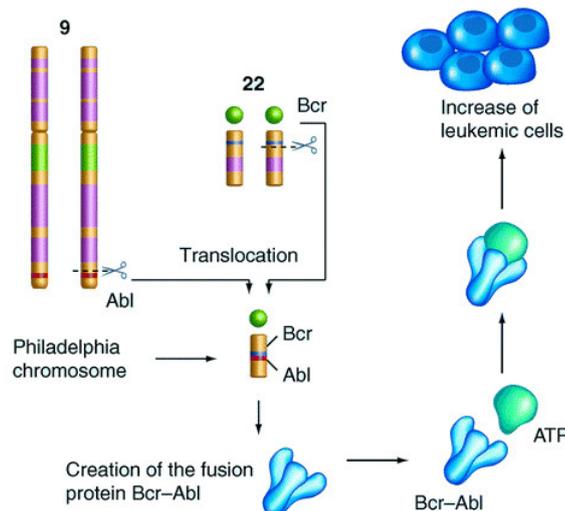


Figure 11 : Le chromosome Philadelphie résulte de la translocation réciproque entre le chromosome 9 et 22 ⁽²⁵⁾.

Cette mutation aboutit à la formation de la protéine de fusion Bcr-Abl. L'activation constitutive de cette protéine stimule la prolifération des globules blancs.

2.1.1.1.2. La thrombocytémie essentielle

Une thrombocytose ou thrombocytémie se traduit par une hyperplaquettose chronique de plus de $500 \text{ à } 600 \times 10^9 \text{ g/l}$. Elle est liée à une anomalie de la cellule souche myéloïde ⁽²⁶⁾. Il n'existe pas de test spécifique pour le diagnostic. Néanmoins la mutation du gène *JAK2* (Janus kinase) des cellules de la moelle osseuse est retrouvée dans la moitié des cas ⁽²⁷⁾. Les thromboses et les saignements constituent les principaux risques pour les patients atteints de cette maladie.

2.1.1.1.3. La maladie de Vaquez

L'hyperproduction cellulaire de cette maladie prédomine sur la lignée érythroblastique. Elle est associée dans plus de 90 % des cas à une mutation du gène *JAK2*. La protéine *JAK2* intervient dans la cascade de transduction du signal du récepteur membranaire de l'érythropoïétine (EPO) et sa mutation aboutit à la production excessive de globules rouges ⁽²⁸⁾.

2.1.1.1.4. La myéloblastose primitive

La myéloblastose primitive ou splénomégalie myéloïde implique préférentiellement la lignée mégacaryocytaire, précurseur des plaquettes. L'origine de ce syndrome est une prolifération clonale de certains progéniteurs hématopoïétiques précoces, associée à une mutation du gène *JAK2* (retrouvée chez 50 % des patients). Ce dérèglement a deux principales conséquences : le développement progressif d'une fibrose au sein de la moelle osseuse, qui perturbe la production normale des cellules sanguines ; et une splénomégalie. Son évolution est lente sur trois à quinze ans. Des complications liées à une insuffisance médullaire peuvent survenir : des infections à répétition, un infarctus de la rate, des crises de goutte. Dans un tiers des cas, cette maladie peut aussi évoluer vers une leucémie aiguë ⁽²⁹⁾.

2.1.1.2. Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace aboutissant à l'atteinte d'une ou plusieurs lignées sanguines. De nombreux précurseurs hématopoïétiques meurent prématurément, entraînant une baisse de fabrication des cellules du sang. Des cytopénies progressives sont observées, débouchant sur une anémie, une neutropénie ou une thrombopénie ⁽³⁰⁾. Les SMD sont classés en fonction de leur gravité en SMD de bas risque (inclus deux groupes : « faible risque » et « intermédiaire 1 ») et SMD de haut risque (inclus deux groupes : « intermédiaire 2 » et « haut risque »). Les SMD évoluent fréquemment en LAM et leur cause est souvent inconnue, ils sont alors dits primitifs. Dans 15 à 20 % des cas, cette pathologie est secondaire à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie ⁽³¹⁾.

2.1.1.3. Leucémies aiguës myéloïdes

Les leucémies aiguës myéloïdes représentent 80 % des cas de leucémies diagnostiqués chez les patients adultes. Les LAM sont liées à la prolifération de myéloblastes : des cellules malignes qui ne mûrissent pas et qui ne sont pas fonctionnelles. Ces cellules s'accumulent dans la moelle osseuse et vont « étouffer » les cellules saines, provoquant la chute des autres lignées hématopoïétiques. Les conséquences sont la survenue d'anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie. Une hyperleucocytose composée essentiellement de cellules tumorales peut être observée. Selon le niveau de blocage des lignées cellulaires de la moelle osseuse, la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) distingue neuf types différents de LAM ⁽³²⁾. L'origine des LAM est le plus souvent inconnue. Certaines LAM présentent une translocation à l'origine du gène *Bcr-Abl* qui produit une protéine mutée à activité tyrosine kinase.

Un sous-type des LAM habituellement de bon pronostic est la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM 3). C'est une maladie à prendre en charge rapidement car les patients présentent un risque hémorragique très sévère. Les promyélocytes sont caractérisés par la translocation t(15, 17) associé au gène de fusion *PML-RAR α* . Cette anomalie entraîne la synthèse d'un récepteur à l'acide rétinoïque anormal qui bloque la différenciation des promyélocytes. Son traitement repose sur l'association de la chimiothérapie (principalement des antracyclines) avec le Vesanoïd® et des soins de soutien ^(33, 34).

2.1.2. Hémopathies malignes du tissu lymphoïde

2.1.2.1. Leucémies aiguës lymphoblastiques

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent 80 % des leucémies de l'enfant. La LAL suit le même mécanisme physiopathologique que la LAM avec les mêmes conséquences. Ici, ce sont des lymphoblastes qui prolifèrent et s'accumulent dans la moelle osseuse au détriment des autres lignées sanguines. Dans les trois quarts des cas, ce sont des précurseurs des lymphocytes B et dans moins d'un quart des cas des lymphocytes T. La classification FAB distingue trois types de LAL (LAL 1, 2 et 3) en fonction des résultats du myélogramme ⁽³²⁾. Certaines LAL présentent une translocation à l'origine du gène *Bcr-Abl* qui produit une protéine mutée à activité tyrosine kinase.

2.1.2.2. Lymphomes

Les lymphomes sont les plus fréquentes des hémopathies. Ce terme regroupe de nombreuses maladies qui affectent le système lymphatique. Un lymphocyte initialement normal se transforme, puis se multiplie de façon incontrôlée en formant un amas de cellules cancéreuses. Les lymphocytes cancéreux, comme les lymphocytes sains, peuvent se développer dans divers endroits de l'organisme : dans les organes du système lymphatique, comme les ganglions lymphatiques (lymphomes ganglionnaires), la rate et la moelle osseuse ; mais aussi dans le tissu lymphoïde qu'on trouve dans tous les autres organes (lymphomes extra-ganglionnaires). Il existe deux types principaux de lymphome : le lymphome hodgkinien ou lymphome de Hodgkin (LH) et les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH).

Les lymphomes sont divisés selon la classification d'Ann Arbor en quatre stades. Le stade est le terme utilisé pour décrire le degré d'extension de la maladie dans l'organisme (Figure 12) :

- Le stade I : le cancer est présent dans un seul groupe ganglionnaire.
- Le stade II : le cancer est présent dans plusieurs groupes ganglionnaires situés du même côté du diaphragme.
- Le stade III : le cancer est présent dans plusieurs groupes ganglionnaires situés des deux côtés du diaphragme.
- Le stade IV : le cancer s'est étendu en dehors des ganglions lymphatiques et il a atteint un ou plusieurs organes.

Chaque stade de la classification d'Ann Arbor est divisé en sous-catégories (A, B, E et X) en fonction des symptômes ressentis par le patient au moment du diagnostic :

- A : Aucun symptôme.
- B : Présence de symptômes systémiques (sueurs nocturnes, perte de poids).
- E : Extension vers un seul tissu avoisinant.
- X : Présence d'une masse tumorale importante au niveau du médiastin ou des ganglions.

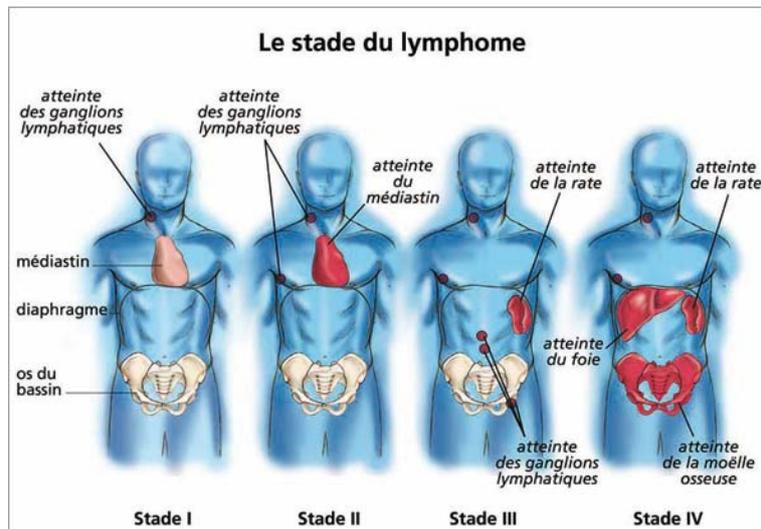


Figure 12 : Les quatre stades du lymphomes selon la classification d'Ann Arbor ⁽³⁵⁾.

Les stades localisés I-II ont habituellement un meilleur pronostic que les stades disséminés III-IV.

2.1.2.2.1. Lymphomes de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est un cancer qui résulte de la prolifération d'un lymphocyte B anormal. La présence des cellules de Reed-Sternberg le différencie des LMNH. Les LH sont le plus souvent localisés et de meilleur pronostic que le LMNH. Ils sont divisés en plusieurs types et sous-types en fonction de l'aspect au microscope des cellules anormales. Selon la classification de l'OMS de 2008, on distingue deux types de LH ⁽³⁵⁾ :

- Les LH classiques (95 % des cas) qui présentent quatre sous-types différents :
 - o Forme scléro-nodulaire ou sclérose nodulaire
 - o Forme à cellularité mixte
 - o Forme riche en lymphocytes
 - o Forme à déplétion lymphocytaire
- Les LH nodulaires à prédominance lymphocytaire (5 % des cas).

2.1.2.2.2. Lymphomes malins non Hodgkiniens indolents

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont divisés en deux sous-types principaux selon leur phénotype B ou T. Ils sont classiquement regroupés en lymphomes malins agressifs (lymphomes ganglionnaires ou extra-ganglionnaire) et en lymphomes indolents (dits de bas grade ou de faible malignité) ⁽³⁶⁾.

Lymphome folliculaire

Les lymphomes folliculaires (LF) font partie des lymphomes à cellules B, ils ont une évolution lente et représentent 25 % à 30 % des LMNH. Les cellules cancéreuses ont pour origine les follicules lymphoïdes, la partie externe des ganglions (Figure 13). Les LF sont répartis selon la classification de l'OMS en trois grades (1, 2 ou 3) d'après la proportion de centroblastes. Les grades 1 et 2 sont souvent indolents, alors que le grade 3 est plus agressif. Une anomalie chromosomique retrouvée chez plus de 70 % des patients est la translocation $t(14;18)(q32;21)$. Ceci aboutit à une stimulation constitutive de la protéine anti-apoptotique Bcl-2, à l'origine du blocage de l'apoptose et de l'accumulation des lymphocytes dans les ganglions ^(36, 37).

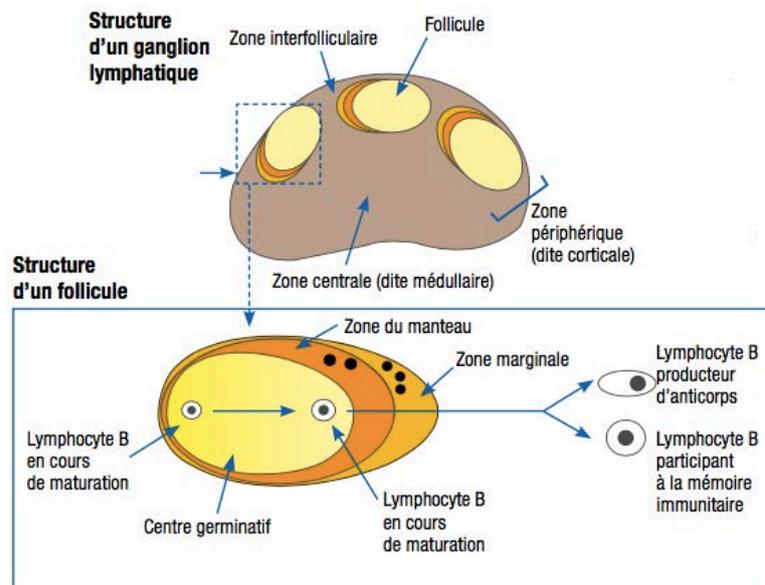


Figure 13 : Structure d'un ganglion lymphatique et de son follicule ⁽³⁸⁾.

Lymphome lymphocytaire, leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique et le lymphome lymphocytaire (LL) sont deux formes d'une même maladie. L'un ou l'autre de ces termes est utilisé en fonction de la localisation des cellules cancéreuses. Le LL a une localisation ganglionnaire sans envahissement sanguin, alors que la LLC est la conséquence d'une accumulation de lymphocytes B matures anormaux dans la moelle osseuse et le sang ⁽³⁶⁾. La physiopathologie de cette maladie fait intervenir une activation aberrante des voies de signalisation du BCR (*B-cell receptor*) conduisant à la survie et à la prolifération cellulaire. La voie de la Bruton tyrosine kinase (BTK) est hyper-exprimée de façon uniforme ⁽³⁹⁾.

Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome à cellules B rare. Il se caractérise par une prolifération de cellules cancéreuses à différenciation lymphoplasmocytaire au niveau de la moelle osseuse au moment du diagnostic. Ces cellules produisent de façon incontrôlée des IgM monoclonales. Cette macroglobuline provoque une hyperviscosité du sang et donc un risque accru de thrombose ⁽⁴⁰⁾. « Une mutation ponctuelle récurrente (L265P) sur le gène codant pour MYD88 a été récemment rapportée chez environ 90 % des cas de MW. D'autres mutations récurrentes ont été décrites sur CXCR4, avec une moindre fréquence. » ⁽⁴¹⁾.

2.1.2.2.3. Lymphomes malins non Hodgkiniens agressifs

Lymphomes à cellules du manteau

Les lymphomes à cellules du manteau (LCM) sont des lymphomes à cellules B qui représentent 5 à 10 % des LNH. Le diagnostic repose sur l'infiltration ganglionnaire par des cellules issues de la zone du manteau. Le manteau est la zone entourant le centre germinatif folliculaire dans le ganglion lymphatique (Figure 13). En général, les patients atteints d'un LCM présentent de multiples atteintes ganglionnaires. Un ou plusieurs organes (en particulier le tube digestif) et la moelle osseuse peuvent également être touchés. Ce lymphome fait partie des atteintes les plus agressives ⁽³⁶⁾. « *Il existe une surexpression de l'oncogène CCND1 codant la cycline D1, acteur clé du cycle cellulaire. Cette surexpression est le plus souvent liée à une translocation t(11;14)(q13;q32), responsable d'un transfert du gène CCND1 présent sur le chromosome 11 vers le chromosome 14, où ce gène est placé sous le contrôle du promoteur du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines* » ⁽⁴¹⁾.

2.1.2.3. Le myélome multiple

Le myélome multiple (MM), également appelé maladie de Kahler ou myélome, se caractérise par la prolifération clonale dans la moelle osseuse d'un plasmocyte anormal. L'étiologie reste en grande partie inconnue mais il semble que certaines mutations génétiques ont un rôle déclenchant au cours de la maladie. On dit que le myélome est multiple car les plasmocytes anormaux (ou cellules myélomateuses) peuvent être retrouvés à l'intérieur de tous les os du corps. Ces plasmocytes anormaux produisent en quantité anormalement élevée une immunoglobuline monoclonale (ou un fragment d'immunoglobuline). L'immunoglobuline monoclonale (non fonctionnelle pour les défenses de l'organisme) est retrouvée dans le sang et dans les urines. Dans de très rares cas, il arrive que le myélome ne sécrète pas d'immunoglobuline. Les cellules myélomateuses s'accumulent au fil des divisions dans la moelle osseuse et « étouffent » les cellules normales ⁽⁴²⁾. En découle ⁽⁴³⁾ :

- un fonctionnement anormal de la moelle osseuse qui peut se traduire par une anémie et une diminution des globules blancs,
- la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (protéine M ou Bence-Jones) qui est retrouvée dans les urines,
- une altération du fonctionnement du système immunitaire avec une susceptibilité accrue aux infections,
- une atteinte des os contenant de la moelle osseuse avec une augmentation de la résorption ostéoclastique et d'une inhibition de l'ostéof ormation.

2.2. Les examens diagnostiques

Le diagnostic du cancer peut être suspecté sur l'interrogatoire, l'examen clinique ou un résultat d'examen biologique du patient. La confirmation du diagnostic nécessite presque toujours une biopsie associée à un examen histopathologique et/ou des analyses génétiques. Tout au long de son parcours le patient est amené à répéter plusieurs de ces examens afin de suivre l'évolution de sa maladie et contrôler l'efficacité du traitement.

2.2.1. L'examen clinique

En hématologie l'examen clinique va comprendre l'examen de l'état général, l'examen des signes fonctionnels (manifestations ressenties par le patient) et des signes physiques (signes constatés par le médecin).

Une atteinte de l'état général du patient peut se traduire par des signes généraux qui accompagnent une affection (fièvre, sueurs, amaigrissement, asthénie, etc.). Plusieurs signes cliniques et symptômes peuvent être regroupés autour d'un même syndrome. Le syndrome anémique et le syndrome infectieux sont engendrés par une perturbation de la production des cellules sanguines. Ces cytopénies sont retrouvées dans la MP⁽⁴⁴⁾ (par une fibrose de la moelle osseuse), le SMD⁽⁴⁵⁾ (par une hémato-poïèse inefficace), la LAM⁽⁴⁶⁾ et la LAL⁽⁴⁶⁾ (par une accumulation de blastes dans la moelle osseuse). Une thrombopénie peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique dans le SMD⁽⁴⁵⁾, la LAM⁽⁴⁶⁾ ou la LAL⁽⁴⁶⁾.

Une atteinte de la moelle osseuse peut provoquer des douleurs osseuses voire des fractures. Au cours du MM, les lésions osseuses sont dues à l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse⁽⁴²⁾.

Parmi les signes qui peuvent être observés et palpés par le médecin nous pouvons citer une pâleur due à une anémie, une gingivite dans la leucémie aiguë signe d'une infection, des adénopathies, une splénomégalie ou encore une hépatomégalie. Une augmentation de la taille de la rate et du foie peuvent être observées dans la LMC⁽³³⁾ et la LLC⁽⁴⁷⁾ en raison d'une infiltration tumorale.

2.2.2. La biopsie

La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu ou d'organe afin de l'analyser au microscope. Cet acte médical permet non seulement de confirmer un diagnostic mais aussi d'établir une stratégie de traitement. Le choix du site de la biopsie est habituellement déterminé par la facilité de l'accès et le degré de l'extension tumorale. Les biopsies de la moelle osseuse sont en général prélevées au niveau des os du bassin (crête iliaque) bien que les ponctions puissent également être effectuées au niveau du sternum. Deux différents types d'échantillons de moelle osseuse peuvent être prélevés :

- Ponction de moelle osseuse : le médecin insère une aiguille dans la moelle osseuse et aspire le liquide et les cellules. Le prélèvement est ensuite étalé sur une lame pour être examinée au microscope, cet examen est le myélogramme. Une analyse chromosomique (ou caryotype) peut être effectuée sur ce prélèvement.
- Biopsie au trocart de moelle osseuse : le médecin retire un morceau de moelle osseuse à l'aide d'un trocart. Le prélèvement est découpé en tranches très fines qui sont examinées au microscope.

La ponction de moelle osseuse montre les cellules, normales et anormales, présentes dans la moelle osseuse. Ce prélèvement est réalisé pour le diagnostic de la LAM, la LMC, le LH et du SMD⁽³³⁾. Il permet de faire différents examens de cytologie, cytogénétique ou moléculaire sur les cellules prélevées. La biopsie au trocart montre le remplissage de la moelle osseuse avec les cellules et l'endroit où sont localisées les cellules dans la moelle osseuse.

La ponction lombaire consiste à introduire une aiguille entre deux vertèbres lombaires pour prélever du liquide céphalo-rachidien. Ce prélèvement permet de rechercher des cellules anormales, de rechercher des bactéries, une inflammation ou une hémorragie ⁽⁴⁸⁾.

2.2.3. Les examens biologiques

Les examens biologiques peuvent s'effectuer sur deux types de prélèvement : sur une prise de sang ou sur une biopsie de la moelle osseuse.

Une prise de sang est l'examen standard qui est fait systématiquement lorsque le patient arrive dans le service. A partir de ce prélèvement, est effectué un hémogramme (ou NFS pour « numération de la formule sanguine ») qui permet de dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. L'échantillon sanguin est parallèlement utilisé pour faire une analyse cytologique : un frottis permet d'observer au microscope l'aspect des cellules sanguines. L'apparence de certaines cellules peut présenter des caractéristiques spécifiques à certaines maladies. Ainsi dans la MP les hématies ont une déformation caractéristique en larmes ⁽³³⁾ et le frottis sanguin dans la LLC montre une prédominance de petits lymphocytes matures ⁽³³⁾.

L'examen du sang peut montrer différentes anomalies, en fonction de la lignée touchée par la maladie. Une anémie est qualifiée de normocytaire si la taille des globules rouges est normale, et d'arégénérative si le taux des précurseurs (les réticulocytes) est inférieur à 100 G/L ; la LAM présente ces deux caractéristiques dans 90 % des cas ⁽⁴⁶⁾. Une hyperleucocytose peut augmenter l'une des trois catégories de globules blancs (polynucléaires, lymphocytes, monocytes). On parle alors de polynucléose, lymphocytose et monocytose. La lymphocytose est une caractéristique qui permet d'évoquer le diagnostic de LLC ⁽⁴⁹⁾. Il peut aussi exister une hyperleucocytose du fait de l'apparition de cellules absentes du sang normal : soit des cellules médullaires immatures qui passent dans le sang comme dans la LMC ⁽³³⁾, soit des cellules malignes (leucoblastes) témoins d'une leucémie aiguë ⁽⁴⁶⁾.

Les dosages sériques et enzymatiques permettent également d'évaluer le fonctionnement des organes tels que le foie, les os ou les reins, et de doser des marqueurs sériques tumoraux. Le dosage des marqueurs tumoraux sériques peut apporter des éléments de preuve dans un diagnostic ou servir à l'évaluation du pronostic. Par exemple : la bêta-2 microglobuline (β 2M) qui est une protéine qui intervient dans la réponse immunitaire. Un taux élevé de ce marqueur est corrélé à un pronostic moins favorable. Son dosage est notamment réalisé pour le MM ou la MW ⁽³³⁾. Certains marqueurs peuvent être plus utiles pour surveiller la réponse au traitement ou la détection des rechutes. Dans le MM une électrophorèse des protéines du sang et de l'urine recherche l'immunoglobuline monoclonale sécrétée par les plasmocytes malins ⁽⁴²⁾, une disparition de ce pic traduit un traitement efficace. Néanmoins, très peu de marqueurs sont spécifiques d'un type tumoral et la plupart peuvent également être augmentés dans des situations physiologiques ou des pathologies non tumorales ^(50, 51).

La majorité des thérapies ciblées ciblent un phénomène biologique présent seulement dans des sous-groupes de tumeurs. Il est donc nécessaire d'analyser les caractères du génome tumoral ou l'expression de biomarqueurs¹ avant de choisir la molécule appropriée. Les analyses génétiques permettent de déceler les modifications génomiques responsables de la carcinogénèse. Elles s'intéressent soit aux chromosomes, soit aux gènes. Ces approches permettent de dépister, d'explorer, de suivre des hémopathies ou encore d'évaluer l'efficacité du traitement.

Les examens de cytogénétique (ou génétique chromosomique) permettent d'étudier le nombre et la forme des chromosomes ou encore les translocations chromosomiques. Les techniques classiques de caryotypage offrent une vue d'ensemble du génome mais avec une faible résolution. La fluorescence par hybridation *in situ* (FISH) apporte une résolution bien plus fine. Le bilan pré-thérapeutique de la LLC demande une recherche d'anomalies chromosomiques car certaines d'entre elles, comme les délétions 11q et 17p, ont une valeur pronostique^(33, 52). De plus, le médicament « idélalisib » est indiqué en première intention, en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab), pour le traitement de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement⁽⁵³⁾. Dans 95 % des cas de LMC, est mis en évidence au niveau de la moelle osseuse le chromosome Philadelphie ou l'un de ses variants^(18, 33). La présence de ce chromosome permet le traitement en première intention par un inhibiteur de tyrosine kinase.

L'analyse des gènes consiste à séquencer des gènes afin de déceler des anomalies génétiques⁽⁵⁴⁾. Cette technique est utilisée dans la LMC⁽³³⁾ et dans la LAL⁽³³⁾ pour mettre en évidence le transcrite Bcr-Abl dans le sang ou la moelle osseuse. Ce transcrite permet de suivre la maladie et de détecter une résistance à l'imatinib due à la mutation T315I. Cette mutation permet la prescription du ponatinib⁽⁵³⁾ car cette molécule reste efficace malgré la mutation. L'analyse des gènes est également une aide au diagnostic. Elle permet de confirmer une MP si la mutation V617F de *JAK2* est positive (50% des cas)^(29, 33).

L'immunophénotypage par cytométrie en flux permet, à l'aide d'anticorps couplés à des fluorochromes, de caractériser les antigènes exprimés par une cellule. Les antigènes de surface cellulaire sont annotés « CD » pour *cluster of differentiation*. Cette technique peut être réalisée sur toute suspension cellulaire, le plus souvent sur un prélèvement sanguin⁽⁵⁵⁾. L'immunophénotypage est un élément clé du diagnostic des hémopathies malignes, en particulier dans la LLC pour établir de score de Matutes⁽⁴⁹⁾ et dans les leucémies aiguës afin de déterminer le clone proliférant⁽⁵⁶⁾.

¹ Un biomarqueur est une molécule voire un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines signale un événement ou un statut physiologique particulier.

2.2.4. L'imagerie médicale

Les techniques d'imagerie médicale permettent d'observer les anomalies tumorales, la nature (solide ou kystique) et la taille de la masse, de détecter les métastases et d'établir les relations avec les structures voisines. Les techniques les plus courantes sont la radiographie, l'échographie, le scanner ou tomographie par émission de positons (TDM), le PET Scan (tomographie par émission de positons) et l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

Le scanner utilise un tube à rayons X et des détecteurs qui tournent autour du patient. Les données sont reconstituées en images en coupes du corps. Des scanners du cou, du thorax et de l'abdomen sont généralement préconisés pour déterminer le nombre et la taille des ganglions lymphatiques touchés, ainsi que pour identifier les organes atteints par un lymphome. Cet examen permet également de confirmer une hépato- ou splénomégalie^(35, 36). Dans la situation du patient neutropénique, le scanner thoracique est outil diagnostique de l'aspergillose pulmonaire permettant d'éviter des moyens diagnostiques invasifs⁽³³⁾.

La PET repose sur l'injection d'un traceur dont la distribution dans l'organisme sera détectée grâce à un scanner particulier. Selon la molécule qui est marquée par le radioélément, le traceur va se distribuer dans des organes spécifiques. Il est alors possible de détecter directement la lésion tumorale en identifiant l'activité métabolique de la tumeur. Un PET est généralement réalisée en même temps qu'un scanner, on parle alors de PET Scan^(50, 57). Cet examen permet d'évaluer l'activité du lymphome dans les différentes parties du corps et de déterminer la réponse au traitement^(35, 36).

Pour la réalisation d'une IRM, le patient reçoit des ondes radios dans un tube où règne un champ magnétique. Cette technique produit des images dans n'importe quel plan de l'espace. L'IRM permet au médecin de vérifier si le cancer s'est étendu aux os, au cerveau ou à la moelle épinière. C'est ainsi que des lésions osseuses engendrées par des clones plasmocytaires, peuvent être observées dans le MM⁽⁵⁷⁾.

2.2.5. Classification par stades et par grades

Pour que le diagnostic soit complet, il est nécessaire de définir le grade et le stade du cancer. Le grade de la tumeur est une mesure de l'agressivité tumorale histologique. Il est déterminé à partir de l'examen de la biopsie : les caractères étudiés sont l'aspect morphologique des cellules tumorales, la fréquence des mitoses et la quantité de nécrose. Élément important du pronostic, le grade permet de prévoir l'évolution possible de la tumeur et de proposer des traitements adaptés. Le grade *indolent* définit un cancer de faible malignité qui a tendance à se développer lentement. A l'inverse, les grades *intermédiaire* et *de malignité élevée* nécessitent souvent un traitement immédiat de par leur évolution rapide^(36, 50).

Le stade permet de décrire le degré d'extension de la maladie, il permet de prendre une décision thérapeutique et influence le diagnostic. La classification clinique par stades utilise les données de l'interrogatoire et de l'ensemble des examens diagnostiques. Différentes classifications existent selon les organes touchés⁽⁵⁰⁾. Les classifications d'Ann Arbor et de Binet permettent respectivement de diviser l'évolution des LMNH en quatre stades⁽³⁶⁾ et de la LLC en trois stades⁽⁴⁹⁾.

3. Les stratégies thérapeutiques

La prise en charge d'une hémopathie maligne débute par le diagnostic et l'analyse d'un ensemble de facteurs susceptible d'influencer les décisions médicales. Par la suite, l'équipe médicale définit pour chaque patient les objectifs à atteindre et les méthodes qui y conduisent. On peut schématiser ces objectifs en quatre groupes :

- Surveillance et abstention thérapeutique devant une hémopathie indolente dont la stabilité peut être envisagée.
- Application de programmes curatifs généralement soutenus par des protocoles évalués dans des groupes multicentriques ¹.
- Traitement de la maladie sans objectif de guérison. Ici, sont recherchés la prolongation de la durée de vie et un maintien de la qualité de vie en prévenant les complications.
- Projet thérapeutique palliatif.

Les facteurs qui concourent à définir cet objectif sont : la situation médicale (hémopathie au diagnostic ou réfractaire, le stade de la maladie, une rechute précoce ou tardive) ; l'âge ; les comorbidités et l'état général ; les facteurs décisionnels pronostiques propres à chaque maladie ; l'assentiment du malade et de son entourage. L'objectif peut évoluer au cours de la prise en charge en fonction de la réponse au traitement ou en cas de rechute.

La plupart des affections hématologiques malignes sont chimio- et radiosensibles. Le traitement de base associe généralement chimiothérapie et thérapeutiques ciblées immunologiques (les anticorps monoclonaux). La radiothérapie peut être utilisée en complément. La chirurgie a un rôle plus souvent diagnostique que thérapeutique. Un traitement de consolidation avec greffe de cellules souches peut être proposé dans certaines pathologies. Dans ce cas, les cellules souches hématopoïétiques préalablement prélevées sont injectées après une chimiothérapie plus intensive. En complément des traitements spécifiques du cancer, les soins de support sont mis en œuvre pendant et après le parcours de soin. En prenant en compte les effets occasionnés par le traitement ou la maladie, ils ont pour but d'améliorer la qualité de vie sur le plan physique, psychique et social. Les besoins qui peuvent survenir sont nombreux, ils concernent principalement ⁽⁵⁸⁾ :

- La douleur
- La fatigue,
- Les problèmes nutritionnels
- Les troubles digestifs, les troubles respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et les handicaps
- Les problèmes odontologiques
- Les difficultés sociales
- La souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle
- L'accompagnement de fin de vie

¹ Un essai clinique multicentrique se déroule en même temps dans plusieurs hôpitaux ou cliniques, dans différents services et avec différents investigateurs (parfois de pays différents) mais avec le même protocole.

Par leur innovation thérapeutique, les thérapies ciblées permettent d'élargir le champ d'action de l'allopathie et enrichissent les protocoles existants. Les nouvelles thérapeutiques ne remplacent pas les traitements existants, le *per os* n'est pas une simple alternative à la voie injectable : « *L'association concomitante de traitements anti cancéreux de diverses classes (thérapie ciblée, immunothérapie, cytotoxiques) et de modalités d'administration différentes (orale, injectable) représente le traitement de demain. De très nombreux essais sont en cours sur ces combinaisons.* » ⁽⁵⁹⁾. Les thérapies ciblées par voie orale ont démontré un gain d'efficacité chez des patients en situation d'échec thérapeutique ou en première ligne de traitement. Certaines sont même devenues le traitement de référence dans leur indication, ceci est le cas pour la LMC où la stratégie thérapeutique repose essentiellement sur des traitements par voie orale ⁽⁶⁰⁾. Le Tableau I et le Tableau II présentent les médicaments anticancéreux par voie orale indiqués dans les hémopathies malignes et leurs modalités d'administration. Le premier tableau regroupe les antinéoplasiques classiques et le second les thérapies ciblées. Les modalités d'administration retenues se déclinent en quatre catégories :

- Peut-il être associé à un injectable ? Si oui des exemples de protocoles sont cités.
- Peut-il être administré par cycles ¹ ?
- Peut-il être administré seul ?
- Peut-il être administré en continu ? (au moins vingt-et-un jours consécutifs).

Le but est de cibler les médicaments qui nous intéressent pour le programme d'ETP, c'est à dire des médicaments qui sont pris de façon continue. Ces tableaux permettent également de situer ces molécules dans la stratégie thérapeutique et plus précisément dans les associations de molécules IV/*per os*.

¹ Un cycle (ou une cure) de chimiothérapie correspond à la prise du traitement et à la période de repos qui suit.

Tableau I : Antinéoplasiques classiques *per os*. Récapitulatif des molécules, des principales indications en hématologie et des modalités d'administration ^(33, 53, 61, 62).

Classe thérapeutique		DCI Spécialités	Indications simplifiées	Modalités d'administration			
				Associée à un injectable	Par cycles	Seul	En continu
Agents alkylants	Alkyl-sulfonates	Busulfan Myleran® (cp à 2 mg)	LMC	Non	Oui	Oui	Oui
	Moutardes azotées	Melphalan Alkéran® (gél à 140 mg)	MM	Oui : VMCP, VMD, VMP	Oui	Non : prednisone	Non
		Chlorambucil Chloraminophène® (gél à 2 mg)	LLC LH et LNH	Oui : obinutuzumab	Oui	Oui et Non	Oui et Non
		Cyclophosphamide Endoxan® (cp à 50 mg)	LH et LNH MM LAL et LLC	Oui : mini-CHOP, VMCP, RFC	Oui	Non : fludarabine et dexaméthasone	Oui
	Nitroso-urées	Lomustine Bélustine® (gél à 40 mg)	LH et LNH MM	Oui	Oui	Oui	Non
	Autres agents alkylants	Procarbazine Natulan® (gél à 50 mg)	LH et LNH	Oui : BEACOPP, BEACOPP/ABVD	Oui	Oui	Oui
Pipobroman Vercyte® (cp à 25 mg)		PV	Non	Non	Oui	Oui	
Anti- métabolites	Anti-foliques	Méthotrexate Imeth® Novatrex® (cp à 2,5 mg)	LAL	Non	Oui	Oui	Non
	Anti-puriques	Fludarabine Fludara® (cp à 10 mg)	LLC à cellules B	Oui : RFC	Oui	Non	Non
		Thioguanine Lanvis® (cp à 40 mg)	LAM	Non	Non	Oui	Oui
		Mercaptopurine Purinéthol® (cp à 50 mg)	LAL LAM LMC	Non	Non	Oui	Oui

Classe thérapeutique		DCI Spécialités	Indications simplifiées	Modalités d'administration			
				Associée à un injectable	Par cycles	Seul	En continu
Inhibiteurs des topo-isomérase II	Dérivés de la podo- phyllotoxine	Etoposide Celltop® (caps à 25/50 mg)	LH et LNH LA	Non	Oui	Oui	Oui
	Anthracyclines et apparentés	Idarubicine Zavedos® (gél à 5/10/25 mg)	LAM	Oui : cytarabine	Oui	Oui	Non
Autres agents antinéoplasiques		Anagrélide Xagrid® (gél à 0,5 mg)	TE	Non	Non	Oui	Oui
		Hydroxycarbamide Hydrea® (gél à 500 mg)	LMC PV TE MP	Non	Non	Oui	Oui
		Trétinoïne Vesanoïd® (caps à 10 mg)	LA	Oui : Arsenic trioxyde	Non	Oui	Oui mais 90 jours maximum
		Panobinostat Farydak® (gél à 10/15/20 mg)	MM	Oui : bortézomib	Oui	Non : dexaméthasone et bortézomib	Non
Immunosuppresseurs		Lénalidomide Révlimid® (gél à 2,5/5/7,5/10/ 15/20/25 mg)	MM SMD del(5q) LCM	Oui : VRD	Oui	Non : dexaméthasone	Oui (21j)
		Thalidomide Thalidomide celgène® (gél à 50 mg)	MM	Non	Oui	Non : dexaméthasone, prednisone et melphalan	Oui
		Pomalidomide Imnovid® (gél à 1/2/3/4 mg)	MM	Non	Non	Non : dexaméthasone	Oui (21j)

Légende : Médicament écrit en vert : disponible en pharmacie de ville, Médicament écrit en rouge : non disponible en pharmacie de ville, DCI : Dénomination commune internationale, cp : comprimé, gél : gélule, caps : capsule, SNC : Système nerveux central

Acronyme des protocoles de chimiothérapies :

- BEACOPP : Bléomycine IV + Etoposide IV+ Adriamycine IV+ Cyclophosphamide IV + Vincristine IV + Procarbazine *per os* + Prednisone *per os*
- BEACOPP/ABVD : BEACOPP + Adriamycine IV + Bléomycine IV + Vinblastine IV + Dacarbazine IV
- BPT : Bendamustine IV + Prednisone *per os* + Thalidomide *per os*
- COPP : Cyclophosphamide IV + Vincristine IV + Procarbazine *per os* + Prednisone *per os*
- COPP/ABV : COPP + Doxorubicine IV + Bleomycine IV + Vinblastine IV
- Mini-CHOP : Doxorubicine IV + Cyclophosphamide IV puis *per os* + Vincristine IV + Prednisone *per os*
- RFC : Rituximab IV + Fludarabine IV ou *per os* + Cyclophosphamide IV ou *per os*
- VMCP : Vincristine IV + Melphalan *per os* + Cyclophosphamide *per os* + Prednisone *per os*
- VMD : Bortezomib IV + Dexamethasone IV
- VMP : Bortezomib IV + Melphalan *per os* + Prednisone *per os*
- VRD : Bortezomib IV + Dexamethasone *per os* + Lenalidomide *per os*

Tableau II : Les thérapies ciblées *per os*. Récapitulatif des molécules, des modes d'action, des principales indications en hématologie et des modalités d'administration ⁽⁵³⁾.

	Inhibe les cibles suivantes :	DCI Spécialités	Indications simplifiées	Modalités d'administration			
				Associée à un injectable	Par cycles	Seul	En continu
INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE	<ul style="list-style-type: none"> • Bcr-Abl • La famille SRC • Les récepteurs PDGF et c-kit 	Bosutinib Bosulif® (cp à 100/500 mg)	LMC Ph+	Non	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • Bcr-Abl • La famille SRC • Les récepteurs c-kit, éphrine et PDGF 	Dasatinib Sprycel® (cp à 20/50/70/100/140 mg)	LMC Ph+ ou Ph-LAL Ph+	Non	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • Bcr-Abl • Les récepteurs c-kit, csf-1R, PDGF et ceux du domaine discoidine (DDR1 et DDR2) 	Imatinib Glivec® (cp à 100/400 mg)	LMC Ph+ LAL Ph+ SMD/SMP avec un gène <i>PDGFR</i> muté	Non	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • Bcr-Abl • Les récepteurs c-kit, éphrine et PDGF 	Nilotinib Tasigna® (gél à 150/200 mg)	LMC Ph+	Oui dans les LAL Ph+	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • La Bcr-Abl native et de ses formes mutantes • Les récepteurs c-kit, RET et FLT3 • Les familles FGFR, PDGFR et VEGFR 	Ponatinib Iclusig® (cp à 15/30/45 mg)	LMC toutes phases LAL Ph+	Non	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • BTK 	Ibrutinib Imbruvica® (gél à 140 mg)	LCM LLC MW	Non	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • PI3Kδ • Les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5 	Idélalisib Zydelig® (cp à 100/150 mg)	LLC LF	Oui : rituximab dans la LLC	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • PKC • VEGFR • KIT • FLT3 	Midostaurine (caps à 25 mg) ATU	LAM FLT3 muté	Non	Non	Oui	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • JAK1 et JAK2 	Ruxolitinib Jakavi® (cp à 5/10/15/20 mg)	MP PV	Non	Non	Oui	Oui
		Inhibiteur du protéasome	Ixazomib Ninlaro® (gél à 2,3/3/4 mg)	MM	Non	Oui	Non : lénalidomide et dexaméthasone
	Inhibiteur de la protéine anti-apoptotique Bcl-2	Vénétoclax Venclyxto® (cp à 10/50/100 mg)	LLC	Non	Non	Oui	Oui

Légende : Médicament écrit en vert : disponible en pharmacie de ville, Médicament écrit en rouge : non disponible en pharmacie de ville, DCI : Dénomination commune internationale, cp : comprimé, gél : gélule, caps : capsule, PDGFR : *Platelet-derived growth factor receptor*, PKC : protéine kinase de type C, FLT3 : *fms-like tyrosine kinase-3*, Bcl-2 : *B-cell lymphoma 2*, ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

3.1.1. Antinéoplasiques classiques

Les antinéoplasiques classiques ont un effet cytotoxique par altération directe du matériel génétique (agents alkylants et apparentés, intercalants et scindants) ou par une altération indirecte en visant les acteurs de la mitose (les poisons du fuseau, les anti-métabolites et les inhibiteurs des topoisomérasés). Ces traitements sont non spécifiques de la cellule tumorale et s'attaquent aussi aux cellules saines. Leur efficacité est basée sur le fait que les cellules tumorales se divisent plus fréquemment et ont des capacités de réparation de leur matériel génétique plus faibles que les cellules normales.

3.1.1.1. Les agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants et apparentés possèdent un groupement chimique pouvant former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la chaîne d'ADN. Ils entravent les processus de réplication et de transcription par formation de ponts intra- ou inter-caténaires, ou en entraînant des cassures simple- ou double-brins.

3.1.1.2. Les agents intercalants

Les médicaments intercalants possèdent plusieurs noyaux aromatiques. Ils se placent entre deux paires de bases de l'ADN et provoquent une distorsion de par leur taille. Ceci empêche la progression des ARN¹ et ADN polymérasés, et ainsi la réplication et la transcription. La présence de cette molécule dans l'ADN peut également stabiliser le complexe topoisomérase II/ADN et produire des cassures de la chaîne d'ADN.

3.1.1.3. Les agents scindants

Ils agissent en induisant des coupures monocaténares de l'ADN par réaction radicalaire.

3.1.1.4. Les agents anti-métabolites

Les agents anti-métabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques, soit en inhibant les enzymes impliquées dans cette synthèse (anti-foliques), soit par intégration d'un composé qui a une analogie de structure avec le métabolite substitué (anti-puriques et anti-pyrimidiques).

3.1.1.5. Les inhibiteurs des topoisomérasés

Les topoisomérasés sont des enzymes assurant la condensation/décondensation de l'ADN. Ils agissent en créant des coupures transitoires d'un brin (topoisomérase I) ou des deux brins d'ADN (topoisomérase II), puis assurent leur ligation. Leurs inhibiteurs stabilisent les complexes de clivage ADN/topoisomérase et provoquent ainsi des coupures de l'ADN.

¹ ARN : Acide ribonucléique

3.1.1.6. Les poisons du fuseau mitotique

Le fuseau mitotique capture les chromosomes pendant la mitose et les positionne pour les séparer ensuite en deux jeux égaux. Les poisons du fuseau mitotique agissent sur les molécules de tubuline qui sont indispensables à la constitution de ce fuseau. Ces médicaments interagissent avec la tubuline pour la déstabiliser et empêcher sa polymérisation (alcaloïdes de la pervenche) ou pour la stabiliser et empêcher sa dépolymérisation (taxanes). Dans les deux cas la mitose est interrompue.

Les mécanismes aboutissant à l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses ou à leur apoptose sont variés ; ils résultent de l'interaction des médicaments anticancéreux avec diverses cibles cellulaires. La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à l'association de plusieurs médicaments. La synergie issue de cette addition vise à réduire la toxicité en diminuant la dose unitaire de chaque molécule. Le tableau ci-dessous (Tableau III) présente les antinéoplasiques classiques et les immunosuppresseurs administrés par voie orale en continu et utilisés en hématologie à ce jour. Les molécules sont classées en fonction de leur mode d'action. Il est indiqué si ils sont disponibles en pharmacie de ville, leurs indications en hématologie, leurs effets indésirables et les modalités de prise.

Tableau III : Antinéoplasiques classiques *per os* pris en continu. Récapitulatif des molécules, des principales indications en hématologie et des interactions médicamenteuses et alimentaires ⁽⁵³⁾.

Classe thérapeutique		DCI Spécialités	Indications simplifiées	Interactions médicamenteuses	Modalités de prise
				<u>Communes à tous les cytotoxiques :</u> CI : vaccin anti-amaril Déconseillé : VVA, phénytoïne Précaution d'emploi : AVK APEC : immunosuppresseurs	
Agents alkylants	Alkyl-sulfonates	Busulfan Myleran® (cp à 2 mg)	LMC	Déconseillé : itraconazole, métronidazole	LMC : 1 prise par jour Pendant ou en dehors du repas
	Moutardes azotées	Chlorambucil Chloraminophène® (gél à 2 mg)	LLC LH et LNH	Pas d'interactions médicamenteuses supplémentaires.	1 prise par jour à jeun le matin
		Cyclophosphamide Endoxan® (cp à 50 mg)	LH et LNH MM LAL et LLC	Pas d'interactions médicamenteuses supplémentaires.	1 prise par jour à jeun le matin
	Autres agents alkylants	Procarbazine Natulan® (gél à 50 mg)	LH et LNH	Déconseillé : alcool Précaution d'emploi : dépresseur du SNC	1 prise par jour pendant ou en dehors du repas
		Pipobroman Vercyte® (cp à 25 mg)	PV	CI : antinéoplasique, radiothérapie	En plusieurs prises par jour, pendant ou en dehors du repas
Anti-métabolites	Anti-puriques	Thioguanine Lanvis® (cp à 40 mg)	LAM	CI : busulfan	1 à 2 prises par jour à jeun
		Mercaptopurine Purinéthol® (cp à 50 mg)	LAL LAM LMC	Déconseillé : allopurinol	1 prise par jour à jeun
Inhibiteurs des topo-isomérases II	Dérivés de la podophylotoxine	Etoposide Celltop® (caps à 25/50 mg)	LH et LNH LA	Pas d'interactions médicamenteuses supplémentaires.	2 à 3 prises par jour en cure de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours ou en cure de 21 jours par mois ; pendant ou en dehors du repas
Autres agents antinéoplasiques		Anagrélide Xagrid® (gél à 0,5 mg)	TE	Avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP1A2. Est un inhibiteur faible du CYP1A2. Est un inhibiteur de la PDE III. Peut renforcer les effets des médicaments modifiant la fonction plaquettaire.	2 prises par jour pendant ou en dehors du repas
		Hydroxycarbamide Hydrea® (gél à 500 mg)	LMC PV TE MP	Pas d'interactions médicamenteuses supplémentaires.	1 à 3 prises par jour pendant ou en dehors du repas

Classe thérapeutique	DCI Spécialités	Indications simplifiées	Interactions médicamenteuses	Modalités de prise
Immunosuppresseurs	Lénalidomide Révlimid® (gél à 2,5/5/7,5/ 10/15/20/25 mg)	MM SMD del(5q) LCM	Il existe un risque accru de rhabdomyolyse si association avec une statine. Avec les médicaments pouvant accroître le risque de thrombose (par exemple ex : érythropoïétine, pilule contraceptive ou un traitement hormonal substitutif).	1 prise par jour aux jours 1 à 21 tous les 28 jours ; pendant ou en dehors du repas
	Thalidomide Thalidomide celgène® (gél à 50 mg)	MM	Majore les effets sédatifs des autres médicaments. Avec les médicaments pouvant accroître le risque de thrombose (par exemple : érythropoïétine, pilule contraceptive ou un traitement hormonal substitutif). Précaution d'emploi : médicaments torsadogènes, bêta-bloquant, anticholinestérasique, les médicaments avec un risque de neuropathie périphérique.	1 prise par jour le soir pendant ou en dehors du repas
	Pomalidomide Imnovid® (gél à 1/2/3/4 mg)	MM	Avec les inducteurs et inhibiteurs des CYP1A2, 3A4, 3A5 et de la P-gp. Avec les médicaments pouvant accroître le risque de thrombose (par exemple : érythropoïétine, pilule contraceptive ou un traitement hormonal substitutif).	1 prise par jour aux jours 1 à 21 tous les 28 jours ; pendant ou en dehors du repas

Légende : Médicament écrit en vert : disponible en pharmacie de ville, Médicament écrit en rouge : non disponible en pharmacie de ville, DCI : Dénomination commune internationale, CI : Contre indication, APEC : A prendre en compte, VVA : Vaccin vivant atténué, AVK : Antagoniste de la vitamine K, AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien, IPP : Inhibiteur de la pompe à proton, cp : comprimé, gé : gélule, caps : capsule, SNC : Système nerveux central, BCRP : *Breast cancer resistance protein*, PDE III : AMP cyclique phosphodiesterase III

3.1.2. Thérapies ciblées

A la différence des antinéoplasiques classiques, les thérapies ciblées ont pour cible une ou plusieurs voies biologiques fortement impliquées dans l'oncogénèse. Ces molécules ciblent une des trois étapes de la cascade de signalisation cellulaire qui sont : la fixation d'un ligand sur un récepteur, la transduction du signal et la réponse cellulaire.

Il existe cinq classes de récepteurs couplés aux enzymes : les récepteurs à activité tyrosine kinase ; les récepteurs associés aux tyrosine kinases ; les récepteurs à activité sérine/thréonine kinase ; les récepteurs associés aux histidines kinases et les guanylates cyclases transmembranaires. Les principales cibles sont des récepteurs à activité tyrosine kinase.

3.1.2.1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont une famille de récepteurs membranaires impliqués dans de nombreux processus cellulaires (prolifération, survie cellulaire, processus de migration, angiogénèse, etc.). Ils sont une voie majeure de la signalisation intracellulaire. La fixation d'un ligand sur un de ces récepteurs entraîne le rapprochement de deux monomères inactifs et leur dimérisation. La partie intracellulaire du récepteur (le domaine tyrosine kinase) est ensuite activée par l'autophosphorylation de plusieurs résidus tyrosine (Figure 15), ce qui lui permet de créer des sites de liaison pour certaines protéines de signalisation (les seconds messagers). Les seconds messagers (PLC γ , src, PI3K, RAS, etc.), déclenchent la transduction du signal (MAP ou AKT par exemple) pour transmettre une information.

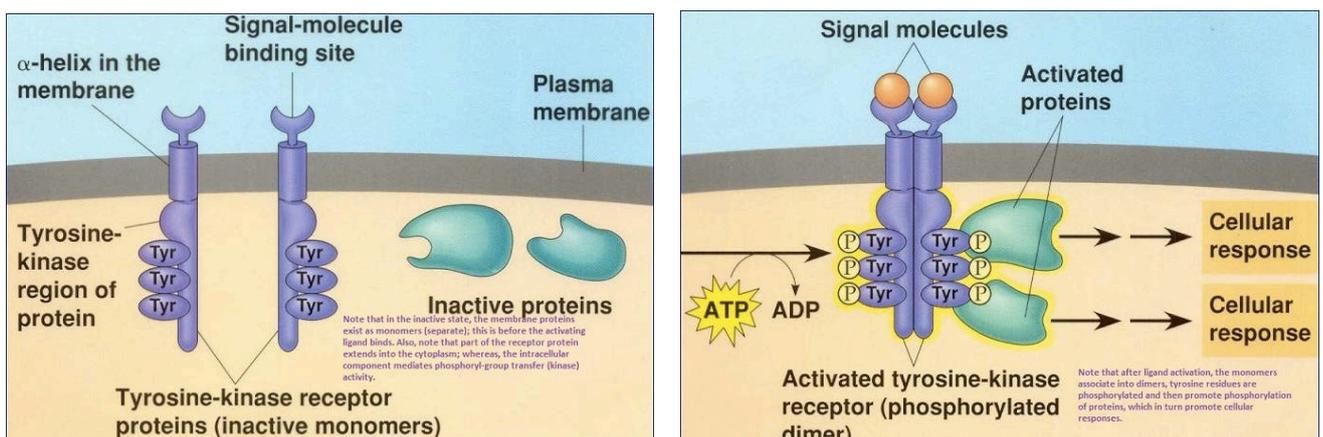


Figure 15 : Forme inactive (à gauche) et forme active (à droite) d'un récepteur à tyrosine kinase ⁽⁶⁴⁾.

La fixation d'un ligand sur un récepteur à activité tyrosine kinase entraîne sa dimérisation, la phosphorylation du domaine tyrosine kinase, puis la phosphorylation d'autres protéines impliquées dans la réponse cellulaire. Tyr : Tyrosine, P : Phosphate, ADP : Adénosine diphosphate

Les principaux récepteurs à activité tyrosine kinase ^(65, 66) :

La famille EGFR (*Epidermal growth factor receptor*), également appelée ErbB ou HER, présente quatre récepteurs membranaires numérotés de 1 à 4. Ils activent diverses voies de transduction telles que la voie des MAPK (Mitogen-activated protein kinase), de la PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase), de la PLC γ (Phospholipase C gamma), etc. Ces voies jouent un rôle majeur dans la croissance, la différenciation et le contrôle du métabolisme cellulaire. Beaucoup de ces récepteurs sont des proto-oncogènes impliqués dans l'oncogénèse.

La famille VEGFR (*Vascular endothelial growth factor receptor*) a trois récepteurs transmembranaires numérotés de 1 à 3. Ils sont le principal facteur de l'angiogénèse tumorale. De nombreuses voies de signalisation sont mobilisées dont la PLC γ , la PI3K, les MAPK, les FAK (*Focal adhesion kinase*), etc.

La famille PDGFR (*Platelet derived growth factor receptor*) a deux types de récepteurs : PDGFR α et PDGFR β . Elle engendre une migration cellulaire et la progression du cycle cellulaire par l'activation de PI3K et de la PLC γ .

Le récepteur KIT activée par le ligand KIT ou SCF (*Stem cell factor*). Ce récepteur transmembranaire est codé par le proto-oncogène *c-kit*. Il est impliqué dans la régulation de l'hématopoïèse, dans la survie et la prolifération des mastocytes, des gamètes et des mélanocytes par les voies PI3K, MAPK, STAT, RAS et JAK.

3.1.2.2. Les voies de transduction du signal

La transduction du signal permet à une cellule de répondre et de s'adapter aux stimuli reçus. L'activation de protéines intracellulaires médiée principalement par les protéines kinases, peut suivre plusieurs voies de signalisation intracellulaires. Ci-dessous les principales voies de transduction du signal ⁽⁶⁵⁾ :

La voie RAS/MAPK

Les protéines RAS (HRAS, NRAS et KRAS) font partie de la famille des GTPases. Elles jouent un rôle important dans la transmission de signaux vers le noyau. Ces messages régulent la prolifération, la survie, la différenciation, la migration cellulaire, l'angiogénèse et la néo-angiogénèse. Les protéines RAS jouent un rôle « d'interrupteur » au sein des voies de signalisation. Ils permettent d'activer la voie des MAPK, PI3K, PLC γ , etc.

La famille des MAP kinases comporte plusieurs enzymes interactives organisées en module à trois niveaux d'activation successifs. Les MAP kinases sont activées par phosphorylation par des MAP kinase-kinases (MKK ou MAP2K) qui sont elles-mêmes stimulées par des MAP kinase-kinase-kinases (MAP3K) situées les plus en amont de la voie (Figure 16).

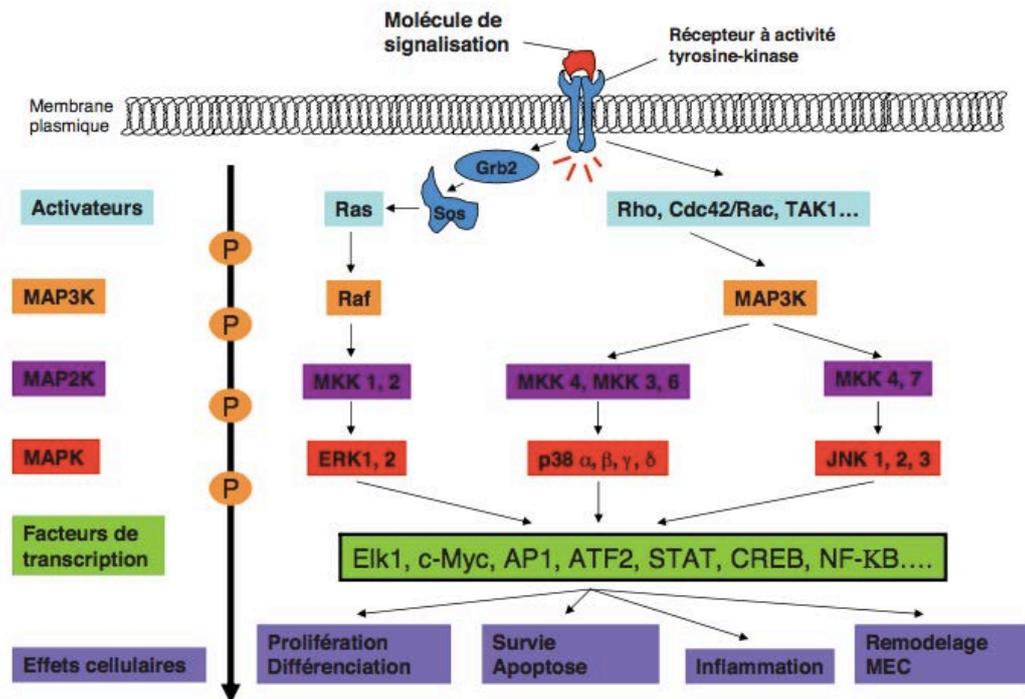


Figure 16 : La voie des MAP kinases ⁽⁶⁶⁾.

Chaque voie de MAP kinase (ERK, p38 et JNK) est activée par des MAP2K spécifiques qui elles-mêmes sont activées par des MAP3K.

Les MAP3K ont des activateurs spécifiques en fonction du signal extracellulaire initial et du type de cellule.

La voie PI3K/AKT

PI3K est une kinase qui peut être activée directement par un récepteur tyrosine kinase ou par l'intermédiaire d'une protéine RAS. PI3K recrute la sérine/théonine-kinase AKT qui a parmi ses cibles mTor (*Mechanistic target of rapamycin*). mTor est une enzyme intracellulaire à activité sérine/théonine-kinase qui a différents rôles, dont la régulation de la traduction, de la synthèse protéique, du cycle cellulaire, de l'apoptose et du contrôle du cytosquelette.

La voie Src

La famille de protéine kinase SRC ou SKF (*Src kinase family*) est impliquée dans les voies de transduction du signal de la division cellulaire, de la motilité, de l'adhérence et de la survie cellulaire. Il existe onze kinases dans cette famille : C-Src (ou SRC), Yes, Fyn, Fgr, Yrk, Lyn, Blk, Hck, Srm, Frk (ou Rak) et Lck.

Voies des JAK/STAT

Les protéines de la famille JAK sont couplées à des récepteurs sans activité tyrosine kinase intrinsèque. Ils s'activent lorsque le récepteur reçoit son ligand pour déclencher la transduction du signal. Les quatre membres de cette famille sont JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Ils régulent l'expression de gènes impliqués dans l'activation, la prolifération et la différenciation cellulaires. L'activation des JAK stimule la voie Ras/MAPK, la voie PI3K/AKT et la phosphorylation des protéines STAT (*Signal transducers and activator of transcription*). Ces dernières peuvent alors former des homo/hétérodimères. Sept protéines STAT sont actuellement identifiées. Les dimères migrent dans le noyau pour stimuler la transcription de gènes cibles. STAT induit aussi la production des protéines SOCS3 (*Suppressor of cytokine signalling 3*) et STAT5 qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la voie de JAK. JAK peut aussi être inhibé par une tyrosine-phosphatase, la SHP1 (Figure 17).

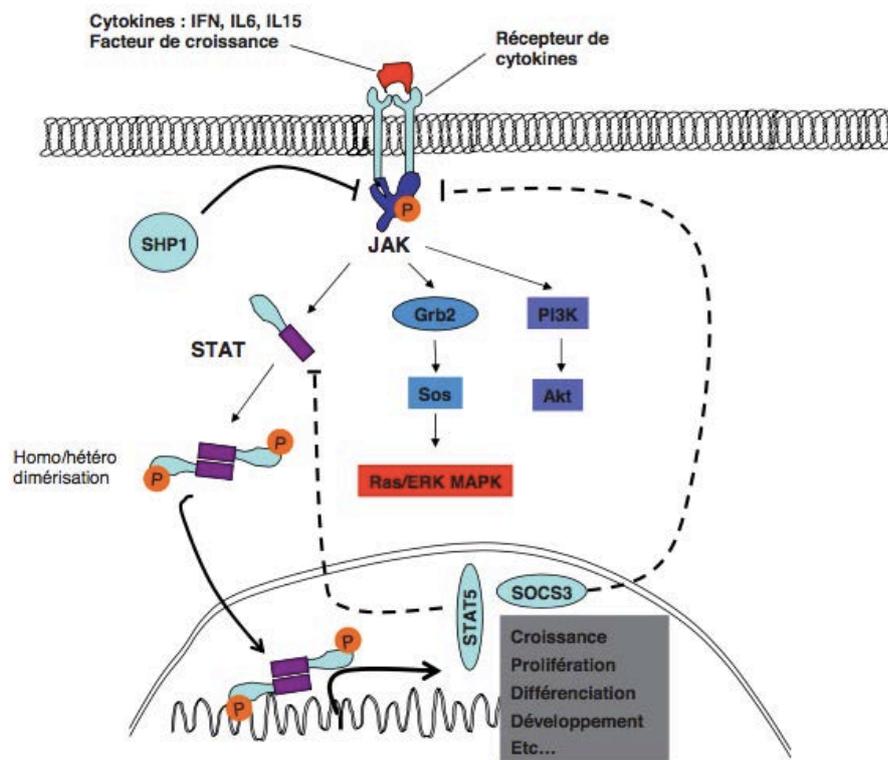


Figure 17 : La voie des JAK/STAT ⁽⁶⁶⁾.

L'activation des JAK est à l'origine de modifications du comportement cellulaire par la stimulation des voies RAS/MAPK, PI3K/AKT et STAT.

3.1.2.3. Les inhibiteurs des protéines kinases

Il existe principalement deux grandes classes de protéines kinases, les « tyrosine kinases » et les « sérine/thréonine kinases » ; elles sont cytosoliques ou membranaires. La fonction catalytique des protéines kinases consiste en la phosphorylation d'un substrat par le transfert du groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) – plus rarement du guanosyl triphosphate (GTP) – à un résidu thréonine, sérine ou tyrosine du substrat. Les protéines kinases peuvent être régulées par des protéines activatrices, des protéines inhibitrices, des cofacteurs, des seconds messagers. Elles peuvent également être contrôlées par phosphorylation ; soit par autophosphorylation, soit par d'autres protéines kinases de sorte qu'il se crée des cascades de protéines kinases qui amplifient les signaux membranaires ⁽⁶⁷⁾.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont une dénomination qui se termine par le suffixe « -inib ». Ce sont des petites molécules qui pénètrent dans la cellule où ils inhibent l'activité tyrosine kinase de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine. Les ITK bloquent une voie de la transduction du signal cellulaire en bloquant la phosphorylation de la tyrosine et donc la transduction intracellulaire du signal. La plupart des ITK sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP. En fonction de leur mécanisme d'action, ils peuvent se lier à différentes poches – adjacentes ou non, au site de liaison de l'ATP – sur la protéine kinase ⁽⁶⁸⁾.

3.1.2.4. Les inhibiteurs du protéasome

Le protéasome est un ensemble d'enzymes (les protéases) qui recyclent les protéines inutiles dans le cytoplasme des cellules. L'ubiquitine est une petite protéine présente dans chaque cellule. Sa fixation sur une protéine (l'ubiquitinylation) permet au protéasome de détruire la protéine par protéolyse (Figure 18). Si le protéasome est bloqué, les protéines anormales s'accumulent et la cellule meurt. Les cellules cancéreuses apparaissent beaucoup plus sensibles que les cellules saines à l'inhibition du protéasome. Les inhibiteurs du protéasome bloquent la progression des cellules tumorales dans le cycle cellulaire et diminuent ainsi leur prolifération.

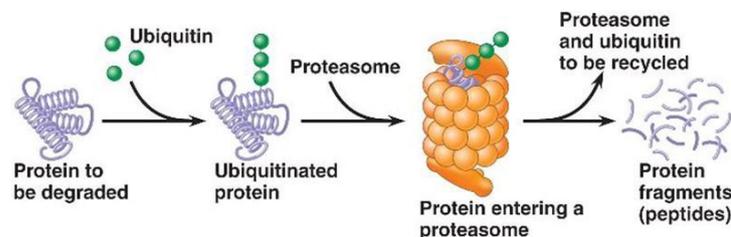


Figure 18 : La voie du protéasome est la principale voie de dégradation des protéines ⁽⁶⁵⁾.

Le tableau (Tableau IV) présente les thérapies ciblées pris par voie orale en continu et utilisés en hématologie à ce jour. Les molécules sont classées en fonction de leur mode d'action. Il est indiqué si les médicaments sont disponibles en pharmacie de ville, leurs indications en hématologie, leurs effets indésirables et les modalités de prise.

Tableau IV : Les thérapies ciblées *per os* pris en continu. Récapitulatif des molécules, des modes d'action, des principales indications en hématologie et des interactions médicamenteuses et alimentaires ⁽⁵³⁾.

Mode d'action Inhibe les cibles suivantes :		DCI Spécialités	Indications simplifiées	Interactions Médicamenteuses	Prise par rapport à l'alimentation
INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE				Commune à tous les ITK : Avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4. Ils sont inhibiteurs et/ou inducteurs enzymatiques.	
	<ul style="list-style-type: none"> Bcr-Abl La famille SRC Les récepteurs PDGF et c-kit 	<p>Bosutinib Bosulif® (cp à 100/500 mg)</p>	LMC Ph+	<p>Avec les IPP et autres-antiacides. Avec les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.</p>	1 prise par jour pendant le repas
	<ul style="list-style-type: none"> Bcr-Abl La famille SRC Les récepteurs c-kit, éphrine et PDGF 	<p>Dasatinib Sprycel® (cp à 20/50/70/ 100/140 mg)</p>	LMC Ph+ ou Ph-LAL Ph+	Avec les IPP et autres antiacides.	1 prise par jour matin ou soir, pendant ou en dehors du repas
	<ul style="list-style-type: none"> Bcr-Abl Les récepteurs c-kit, csf-1R, PDGF, DDR1 et DDR2 	<p>Imatinib Glivec® (cp à 100/400 mg)</p>	LMC Ph+ LAL Ph+ SMD/SMP avec un gène <i>PDGFR</i> muté	Pas d'interactions médicamenteuses supplémentaires.	1 prise par jour pour les doses ≤ 600 mg, en 2 prises pour les doses supérieures ; pendant le repas
	<ul style="list-style-type: none"> Bcr-Abl Les récepteurs c-kit, éphrine et PDGF 	<p>Nilotinib Tasigna® (gél à 150/200 mg)</p>	LMC Ph+	<p>Avec les inhibiteurs et inducteurs de la P-gp. Avec les substances susceptibles d'allonger le QT.</p>	2 prises par jour à 12h d'intervalle, à jeun
	<ul style="list-style-type: none"> La Bcr-Abl native et de ses formes mutantes Les récepteurs c-kit, RET et FLT3 Les familles FGFR, PDGFR et VEGFR 	<p>Ponatinib Iclusig® (cp à 15/30/45 mg)</p>	LMC toutes phases LAL Ph+	Est un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP.	1 prise par jour, pendant ou en dehors du repas
	<ul style="list-style-type: none"> BTK 	<p>Ibrutinib Imbruvica® (gél à 140 mg)</p>	LCM LLC MW	Est un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP.	1 prise par jour pendant le repas
	<ul style="list-style-type: none"> PI3Kδ Les récepteurs de chimiokines CXCR4 et 5 	<p>Idélalisib Zydélig® (cp à 100/150 mg)</p>	LLC LF	<p>Avec les inhibiteurs et inducteurs de la P-gp et du BCRP. Aucun ajustement posologique initial de l'idélalisib en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou de la P-gp.</p>	2 prises par jour pendant ou en dehors du repas
	<ul style="list-style-type: none"> PKC VEGFR KIT FLT3 	<p>Midostaurine (caps à 25 mg) ATU</p>	LAM FLT3 muté	Est un inhibiteur de la P-gp.	4 caps par prise à 12h d'intervalle pendant le repas
	<ul style="list-style-type: none"> JAK1 et JAK2 	<p>Ruxolitinib Jakavi® (cp à 5/10/15/20 mg)</p>	MP PV	Pas d'interactions médicamenteuses supplémentaires.	2 prises par jour, pendant ou en dehors du repas
Inhibiteur de la protéine anti-apoptotique Bcl-2	<p>Vénétoclax Venclyxto® (cp à 10/50/100 mg)</p>	LLC	<p>Avec les inducteurs et inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP. Est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1 créant des interactions avec par exemple digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus et les statines.</p>	1 prise par jour pendant un repas	

Légende : Médicament écrit en vert : disponible en pharmacie de ville, Médicament écrit en rouge : non disponible en pharmacie de ville, DCI : Dénomination commune internationale, cp : comprimé, gél : gélule, IPP : Inhibiteur de la pompe à proton, P-gp : *Permeability-glycoprotein*, CYP : Cytochrome P450, BCRP : *Breast cancer resistance protein*, PDGFR : *Platelet-derived growth factor receptor*, PKC : *protéine kinase de type C*, FLT3 : *fms-like tyrosine kinase-3*, ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

3.1.3. Exemple de l'oncoprotéine Bcr-Abl impliquée dans la leucémie myéloïde chronique

Nous savons que la LMC est caractérisée par la présence du chromosome Philadelphie portant le gène de fusion *Bcr-Abl*. Ce dernier donne naissance à l'oncoprotéine Bcr-Abl qui présente une activité tyrosine kinase bien plus importante que celle codée par le gène *Abl* non muté. Cette oncoprotéine s'oppose à la destruction des cellules malignes par trois mécanismes. Premièrement, une activation constitutive de signaux de transduction mitogènes. Ceci stimule la prolifération cellulaire en affectant les voies RAS/MAPK, JAK/STAT, PI3K/AKT, Myc, et FAK. Deuxièmement, une réduction voire le blocage des fonctions d'apoptose, via la voie du Bcl-2 et par la phosphorylation de Bad (Figure 19). Troisièmement, l'oncoprotéine pourrait réduire les propriétés d'adhérence des cellules progénitrices et ainsi leur permettre d'échapper aux systèmes de contrôle de leur environnement ^(18, 69).

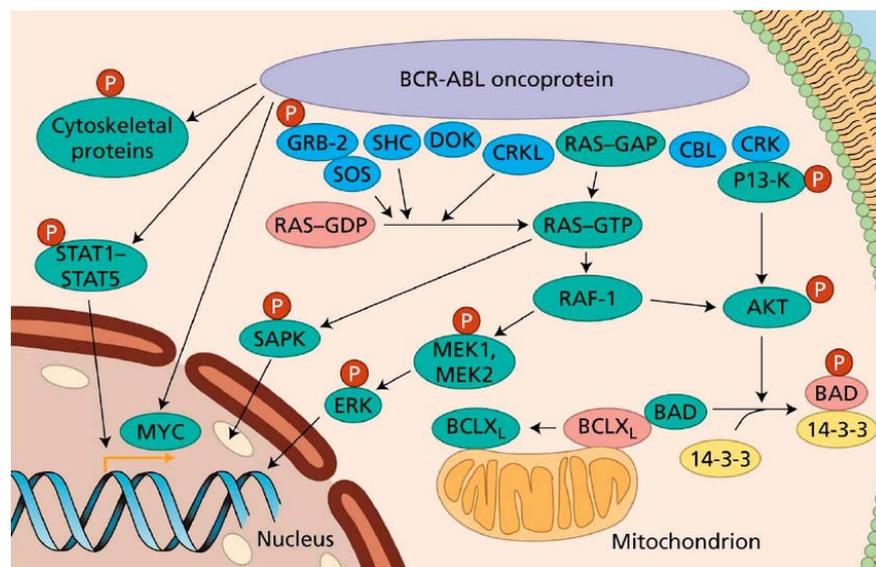


Figure 19 : Les voies de transduction du signal impliquées dans la leucémie myéloïde chronique ⁽⁶⁹⁾.

L'oncoprotéine Bcr-Abl transmet ses signaux oncogéniques en agissant sur des protéines de signalisation. Les protéines connues pour être phosphorylées par Bcr-Abl sont marquées par la lettre « P ».

En 2001 a été commercialisé le premier ITK : l'imatinib – Glivec®, grâce auquel la survie des patients souffrant d'une LMC à la phase chronique est devenue similaire à celle de la population générale : « L'utilisation large des antityrosines kinases a transformé en profondeur le pronostic de ces affections dont la médiane de survie est passée de 90 à 210 mois aux États-Unis [5], et a augmenté en France [6] en population générale. » ⁽⁷⁰⁾. L'imatinib inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl en entrant en compétition avec l'ATP au niveau de la poche de liaison oncoprotéine-ATP. Lorsque l'ATP peut entrer dans cette poche de liaison, elle permet à l'oncoprotéine de phosphoryler de nombreux substrats. Le substrat phosphorylé se détache et s'accouple avec une molécule en aval pour transmettre l'information (Figure 20 schéma A).

Lorsque l'imatinib occupe le site de liaison de l'ATP, il empêche la phosphorylation des substrats. Ces derniers ne peuvent plus entrer en contact avec la molécule en aval et la transduction du signal est interrompue (Figure 20 schéma B). La prolifération des cellules leucémiques est bloquée mais les cellules saines ne sont pas affectées par l'inhibition sélective.

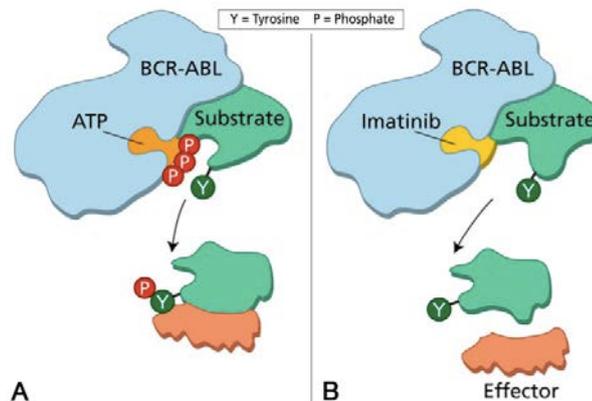


Figure 20 : Schématisation du mode d'action de l'imatinib ⁽⁶⁹⁾.
 Phosphorylation d'un substrat par l'oncoprotéine Bcr-Abl (Schéma A).
 Blocage de la transduction du signal lorsque l'imatinib occupe la poche
 de l'ATP (Schéma B). La lettre « P » marque les molécules
 phosphorylées par l'oncoprotéine Bcr-Abl.

Certaines cellules peuvent devenir résistante à l'imatinib. Le mécanisme de résistance peut être Bcr-Abl indépendant ou dépendant. Dans le premier cas, la résistance apparaît lorsque la cellule leucémique acquiert des changements qui empêchent l'imatinib de la prendre pour cible. Dans le second cas, les changements touchent directement l'oncoprotéine Bcr-Abl. Les patients sont dits résistants primaires lorsque les réponses thérapeutiques espérées ne sont pas obtenues d'emblée. Ils sont résistants secondaires lorsqu'ils répondent dans un premier temps de manière optimale puis que la réponse décroît avec le temps. Plusieurs mécanismes de résistances ont été identifiés (Figure 21) ^(69, 71) :

Modification de la biodisponibilité de l'imatinib

La biodisponibilité de l'imatinib est influencée par plusieurs paramètres. Il existe une variabilité interindividuelle de son absorption intestinale, ainsi que de son métabolisme hépatique par le cytochrome P450 CYP3A4. L'imatinib est fixé à 95 % aux protéines plasmatiques ce qui rend le médicament susceptible d'être déplacé ou complexé par d'autres molécules. Enfin, il existe à la surface des cellules leucémiques des pompes membranaires dont certaines sont susceptibles d'influencer l'influx ou l'efflux d'imatinib.

Amplification de Bcr-Abl

Dans de rares cas (environ 10 %), le gène de fusion *Bcr-Abl* est surexprimé ce qui conduit à une hyperproduction de son oncoprotéine. L'imatinib perd alors en sensibilité.

Mutation du domaine kinase Abl

C'est la mutation la plus fréquente. La fixation de l'imatinib est altérée à des degrés divers, pouvant aller jusqu'à l'impossibilité de se fixer. La phosphorylation du substrat de l'oncoprotéine n'est cependant pas modifiée par la mutation.

Evolution clonale

Des anomalies chromosomiques peuvent survenir durant l'évolution de la maladie et favoriser l'échappement à l'imatinib : duplication du chromosome Philadelphie, trisomie 8, délétion 17p, etc.

Des cellules souches quiescentes

Il existe un compartiment de progéniteurs primitifs (CD34+ et Ph+) quiescents qui reste insensible à l'imatinib. L'hypothèse actuelle considère que ce compartiment entretient la persistance indéfinie de la maladie chez les patients traités par imatinib. Il a été démontré que ces cellules primitives Ph+ expriment des taux élevés de protéine Bcr-Abl, des taux élevés de transcrit des pompes d'efflux, des taux bas de transcrit de pompes d'influx et qu'elles peuvent contenir un nombre important de mutations Bcr-Abl.

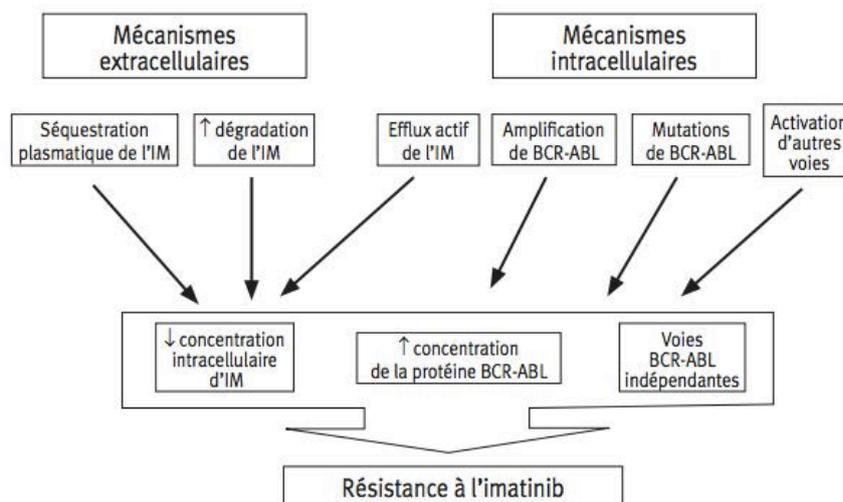


Figure 21 : Les mécanismes de résistance à l'imatinib ⁽⁷¹⁾.

Ils aboutissent à une situation de non-réponse à l'imatinib responsable de la progression de la maladie. Leur identification peut être cruciale pour l'avenir thérapeutique du patient. IM : Imatinib

Un traitement de la LMC est débuté par imatinib – pour un patient avec des comorbidités ou un âge élevé ou un score favorable – ou par nilotinib – pour un patient sans comorbidité, avec un âge jeune et un score défavorable. En cas d'échec, il est recommandé de remplacer l'ITK 1 (imatinib) par un ITK 2 (nilotinib, dasatinib et bosutinib), de changer d'ITK 2 ou d'utiliser un ITK 3 (ponatinib). La compréhension de certains mécanismes de résistance a permis l'avènement rapide d'ITK de deuxième et troisième génération. La liaison de l'imatinib et du nilotinib peut être bloquée par une mutation. Ces deux ITK se lient à la forme sauvage de Abl1, mais sont incapables d'inhiber la forme mutante « gatekeeper T315I ». Cette dernière leur empêche l'accès à la poche de liaison oncoprotéine-ATP. Ponatinib a alors été développé pour venir inhiber la forme mutée de Abl1. Le changement d'un groupement moléculaire a permis de réduire l'encombrement stérique avec le gatekeeper muté.

La recherche se poursuit pour trouver de nouvelles molécules qui contourneront les résistances du Bcr-Abl. Les cibles sont multiples dans la voie de transduction du signal en aval du Bcr-Abl (Figure 22). Cibler ces voies de signalisation seule ou en combinaison avec des ITK déjà utilisés représente un potentiel thérapeutique intéressant.

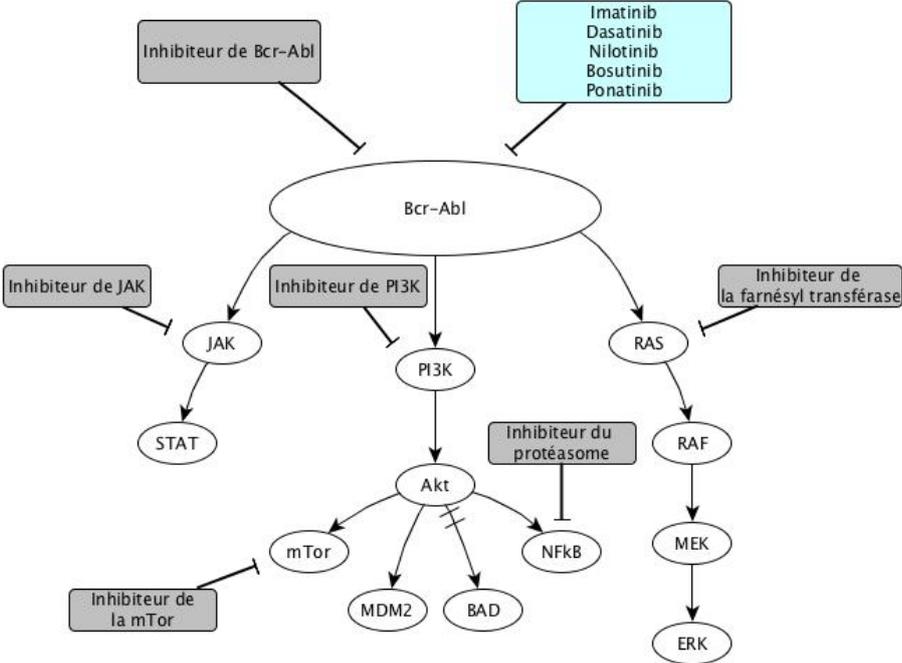


Figure 22 : Echantillon de cibles d'inhibition validées (cadre bleu) et potentielles (cadres gris) de la transduction du signal dans la leucémie myéloïde chronique ^(69, 72).

3.2. Pathologies concernées

3.2.1. La leucémie myéloïde chronique

La LMC est une hémopathie qui touche la lignée myéloïde. Elle se traduit par une hyperproduction de l'ensemble de compartiment myéloïde. Cette pathologie évolue en trois phases en l'absence de traitement ⁽⁷³⁾ :

- La phase chronique. Pendant cette phase, la maladie évolue lentement et se traduit par des symptômes peu spécifiques (fatigue, sueurs et douleurs en cas de splénomégalie), le nombre de leucocyte est supérieur à la normale. Le diagnostic est le plus souvent posé pendant cette phase.
- La phase accélérée. Cette phase survient lorsque le nombre de cellules malades dans le sang et dans la moelle osseuse augmente. Des symptômes plus marqués sont davantage susceptibles d'apparaître, tels qu'une altération de l'état général, de la fièvre et un gonflement de la rate. Cette phase évolutive peut être présente dès le diagnostic.
- La phase blastique. Elle correspond à une transformation de la maladie qui devient semblable à une leucémie aiguë. Les cellules malades sont alors très nombreuses dans la moelle osseuse et dans le sang.

C'est une pathologie rare : environ 800 nouveaux cas ont été recensés en France en 2012, dont 59 % chez l'homme. Son incidence augmente régulièrement entre 30 et 75 ans puis se stabilise. L'âge médian de survenue est de 62 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme ⁽⁷⁰⁾. Nous avons vu que la LMC est caractérisée par le chromosome Philadelphie qui est à l'origine d'une oncoprotéine à activité tyrosine kinase. Le diagnostic initial de la maladie repose sur la mise en évidence du chromosome Philadelphie par le caryotype. La quantification du transcrite Bcr-Abl par RT-PCR (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction*) reflète l'activité de l'oncogène *Bcr-Abl* ; c'est le critère majeur de suivi biologique dans le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase ^(53, 74, 75).

Tout patient porteur d'une LMC doit être pris en charge le plus tôt possible en hématologie. Comme vu précédemment, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont le traitement de première ligne pour obtenir une mise en rémission prolongée. Leur utilisation a transformé en profondeur le pronostic de ces affections dont la médiane de survie est passée de 90 à 210 mois aux Etats-Unis ⁽⁷⁰⁾.

La surveillance biologique par NFS et bilan hépatique vise à dépister une cytopénie ou une cytololyse hépatique au début du traitement : ces examens sont réalisés à J15, J30, J60, J90 puis tous les trois mois. Un nouveau caryotype est recommandé aux 3^e et 6^e mois, puis répété jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique complète. L'appréciation de l'efficacité du traitement par RT-PCR se fait tous les trois mois jusqu'à réponse moléculaire majeure, puis tous les trois à six mois ⁽⁷⁴⁾.

3.2.2. La leucémie lymphoïde chronique

La LLC est une maladie d'évolution lente qui fait partie des lymphomes malins non hodgkinien indolents. C'est une hémopathie de la lignée lymphoïde qui se traduit par accumulation de lymphocytes B matures anormaux dans la moelle osseuse et le sang. La classification clinique de Binet définit trois stades ⁽⁴⁹⁾ :

- Stade A : moins de trois aires lymphoïdes sont palpables, et les taux d'hémoglobine et de plaquettes ne sont pas inférieurs à un certain seuil ¹.
- Stade B : trois aires lymphoïdes ou plus sont palpables et les taux d'hémoglobine et de plaquettes ne sont pas inférieurs à un certain seuil ¹.
- Stade C : les taux d'hémoglobine ou de plaquettes sont diminués, quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables.

Quatre mutations principales sont mises en évidence ⁽²²⁾ :

- La délétion d'un fragment du chromosome 13q : elle est retrouvée dans la moitié des cas et est de bon pronostic si elle demeure isolée.
- La délétion d'un segment du chromosome 17p : elle s'observe dans moins de 10 % des cas et est de pronostic très réservé. Sa recherche doit précéder toute ligne de traitement car elle rend le gène *p53* non fonctionnel ce qui engendre des résistances médicamenteuses.
- La trisomie 12 : elle est retrouvée dans environ 15 % des cas.
- La délétion d'un fragment du chromosome 11q : elle est retrouvée dans environ 15 % des cas et indique un pronostic réservé.

Le nombre de nouveaux cas en France en 2012 est estimé à environ 4500, dont 60 % survenant chez l'homme. L'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. La LLC est une maladie du sujet âgé, plus de 44 % des cas sont observés chez les plus de 75 ans (40 % chez l'homme, 49 % chez la femme) ⁽⁷⁰⁾.

Toute lymphocytose isolée de plus de 5000/mm³, persistant depuis plus de trois mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de LLC ⁽⁴⁹⁾. « *Le diagnostic est confirmé par un immunophénotypage des leucocytes circulants en cytométrie en flux, montrant l'existence de cellules B monotypiques qui répondent à au moins 4 critères du score dit de Matutes : CD5+, CD23+, CD79b-, FMC7-, faible densité des Ig de surface* » ⁽⁴¹⁾. Au moment du diagnostic, deux tiers des patients ont une maladie peu voire pas évolutive, nécessitant uniquement une surveillance régulière. La maladie peut être peu ou non évolutive, nécessitant uniquement une surveillance régulière (stade A et B de la classification de Binet). Elle peut aussi évoluer plus ou moins rapidement et nécessiter la mise en place d'un traitement ⁽²³⁾.

Le traitement repose sur de la chimiothérapie et/ou des anticorps monoclonaux. La LLC est de bon pronostic, le taux de survie à cinq ans est supérieur à 75 % ⁽²³⁾. La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

¹ Valeurs seuils pour les stades A et B de la classification de binet : hémoglobine \geq 10g/100ml et plaquette \geq 100 000/mm³.

La stratégie thérapeutique dépend de l'existence de comorbidité(s), de la présence d'une délétion 17p et de la nature des traitements antérieurs ⁽⁴⁹⁾. L'association RFC (Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) est devenu le traitement standard de première ligne chez le patient de moins de 65 ans.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase représentent une avancée significative dans le traitement des LLC difficiles à traiter. L'ibrutinib possède une indication en monothérapie chez les personnes non précédemment traitées ; ainsi qu'en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab pour des personnes ayant reçues au moins un traitement antérieur ⁽⁵³⁾.

L'idélalisib est indiqué en association au rituximab ou à l'ofatumumab pour le traitement de patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ⁽⁵³⁾.

Les patients dont le traitement est terminé sont surveillés par un examen clinique et un hémogramme selon une périodicité tenant compte des co-morbidités, tous les trois à six mois. Des prises de sangs périodiques seront effectuées pour surveiller la toxicité des inhibiteurs de tyrosine kinase : la NFS ainsi que l'évaluation du fonctionnement du rein, du foie et du cœur (ibrutinib).

3.2.3. Le myélome multiple

Le MM est une hémopathie du tissu myéloïde caractérisée par une prolifération clonale dans la moelle osseuse d'un plasmocyte anormal. Dans la plupart des cas, le myélome est une maladie qui tend à devenir chronique avec la succession de plusieurs phases de rémissions et de rechutes. La classification de Durie-Salmon distingue trois stades d'évolution :

- Le stade I : myélome de faible masse tumorale.
- Le stade II : myélome de masse tumorale intermédiaire.
- Le stade III : myélome de forte masse tumorale.

Le stade est complété d'une sous-classification basée sur la qualité du fonctionnement des reins :

- Stade A: pas d'atteinte de la fonction rénale.
- Stade B: atteinte de la fonction rénale.

La classification internationale ISS permet de déterminer le degré d'agressivité de la maladie et d'en évaluer le pronostic. Elle est basée sur la mesure de deux protéines dans le sang : la bêta-2 microglobuline, dont le taux peut refléter l'activité du myélome ; et l'albumine, dont la production est inhibée par des substances produites par les plasmocytes anormaux ⁽⁴²⁾.

Il existe différents types de myélomes multiples ⁽⁷⁶⁾ :

- Les myélomes sécrétant une immunoglobuline (Ig) complète (dans l'ordre de fréquence : IgG, IgA, IgD, très rarement IgM et IgE) : environ 80 % des cas.
- Les myélomes sécrétant une chaîne légère libre (kappa ou lambda) : 15 à 20 % des cas.
- Les myélomes non sécrétant (rares cas de prolifération indifférenciée sans immunoglobuline détectable) : 1 à 3 % des cas.

Avec environ 4900 nouveaux cas en 2012, dont 52 % chez l'homme, le MM est une des hémopathies malignes les plus fréquentes. L'âge médian de survenue est de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme. Environ les trois-quarts des cas ont 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic. En France, les cas incidents de MM diagnostiqués durant la période 2001-2004 et recensés par les registres du réseau Francim ont une survie nette à cinq ans de 41 % ⁽⁷⁰⁾.

Le diagnostic est confirmé par deux examens. Le myélogramme, qui révèle la présence de plasmocytes malins et/ou un excès de plasmocytes. L'électrophorèse des protéines sériques montre un pic étroit au niveau des bêta- ou gammaglobulines qui correspond à l'immunoglobuline monoclonale. L'immunofixation des protéines permet de préciser le type d'immunoglobuline monoclonale sécrétée ^(77, 78).

La décision de traiter le myélome peut-être prise lorsqu'au moins un des signes cliniques ou biologiques décrits dans les critères CRAB est présent ⁽⁴²⁾ : une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et une ou plusieurs atteintes osseuses. La classification de Durie-Salmon conditionne la stratégie thérapeutique. Les patients de moins de 65 ans sont éligibles à une autogreffe de cellules souches précédée par un conditionnement ¹. Les patients éligibles à un traitement par voie orale au long court sont les patients de plus de 65 ans. Les traitements de référence sont : les associations melphalan + prednisone + thalidomide (MPT) ou + lénalidomide (MPR), et l'association melphalan + prednisone + bortézomib (MPV). Ces traitements sont administrés selon des cycles de trois à six semaines. Ils sont poursuivis jusqu'à obtention d'une réponse maximale (généralement après plusieurs cycles) et peuvent durer entre 12 et 18 mois. La bendamustine est utilisable en cas de neuropathie ⁽⁷⁷⁾.

La surveillance d'un patient sous traitement se fait tous les deux à trois mois via une NFS, une vitesse de sédimentation, une électrophorèse du sang et des urines complétée par une immunofixation et un dosage des chaînes légères si disparition du pic. S'ajoute l'évaluation de la fonction rénale, le dosage de la calcémie et des radiographies ou IRM du squelette ⁽⁷⁷⁾.

L'évaluation de la réponse au traitement est basée sur l'électrophorèse du sang et des urines. Chez les patients qui n'ont pas de pic monoclonal sérique ou urinaire, la rémission est définie en fonction du taux de plasmocytes dans la moelle osseuse et une immunofixation sérique et urinaire normale ⁽⁷⁷⁾.

¹ Le conditionnement doit de favoriser la prise de greffe en détruisant la moelle osseuse défaillante du receveur qui pourrait empêcher la nouvelle moelle de se mettre en place.

4. L'adhésion aux traitements contre le cancer

L'avènement de la chimiothérapie par voie orale soulève le problème de l'adhésion au traitement. Le patient passif qui reçoit son traitement en perfusion intraveineuse à l'hôpital, a une observance totale et les effets indésirables sont systématiquement surveillés. En passant à la voie orale, le patient se voit confier les responsabilités qui étaient autrefois celles du personnel soignant. Il doit assurer la prise correcte de son traitement, éviter les interactions médicamenteuses et gérer les effets indésirables. Le terme « adhésion » est préféré au terme « compliance ». Ce dernier sous-entend une passivité du patient vis-à-vis de la prescription. L'adhésion thérapeutique fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements. Le patient est considéré comme un acteur de sa santé. Néanmoins, nous pouvons nous demander si le patient est capable de suivre des règles strictes, nécessaires pour garantir l'efficacité du traitement.

4.1. L'adhésion aux traitements anticancéreux dans la littérature

Dans le cadre de sa thèse ⁽⁷⁹⁾, Mme Bourmaud a présenté une analyse de vingt-trois études mesurant l'adhésion aux médicaments anticancéreux par voie orale (antinéoplasiques classiques et thérapie ciblée) entre 1990 et 2014. Six de ces études ont été faites sur des hémopathies, dix-sept sur des cancers solides. Les principaux résultats de cette revue de littérature sont présentés en Annexe 1. L'analyse se concentre sur les études faites sur des adultes, où une méthode de mesure de l'observance était définie et détaillée. Dix études ont choisi comme seuil d'observance un taux de 100 %. Le seuil de 80 % a généralement été choisi dans les autres études. Les méthodes de mesure utilisées sont très variables : MEMS (*Medication event monitoring system*) ; Auto-évaluation par interview, par nombre de doses prises, par BAAS (*Bassel assessment adherence scale*), par le questionnaire de Morinsky ; prélèvement biologique ; MPR (*Medication possession ratio*) ; renouvellement d'ordonnance et comptage des doses.

« Les taux d'adhérence observés, toutes méthodes de mesure confondues, varient de 45% à 100%. Au sein de cette amplitude, la majorité des taux estimés varient de 60 à 90%. Pour les 3 études où l'adhérence a été évaluée à 12 mois et plus, les taux d'adhérence sont plus bas (de 45 à 70.4%) que dans les autres : Il semblerait que l'adhérence décroisse avec le temps. » ⁽⁷⁹⁾.

Actuellement, il n'y a pas de consensus pour définir une valeur seuil de l'observance. La valeur seuil de 80 % est communément retenue ^(79, 80). Cet indicateur soulève également le problème de la non-observance que certaines études ont comptabilisé à partir de 110 % ⁽⁷⁹⁾. Dans ce cas les patients prennent plus de médicaments que la posologie prescrite ; ils s'exposent à un risque accru d'effets indésirables. La conclusion principale de l'auteur est que le taux d'adhésion aux chimiothérapies orales est globalement assez élevé. En moyenne, chaque étude a observé un pourcentage de non-adhérents variant de 5 à 25 %.

Des études plus ciblées sur la relation entre l'adhésion à l'imatinib et son efficacité dans la LMC, semblent moins optimistes. Ibrahim et al. ⁽⁸¹⁾ ont étudié la relation entre l'observance, les probabilités de perdre une réponse cytogénétique complète CCyR (*Complete cytogenetic response*) et l'échec du traitement ; l'observance a été mesurée par MEMS.

Dans une autre étude ⁽⁸⁰⁾, Rychter et al. ont mesuré l'adhésion via un questionnaire rempli par des patients volontaires lors de leurs consultations médicales. Lam et Cheung ⁽⁸²⁾, ont fait une analyse rétrospective et comparative pour étudier l'impact d'un suivi pharmaceutique sur l'adhésion. Le suivi pharmaceutique a été effectué par appel téléphonique, par e-mails et par des consultations médicales ; l'observance a été définie pour un MPR supérieur à 90 %.

La diminution de l'observance dans le temps est retrouvée dans ces études : « *Half the patients admitted to skipping at least one drug dose during the entire course of treatment and 39% did so within their last treatment month.* » ⁽⁸⁰⁾, « *Those who took medication for over 2 years were 12.17 times more likely to skip their doses than those taking the drug for less than 1 year.* » ⁽⁸⁰⁾, « *We recently reported that 26% of the patients on long-term imatinib therapy had an adherence rate lower than 90% and 14% had a rate lower than 80%.* » ⁽⁸¹⁾.

Le *steady-state*¹ de l'imatinib est décrit comme un facteur déterminant dans l'obtention des objectifs thérapeutiques. Les résultats montrent que la concentration plasmatique de l'imatinib est significativement plus élevée chez les patients répondeurs comparés à ceux qui ne le sont pas ^(83, 84). Ces études mettent en évidence qu'il existe une relation entre les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib et les réponses cytogénétiques et moléculaires, et suggèrent donc que l'adaptation des doses d'imatinib en fonction des taux plasmatiques pourrait améliorer la prise en charge des patients atteints de LMC. Une faible adhésion est considéré comme le principal facteur de perte de CCyR et d'échec de l'imatinib ^(80, 81). Dans le cas de la LMC, un manque d'efficacité de l'imatinib engendre un passage à des ITK 2 ou ITK 3, des traitements bien plus onéreux et toxiques. Le questionnaire de Rychter et al. ⁽⁸⁰⁾ révèle que les patients surestiment leur adhésion. Près de 60 % des patients, qui n'ont pas pris au moins une dose durant le dernier mois de leur traitement, déclarent qu'ils suivent « toujours » les recommandations des médecins.

Il a été observé une relation significative entre le taux d'adhésion, l'âge des patients et la présence d'au moins une comorbidité. Ainsi, les patients âgés de plus de 65 ans et ayant au moins une comorbidité ont une meilleure adhésion ($p < 0,011$) ⁽⁸⁰⁾.

Le questionnaire de Rychter et al. ⁽⁸⁰⁾ rapporte les raisons de la non-observance de leurs participants. 51 % des patients (72 sur 140 sujets) déclarent ne pas avoir pris au moins une dose d'ITK pendant la durée entière du traitement. Parmi eux, 52,8 % disent n'avoir pas pris la dose de façon non-intentionnelle (oubli, distraction, etc.) et 47,2 % de façon intentionnelle. Les raisons de ce dernier choix étaient : un voyage (29,4 %), un traitement antibiotique (23,5 %), des raisons médicales non liées au cancer tels qu'un antécédent d'opération, une intoxication alimentaire avec des vomissements importants, un mal de gorge empêchant d'avaler (17,6 %), des EI de l'ITK (17,6 %), de ne pas avoir d'ordonnance (11,8 %), un rendez-vous (11,8 %), des inquiétudes sur des EI de l'ITK (5,9 %), un arrêt temporaire du traitement décidé par le patient « *medication holiday* » (2,9 %).

¹ *Steady-state* : désigne un état d'équilibre lorsque que la quantité de drogue administrée est égale à la quantité de drogue éliminée pendant un même intervalle de temps. Le temps nécessaire pour atteindre cet état est dépendant de la demi-vie d'élimination de la drogue.

L'analyse de l'impact d'un suivi pharmaceutique ⁽⁸²⁾ a fait ressortir que le groupe avec suivi pharmaceutique a une meilleure adhésion (88,6 %) que le groupe sans suivi supplémentaire (65,8 %). Sur une période de 6 ans, 10,1 interventions ont été comptabilisées par patient. Ces interventions sont classées en quatre groupes, le détail est consultable en Annexe 2 : gestion des effets secondaires (16,8 %), détection des interactions médicamenteuses (19,2 %), ajustement de la dose de ITK (14,5 %), surveillance des examens de laboratoire (35,3 %), choix médicamenteux non lié au traitement anticancéreux (13,1 %) et autres interventions (1,2 %). Ce suivi pharmaceutique a permis aux pharmaciens d'apporter une solution, de rediriger le patient vers le bon professionnel de santé et d'augmenter l'adhésion en prenant en compte les multiples facteurs de risque individuels de non-adhésion.

De plus en plus de médicaments anticancéreux sont administrés par voie orale. Ils sont soumis au même risque de non-adhésion que d'autres traitements ambulatoires au long cours. Au vu des éléments dévoilés par ces différentes études, un programme d'ETP incluant les pharmaciens de ville trouve toute sa place pour améliorer l'adhésion du patient aux recommandations des professionnels de santé. Là où le cancérologue est limité par le temps de sa consultation, l'ETP permet de diffuser les informations/compétences adaptées de façon à ce que le patient ait bien compris le caractère indispensable d'une prise régulière de son traitement. Diminuer le risque de non-adhésion du patient et assurer l'efficacité optimale du traitement passe par la compréhension et l'acceptation de ce dernier. Identifier le problème de l'adhésion devient un enjeu majeur pour l'équipe soignante afin d'optimiser le parcours thérapeutique du patient et l'efficacité thérapeutique.

4.2. Les facteurs influant sur l'adhésion au traitement

Identifier les facteurs prédictifs de l'adhésion au traitement permet au soignant d'affiner son diagnostic éducatif. Les freins et les moteurs à l'adhésion sont des variables qui peuvent être mesurées mais sont difficiles à influencer : les facteurs médicaux (pronostic, gravité des effets indésirables, etc.) sont souvent non modifiables. Dans son analyse ⁽⁷⁹⁾, Mme Bourmaud précise que les résultats des recherches sur ces facteurs d'adhésion diffèrent très peu en fonction du type de traitement oral (chimiothérapie par voie orale ou hormonothérapie adjuvante) ⁽⁷⁹⁾. Cerner les éléments positifs et négatifs sur l'adhésion optimise la démarche d'éducation thérapeutique. Les facteurs influant sur l'adhésion sont classés en trois groupes :

- les facteurs intrinsèques, propres au patient ;
- les facteurs liés au traitement ;
- les facteurs extrinsèques, plus précisément la relation entre le patient et le système de santé.

Le modèle bio-psycho-social de l'adhésion (Figure 23) illustre sa complexité. Les évènements aboutissant à une adhésion ou non-adhésion sont généralement une combinaison de ces facteurs. Pour augmenter l'adhésion de façon optimale, il faudrait influencer positivement tous les groupes. La reconnaissance de ces facteurs est importante pour identifier les sujets à risque de non-adhésion et qui doivent bénéficier d'un accompagnement renforcé. Cependant il ne faut pas se focaliser sur les facteurs relatifs au patient. Le professionnel de santé et l'interaction entre le patient et le système de santé ont également une incidence. Faire évoluer les pratiques et prendre conscience que le milieu médical influence la prise correcte des médicaments fait partie de nos enjeux. Les facteurs prédictifs de l'adhésion peuvent être classés en fonction de ce modèle (Tableau V).

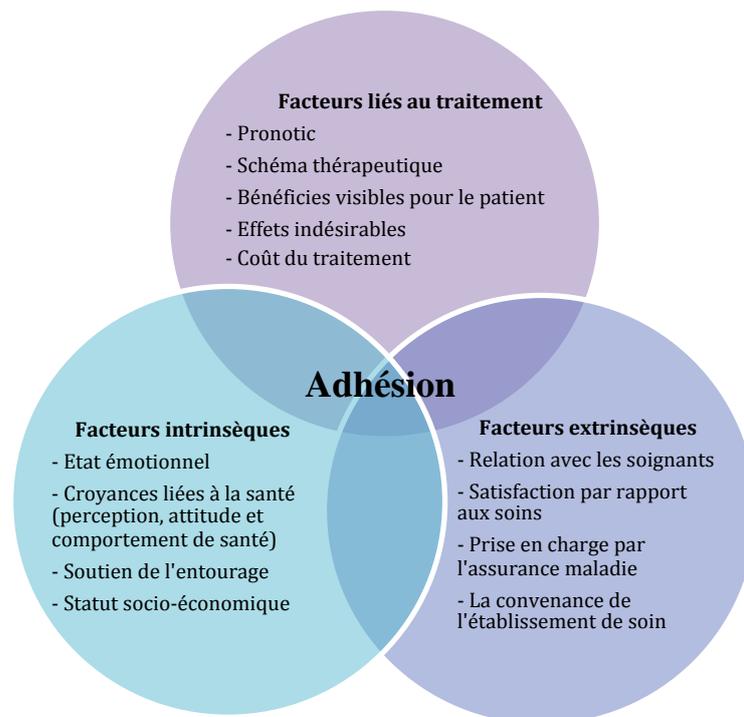


Figure 23 : Modélisation des facteurs qui affectent l'adhésion ⁽⁷⁹⁾.
 Les interactions entre ces trois groupes influent positivement ou négativement l'adhésion au traitement.

Tableau V : Tableau synthétique des facteurs influençant l'adhésion ⁽⁷⁹⁾.

	Facteurs de non-adhésion	Facteurs d'adhésion
Facteurs intrinsèques	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas être marié • Un faible revenu socio-économique • Un jeune âge < 45 ans • Un âge élevé > 75 ans • Une maladie de mauvais pronostic • Avoir de nombreuses prescriptions • Avoir des comorbidités • Appréhender sa maladie 	<ul style="list-style-type: none"> • Un haut niveau socio-économique • Des connaissances sur le traitement et sur la maladie • Un niveau d'éducation élevé • Une auto-efficacité ¹ importante
Facteurs extrinsèques	<ul style="list-style-type: none"> • Etre pris en charge dans le secteur privé • Avoir l'impression de ne pas pouvoir donner son avis • Recevoir trop ou pas assez d'aide de la part des professionnels de santé • Manque d'information sur les effets indésirables • Ne pas être suivi par un oncologue • Ne pas avoir assez de consultations avec l'oncologue 	<ul style="list-style-type: none"> • Avoir eu une consultation avec un oncologue avant sa première prescription • Voir souvent son oncologue • Une consultation d'annonce longue • Avoir un oncologue spécialisé dans la pathologie • N'être suivi que par un seul oncologue ⁽⁸⁵⁾
Facteurs liés au traitement	<ul style="list-style-type: none"> • L'occurrence et la fréquence des effets secondaires • Manque de confiance dans son traitement • Ne pas percevoir le bénéfice • Prendre le traitement sur une longue durée • Sentiment de prendre beaucoup de médicaments • Complexité de la prise • Le besoin de réorganiser ses habitudes de vie en fonction de la prise 	<ul style="list-style-type: none"> • Confiance dans l'efficacité du traitement

Il est possible de regrouper les facteurs de risque de non-adhésion en deux groupes : la non-adhésion intentionnelle et la non-adhésion non-intentionnelle. Dans le cas de la non-adhésion intentionnelle, c'est le patient qui a décidé de façon consciente de ne pas suivre la prescription et/ou les conseils du personnel soignant. Afin d'apporter une amélioration, il faut identifier les facteurs psycho-sociaux qui influencent négativement la décision du patient. Le manque de confiance dans son traitement, un manque de motivation et des prises médicamenteuses jugées trop contraignantes, sont quelques exemples. Communication, conseil et éducation sont les outils pour rassurer et convaincre la personne. La non-adhésion non-intentionnelle n'est pas la conséquence d'une action réfléchie, ce n'est pas une décision consciente. Ce cas découle d'un problème d'organisation, d'oublis, d'un manque de connaissances sur son traitement.

¹ Auto-efficacité (*self-efficacy*) : c'est la croyance qu'un individu a dans sa capacité à changer son comportement par lui-même. Un individu persuadé de jouer un rôle important sur sa santé va avoir tendance à être plus adhérent ⁽⁷⁹⁾.

Evaluer l'autonomie du patient permet de définir son besoin d'accompagnement par un aidant de son entourage. Un programme d'ETP doit s'intéresser à l'entourage, et convier au maximum les aidants à participer aux séances d'ETP.

Comprendre pourquoi une personne est non-adhérente permet d'optimiser les interventions des soignants. Apporter la bonne intervention à la bonne personne permet de mieux rentabiliser nos actions et de les rendre plus efficaces. Les actions d'éducation peuvent être organisées via une ou plusieurs séances d'ETP et adaptées aux besoins de chaque patient. En ETP, il faut tenir compte du patient avant tout et identifier quel est sa relation au traitement, comment il le gère et ce qu'il en a compris. Ainsi il devient possible de lui apporter des connaissances manquantes et de lui permettre de s'approprier des compétences de gestion de son traitement. En impliquant le patient dans la compréhension de sa maladie, on augmente son adhésion au traitement et ainsi son efficacité.

2^{ème} Partie : Le programme d'éducation thérapeutique du patient pour les chimiothérapies par voie orale en hématologie à l'hôpital de Mercy

1. Le parcours de soin du patient traité par un anticancéreux par voie orale

Le parcours du patient débute par une suspicion de cancer et la confirmation du diagnostic. Dans les établissements hospitaliers, le patient bénéficie du dispositif d'annonce du cancer. Instauré en 2005, ce dispositif veut offrir au malade les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien lors de l'annonce de son cancer. Le médecin choisit une durée d'entretien adaptée ; courte lorsque le patient est sous le choc de la nouvelle, longue lorsqu'il pose des questions.

La proposition de traitement est préalablement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les médecins s'appuient sur des référentiels et des recommandations de bonne pratique pour proposer à chaque patient la stratégie thérapeutique la plus adaptée. Lorsqu'elle est comprise et acceptée par le malade, elle est formalisée par écrit sous la forme d'un programme personnalisé de soins (PPS). Celui-ci est remis au patient et transmis au médecin généraliste. Lorsqu'un traitement par voie orale est proposé, la prescription passe par une consultation dite « longue ». Cette consultation permet d'évaluer la faisabilité du traitement chez le patient, et de lui donner – ainsi qu'à ses proches – les informations concernant le traitement et son suivi. Le patient peut bénéficier d'un temps de réflexion, notamment pour qu'il puisse faire appel à un second avis médical, s'il le désire.

La réalisation d'un traitement anticancéreux par voie orale à domicile repose sur la coordination entre l'hôpital et la ville. Une fiche d'information pour professionnels de santé, décrivant le traitement anticancéreux oral, peut être transmise au médecin traitant et au pharmacien. Le pharmacien interviendra pour apporter au patient des conseils pharmaceutiques. Ses conseils arrivent en complément des informations déjà données par le médecin ou par l'équipe hospitalière dans le cadre d'un circuit de primo-prescription. L'intervention des infirmiers coordinateurs facilite l'articulation entre les professionnels libéraux, les hospitaliers et le patient. Un programme d'ETP peut être proposé au patient. Le médecin explique les finalités de ce programme et lui décrit son déroulement. Si le patient est intéressé, le médecin l'adresse à l'équipe d'ETP pour le diagnostic éducatif.

Tout au long du traitement, le patient est amené à voir régulièrement les différents professionnels de santé qui s'occupent de sa prise en charge, le médecin traitant étant l'interlocuteur principal. Le suivi médical nécessite des prises de sang régulières pour surveiller l'état de santé du patient et la façon dont la maladie réagit aux traitements. Cette surveillance permet de détecter les effets indésirables qui peuvent apparaître à long terme et de s'assurer que la maladie n'évolue pas défavorablement ^(60, 86, 87).

2. Intérêts et enjeux du programme

Depuis plusieurs années, le service d'hématologie de l'hôpital de Mercy désire s'investir dans la mise en place d'un programme d'ETP. Ce service est propice à l'ETP pour plusieurs raisons. Les patients sont suivis en ambulatoire et en consultation hospitalière, le traitement *per os* est en croissance, une mauvaise compliance des patients peut être responsable d'échecs thérapeutiques et l'espérance de vie des patients est élevée. Les enjeux sont aussi bien réels : une meilleure gestion des traitements et des effets secondaires, l'obtention d'une bonne réponse thérapeutique et l'efficacité médico-économique. La prise en charge des maladies chroniques s'organise autour du Plan cancer 3 qui met en évidence l'importance de l'éducation thérapeutique et des soins de support : nutrition, prise en charge psychologique, gestion de la fatigue par l'activité physique adaptée. Ce programme d'ETP s'intéresse à chacun de ces facteurs à travers des séances éducatives qui leur sont dédiées.

Le but de cette éducation thérapeutique est d'accroître et de maintenir la qualité de vie du patient, de le rendre plus autonome, de diminuer le nombre d'hospitalisations grâce à la gestion des effets indésirables chimio-induits, de favoriser l'adhésion au traitement, de lui permettre d'identifier plus rapidement les situations médicales à risque et de mobiliser les ressources de santé adaptées au problème rencontré. Ce projet s'intègre au parcours de soin classique et ne remplace pas les consultations médicales habituelles.

Les membres de l'équipe pluridisciplinaire en charge du programme sont tous formés aux quarante heures validantes d'ETP. L'équipe se compose d'un médecin oncologue, d'un médecin hématologue, d'un pharmacien, de quatre à six infirmiers, d'un diététicien, d'un psychologue, d'une socio-esthéticienne, d'un cadre de santé et d'un patient ressource membre de la ligue contre le cancer. Le pharmacien et le cadre de santé forment un binôme de coordinateur.

3. Le déroulement du programme

La proposition d'inclusion dans le programme est faite par un médecin du service d'hématologie lors de la consultation de primo-prescription. Ce temps fort du parcours de soin est prévu pour être un temps qui peut déboucher sur un diagnostic éducatif. Si le patient accepte de participer, le bilan éducatif sera réalisé par un membre de l'équipe d'ETP. Cette séance est prévue pour durer une heure et trente minutes. Les patients y reçoivent une notice d'information sur le programme, un calendrier des séances, ils signent un consentement pour l'entrée dans le programme et un consentement pour la transmission des données (entre les intervenants, vers le médecin traitant, le pharmacien d'officine, voire l'IDE libérale). A tout moment, le patient peut décider de quitter le programme. Les ateliers sont planifiés sur l'année et se déroulent à l'hôpital.

Un premier courrier est adressé au médecin traitant pour l'informer de l'inclusion du patient dans le programme, un second après l'évaluation de fin de programme. L'équipe d'ETP peut envisager d'adresser le même courrier aux autres professionnels de santé.

4. Développement des outils éducatifs pour l'atelier « Comprendre ma maladie et mon traitement »

Dans le cadre de ce travail, la conception d'outils et de l'animation s'est concentrée autour de l'atelier « Comprendre ma maladie et mon traitement » propre aux dysfonctionnements hématopoïétiques. Cet atelier est basé sur la séance « Comprendre ma maladie » du projet FACE dont le conducteur de séance est présenté dans le Tableau VI. L'objectif est d'expliquer simplement les grands mécanismes des hémopathies malignes, afin que le patient puisse comprendre à quoi servent ses examens. Une fois les bases de la physiopathologie acquises, il devient possible de relier les traitements aux pathologies et de comprendre certains mécanismes d'effets secondaires.

Les pathologies qui seront les plus fréquemment rencontrées en ETP sont retenues pour le développement de ces outils : la LMC, la LLC et le MM. Les médicaments qui vont nous intéresser dans cet atelier ont été ciblés grâce aux Tableau I et Tableau II et développés dans les Tableau III et Tableau IV.

Différentes sources ont été utilisées pour exploiter des outils existants ou en développer de nouveaux : la thèse en pharmacie de Mme Robin, « Constitution d'un fond pédagogique (pédagothèque) pour l'éducation thérapeutique du patient au centre hospitalier universitaire de Grenoble » ⁽⁸⁸⁾ ; l'outil pédagogique COMETE ⁽¹⁰⁾, développé par le Centre Régional d'Education pour la Santé de la région Paca (CRES Paca) ; la boîte à outils pour les formateurs en éducation du patient ⁽⁸⁹⁾, développée par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) ; la thèse en pharmacie de Mme Arnoux, « Conception d'ateliers pédagogiques transversaux d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) sur le thème du médicament » ⁽⁸⁾, ainsi qu'un chevalet sur la leucémie myéloïde chronique produit par Impact Médecine ⁽⁹⁾.

Tableau VI : Conducteur de séance pour l'atelier FACE « Connaissance de ma maladie ».

ATELIER : (HOSPITALIER/STRUCTURES) : Connaissance de ma maladie	
Fonctionnement	Objectifs pédagogiques
<p>Collectif (2h– 5 à 6 patients) / individuel (1h)</p> <p>Psychologue + professionnel de santé (IDE, pharmacien, médecin)</p> <p>1 Accompagnant possible</p> <p>Connaissance des dossiers patients</p>	<p>Le patient doit être capable de comprendre et d'expliquer sa maladie.</p> <p>Le patient doit être capable de différencier tumeurs bénigne, maligne et métastase.</p> <p>Le patient doit être capable d'identifier les idées reçues et modifier, réajuster ses croyances/perceptions.</p>
Outils	Déroulé de l'atelier
<p>Cartes photolangage</p> <p>Film "Tout savoir sur le développement d'un cancer"</p> <p>Carte avis</p> <p>Cartes opinions sur le cancer</p> <p>Carnet de suivi personnalisé (CSP)</p> <p>Post-it</p> <p>Tableau blanc ou Paper board</p> <p>Boite de mouchoir</p>	<p>Faire signer une feuille d'émargement</p> <p>Se présenter</p> <p>Tour de table (pour les ateliers collectifs)</p> <p>Présenter l'atelier éducatif : titre / objectifs de l'atelier / présentation des outils / déroulement des temps de l'atelier (15 min / 10 min)</p> <p>TEMPS 1 : (15 min / 10 min)</p> <p>Animateur : dispose devant les patients des cartes photo langages. Il demande aux patients : Pouvez-vous choisir une ou deux photos/images représentant votre état d'esprit à cet instant T ? Elle doit refléter le "Comment vous sentez vous aujourd'hui ?" Carte photolangage</p> <p>Patients : choisissent la carte photo langage</p> <p>Animateur : choisit également une carte. Il fait un tour de table en commençant par lui-même et demande à chaque patient de décrire leur photo/image et d'expliquer leur choix par rapport à leur état d'esprit actuel.</p> <p>TEMPS 2 : (10 min / 5 min)</p> <p>Animateur : fait un tour de table, demande au patient : Selon vous, qu'est-ce qu'un cancer ?</p> <p>Animateur : note les réponses des patients sur le tableau blanc ou paperboard. Il reprend ensuite les réponses et les complète par une définition de l'INCA.</p> <p>Animateur : propose ensuite aux patients de visionner un court film sur la naissance et le fonctionnement des cellules tumorales.</p> <p>Cf : Synthèse : débriefing : Avez vous des questions ?</p> <p>TEMPS 3 : (20 min)</p> <p>Animateur : distribue à chaque patient deux post-it. Il demande aux patients de noter un mot par post-it et leur pose la question suivante : Pouvez-vous décrire en un mot ce que représente pour vous le cancer ?</p> <p>Animateur : récupère les post-it et selon un métaplan, il lit les propositions et demande aux patients de les associés par catégories de mots, significations</p> <p>Synthèse : le groupe discute autour des représentations du cancer, l'animateur est présent pour définir les dires de chacun et préciser/reformuler/ « corriger » certaines paroles.</p> <p>TEMPS 4 : (30 min / 10 min)</p> <p>Animateur : distribue à chaque patient des cartes avis (d'accord, pas d'accord, sans avis). Vous avez lu des opinions dans le CSP page 23. Je vais vous lire une à une des opinions / idées reçues formulées sur le cancer. Pour chaque opinion, vous allez devoir voter avec l'un des cartons que je vous ai distribués : d'accord, pas d'accord, pas d'avis. Vous pouvez avoir un avis partagé sur la question. Après chaque opinion, nous allons débattre ensemble. Carte avis -Opinion sur le cancer</p> <p>Synthèse : discussion autour des opinions présentées</p> <p>TEMPS 5 : (30 min / 20 min)</p> <p>Animateur : demande à l'ensemble du groupe : Certain d'entre vous ont-ils déjà parlé de leur maladie à leur famille, à leurs amis, à leur entourage professionnel ? Si oui : Pouvez-vous expliquer avec vos mots comment vous avez fait ? vos difficultés, vos facilités ressenties ? Si non : Pourquoi ? et comment le feriez-vous si vous deviez le faire maintenant ?</p> <p>Synthèse : discussion de groupe</p> <p>Transition : Retentissement sur l'humeur des patients (15 min)</p> <p>Animateur : demande au groupe en fin de séance de décrire son état d'esprit en choisissant une ou plusieurs cartes photolangage Carte photolangage</p> <p>Synthèse atelier : (15 min)</p> <p>Bilan et déconstruction progressive des représentations des patients Carte de visite du référent ETP Evaluation de la satisfaction : questionnaire à remplir par le patient à la fin de l'atelier</p>

Pour permettre au patient d'appréhender sa pathologie, il est nécessaire de lui expliquer comment est produit son sang, de quoi il est composé, ce que sont un chromosome et une anomalie chromosomique. Ces notions sont présentées sous une forme de messages simples et en langage clair et traduits sous forme de supports pédagogiques. Ces explications correspondent à la traduction du référentiel de connaissances pour les professionnels de santé développé dans la première partie de ce travail. Cet atelier se base sur la trame suivante :

- Physiopathologie de la maladie.
- Stratégies thérapeutiques.
- Mécanismes d'action des médicaments concernés.
- Effets indésirables attendus (en insistant sur les plus fréquents) et mesures correctives ou préventives.
- Interactions médicamenteuses et consignes pratiques à relayer aux patients.

Cette séance collective regroupe des patients ayant des pathologies différentes. L'enjeu est que chaque patient puisse bien comprendre :

- A quel niveau de l'hématopoïèse sa pathologie dysfonctionne et pour quelle raison.
- Comment est-ce que l'on recherche ce qui dysfonctionne et par quels examens.

Pour ce faire, les tableaux ci-dessous ont été rédigés. Ils décrivent le déroulement de la séance et permettent de distinguer ce que fait le patient de ce que fait l'animateur. Chaque objectif pédagogique est traduit en une question que peut poser l'animateur pour lancer un thème. La colonne « Réponses » correspond aux messages que doit retenir le patient. La présentation sous forme de mots-clés permet à l'animateur de visualiser rapidement si les bons messages ont été délivrés et d'harmoniser les interventions des différents animateurs. Des supports sont proposés pour mener à bien l'animation : stimuler la participation des patients, diriger l'animation vers un message qui n'a pas encore été abordé, etc.

4.1. Comprendre le tissu sanguin

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
Comprendre ce qu'est le sang.	Pouvez-vous dire à quoi sert le système sanguin ?	<ul style="list-style-type: none"> - Liquide vital - Alimente le corps en oxygène et en nutriments - Distribue les cellules sanguines à travers le corps 	
Comprendre de quoi le sang est composé.	Pouvez-vous, à l'aide de ces schémas, dire quels éléments composent le sang ?	<ul style="list-style-type: none"> - Le plasma - Globules rouges - Globules blancs - Plaquettes 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 27 : Schéma de globules rouges ⁽⁹⁾. - Figure 28 : Schéma de globules blancs ⁽⁹⁾. - Figure 29 : Schéma de plaquettes ⁽⁹⁾.
Comprendre où le sang est fabriqué.	Selon vous, où sont fabriqués les cellules de notre sang ?	<ul style="list-style-type: none"> - Moelle osseuse - Les extrémités de certains os - Une cellule souche à l'origine des cellules sanguines 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 24 : La localisation de la moelle osseuse hématopoïétique ⁽⁹⁾. - Figure 25 : Les éléments figurés du sang ⁽⁹⁾. - Figure 26 : Schéma d'une coupe verticale d'un os ⁽⁹⁰⁾.
Comprendre à quoi servent les différents éléments figurés du sang.	Essayez de relier chaque cellule du sang à sa fonction.	<ul style="list-style-type: none"> - Globule rouge : transport de l'O₂ - Globule blanc : combattre les infections - Plaquette : coagulation 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 27 : Schéma de globules rouges ⁽⁹⁾. - Figure 28 : Schéma de globules blancs ⁽⁹⁾. - Figure 29 : Schéma de plaquettes ⁽⁹⁾. <p>Ces trois schémas sont à relier aux cartes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 30 : Carte fonction des globules rouges. - Figure 31 : Carte fonction des globules blancs. - Figure 32 : Carte fonction des plaquettes.

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
<p>Comprendre quelles sont les conséquences en cas de manque ou d'excès de certaines cellules.</p>	<p>Essayez de relier chaque élément du sang à ses troubles du sang (augmentation et diminution) et au symptôme correspondant.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de globules rouges (anémie) : fatigue, essoufflement - Manque de globules blancs (leucopénie) : augmente le risque d'infection - Manque de plaquettes (thrombocytopénie) : augmente le risque de saignement - Trop de globules rouges (polyglobulie) : augmente le risque de thrombose veineuse - Trop de globules blancs (hyperleucocytose) : peut indiquer une maladie comme une infection ou une leucémie. - Trop de plaquettes (thrombocytose) : le sang peut coaguler de façon excessive et augmenter le risque de thrombose veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 27 : Schéma de globules rouges ⁽⁹⁾. - Figure 28 : Schéma de globules blancs ⁽⁹⁾. - Figure 29 : Schéma de plaquettes ⁽⁹⁾. <p>Ces trois schémas sont à relier aux cartes troubles du sang :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 36 : Carte anémie - Figure 37 : Carte leucopénie - Figure 38 : Carte thrombopénie - Figure 40 : Carte polyglobulie - Figure 41 : Carte thrombocytose <p>Ces cartes sont à relier aux cartes symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 33 : Carte symptôme leucopénie ⁽⁹¹⁾. - Figure 34 : Carte symptôme anémie ⁽⁹²⁾. - Figure 35 : Carte symptôme thrombopénie ⁽⁹³⁾. - Figure 39 : Carte symptôme « Les trois signes d'alerte d'une thrombose veineuse » ⁽⁹⁴⁾.

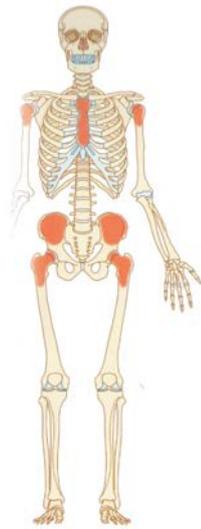


Figure 24 : La localisation de la moelle osseuse hématopoïétique ⁽⁹⁾.

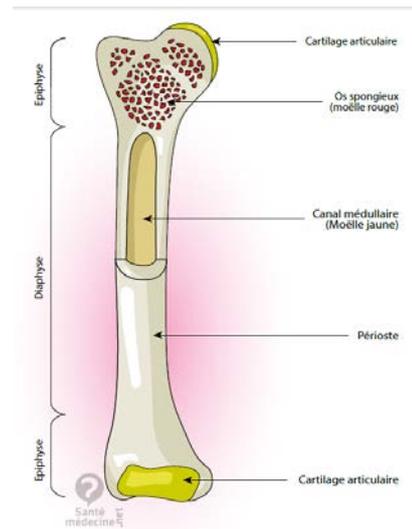


Figure 26 : Schéma d'une coupe verticale d'un os ⁽⁹⁰⁾.

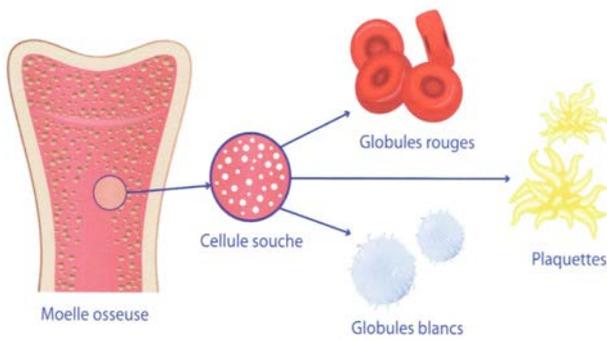


Figure 25 : Les éléments figurés du sang ⁽⁹⁾.



Figure 27 : Schéma de globules rouges ⁽⁹⁾.

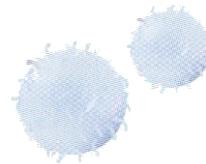


Figure 28 : Schéma de globules blancs ⁽⁹⁾.



Figure 29 : Schéma de plaquettes ⁽⁹⁾.

Transport de l'oxygène
et du CO2

Figure 30 : Carte fonction des globules rouges.

Combattre les
infections

Figure 31 : Carte fonction des globules blancs.

Arrêter les
saignements

Figure 32 : Carte fonction des plaquettes.



J'AI DE LA FIEVRE

Figure 33 : Carte symptôme leucopénie ⁽⁹¹⁾.



JE ME SENS
EPUISE

Figure 34 : Carte symptôme anémie ⁽⁹²⁾.



Figure 35 : Carte symptôme thrombopénie ⁽⁹³⁾.

Anémie
= Baisse des globules
rouges

Figure 36 : Carte anémie.

Leucopénie
= Baisse des globules
blancs

Figure 37 : Carte leucopénie.

Thrombopénie
= Baisse des plaquettes

Figure 38 : Carte thrombopénie.

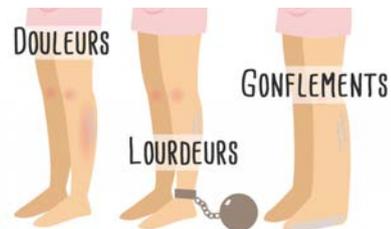


Figure 39 : Carte symptôme « Les trois signes d'alerte d'une thrombose veineuse » ⁽⁹⁴⁾.

Polyglobulie
= Trop de globules
rouges

Figure 40 : Carte polyglobulie.

Thrombocytose
= Trop de plaquettes

Figure 41 : Carte thrombocytose.

4.2. Comprendre les examens

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
Comprendre ce qu'est un myélogramme.	Pouvez-vous expliquer ce qu'est un myélogramme ?	<ul style="list-style-type: none"> - Ponction de la moelle osseuse - Prélèvement par aspiration - Observation au microscope des cellules - Compte des cellules 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 42 : Les différents sites de ponction de la moelle osseuse ⁽⁹⁵⁾. - Figure 43 : Ponction de la moelle osseuse de la crête iliaque ⁽⁹⁶⁾.
Comprendre ce qu'est une biopsie ostéomédullaire.	Pouvez-vous expliquer ce qu'est une biopsie ostéomédullaire ?	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement d'une « carotte » de moelle osseuse - Découpé en fines tranches - Observation au microscope de l'aspect des cellules - Observation du remplissage de la moelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 42 : Les différents sites de ponction de la moelle osseuse ⁽⁹⁵⁾. - Figure 44 : Biopsie ostéomédullaire ⁽⁹⁾.
Comprendre ce qu'est une anomalie chromosomique.	Pouvez-vous expliquer ce qu'est un chromosome ? et en quoi une anomalie du chromosome peut vous rendre malade ?	<ul style="list-style-type: none"> - Les chromosomes sont dans les cellules - Les chromosomes contiennent les gènes - Les gènes contiennent notre ADN - Anomalie du nombre de chromosome - Anomalie de la structure du chromosome 	<ul style="list-style-type: none"> - Figure 50 : Du corps à l'ADN ⁽⁹⁸⁾
Comprendre à quoi sert un caryotype.	Pourquoi fait-on un caryotype ?	<ul style="list-style-type: none"> - Observation au microscope - Observation du nombre et de la forme des chromosomes - Détecter les anomalies chromosomiques - Translocation - Délétion - Duplication 	<p>Figure 45 : Schéma d'une délétion chromosomique ⁽⁹⁷⁾.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 46 : Schéma d'une duplication chromosomique ⁽⁹⁷⁾. - Figure 47 : Schéma d'une inversion chromosomique ⁽⁹⁷⁾. - Figure 48 : Schéma d'une insertion chromosomique ⁽⁹⁷⁾. - Figure 49 : Schéma d'une translocation réciproque ⁽⁹⁷⁾.

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
Comprendre les autres examens qui permettent de rechercher la cause de la maladie.	Pouvez-vous à l'aide de ces images, dire quels autres examens spécifiques permettent de rechercher la cause de la maladie ?	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique (palpations, état général) - Prise de sang (Numération de la formule sanguine, biochimie) - Examen d'imagerie 	Photolangage® : <ul style="list-style-type: none"> - Figure 51 : Photo d'une palpation abdominale (foie, rate, ganglions) - Figure 52 : Photo d'une palpation du cou (ganglions) ⁽¹⁰⁰⁾ - Figure 53 : Image d'une prise de sang ⁽⁴⁷⁾. - Figure 54 : Photo d'un scanner ⁽¹⁰¹⁾. - Figure 55 : Image d'une radio du thorax ⁽¹⁰²⁾ - Figure 56 : Photo d'un hémogramme ⁽¹⁰³⁾ - Figure 57 : Photo d'une échographie ⁽¹⁰⁴⁾ - Figure 58 : Photo d'une observation au microscope ⁽¹⁰⁵⁾ - Figure 59 : Photo de frottis sanguins - Figure 60 : Photo de cellules sanguines
Comprendre pourquoi un examen doit être refait pour le suivi.	Pourquoi ces examens doivent-ils être répétés ?	<ul style="list-style-type: none"> - Suivre l'évolution de la maladie (examen clinique, hémogramme) - Suivre l'efficacité du traitement - Suivre les effets indésirables du traitement 	



Figure 42 : Les différents sites de ponction de la moelle osseuse ⁽⁹⁵⁾.

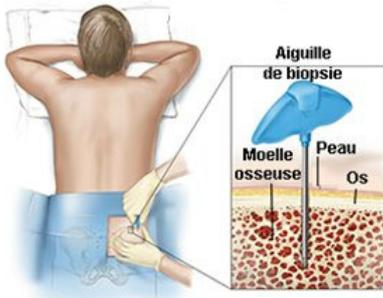


Figure 43 : Ponction de la moelle osseuse de la crête iliaque ⁽⁹⁶⁾.

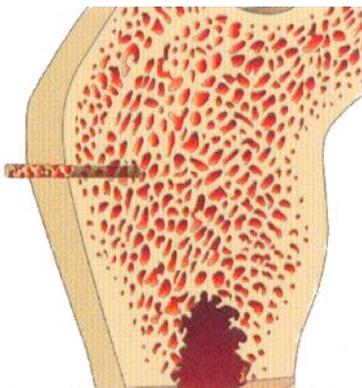


Figure 44 : Biopsie ostéoméduillaire ⁽⁹⁾.

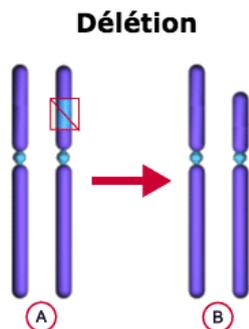


Figure 45 : Schéma d'une délétion chromosomique ⁽⁹⁷⁾.

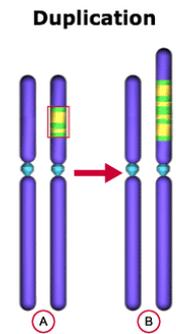


Figure 46 : Schéma d'une duplication chromosomique ⁽⁹⁷⁾.

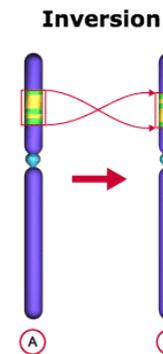


Figure 47 : Schéma d'une inversion chromosomique ⁽⁹⁷⁾.

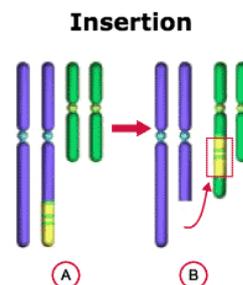


Figure 48 : Schéma d'une insertion chromosomique ⁽⁹⁷⁾.

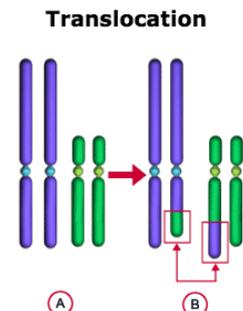


Figure 49 : Schéma d'une translocation réciproque ⁽⁹⁷⁾.

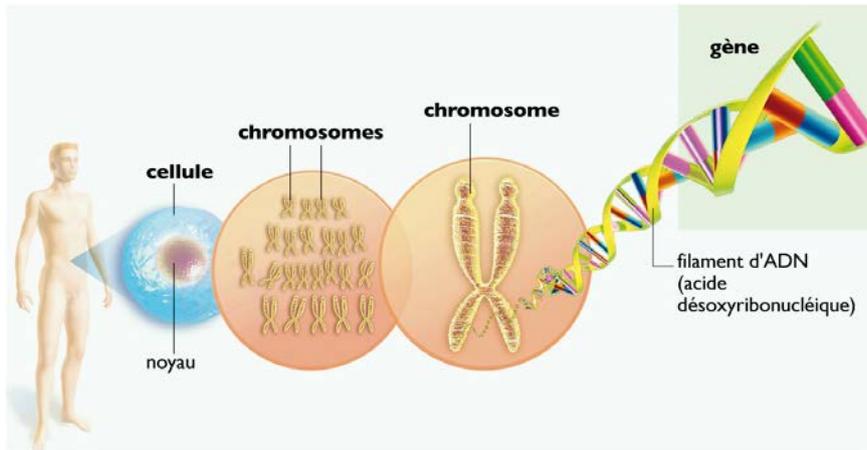


Figure 50 : Du corps à l'ADN ⁽⁹⁸⁾.



Figure 51 : Photo d'une palpation abdominale (foie, rate, ganglions) ⁽⁹⁹⁾.



Figure 52 : Photo d'une palpation du cou (ganglions) ⁽¹⁰⁰⁾.



Figure 53 : Image d'une prise de sang ⁽⁴⁷⁾.



Figure 54 : Photo d'un scanner ⁽¹⁰¹⁾.



Figure 55 : Image d'une radio du thorax ⁽¹⁰²⁾.

HEMATOLOGIE

Valeurs de référence

HEMOGRAMME (COULTER)			
LEUCOCYTES	17,5	10 ³ /mm ³ (4 à 10)	
HEMATIES	3,73	10 ⁶ /mm ³ (3,9 à 5,5)	
Hémoglobine	10,2	g/dl (12 à 15)	
Hématocrite	35,9	% (37 à 47)	
V.C.M.	96	µ3 (80 à 100)	
T.C.M.H.	29	Pg (27 à 32)	
C.C.M.H	30	g/dl (30 à 36)	
Formule sanguine			
Polynucléaires Neutrophiles	78	% (55 à 75)	13.650 /mm ³
Polynucléaires Eosinophiles	2	% (1 à 5)	350 /mm ³
Polynucléaires Basophiles	0	% (< 2)	0 /mm ³
Lymphocytes	18	% (20 à 45)	3.150 /mm ³
Monocytes	2	% (2 à 10)	350 /mm ³
Plaquettes	248	10 ³ /mm ³ (150 à 400)	

Figure 56 : Photo d'un hémogramme ⁽¹⁰³⁾.



Figure 57 : Photo d'une échographie ⁽¹⁰⁴⁾.



Figure 58 : Photo d'une observation au microscope ⁽¹⁰⁵⁾.

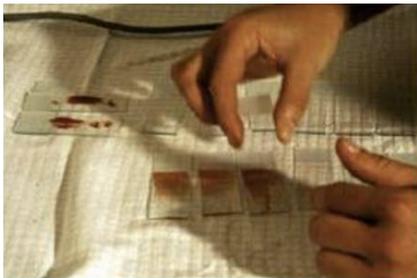


Figure 59 : Photo de frottis sanguins.

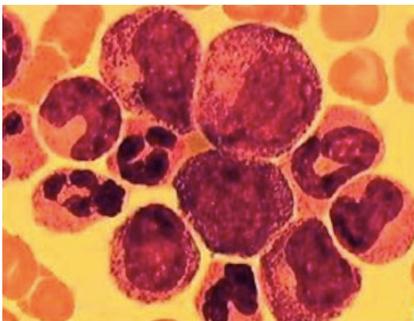


Figure 60 : Photo de cellules sanguines.

4.3. Comprendre sa maladie

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
Comprendre les anomalies à l'origine de sa maladie.	Est-ce que vous connaissez les anomalies à l'origine de votre maladie ?	<p>LMC ⁽¹⁸⁾ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chromosome Philadelphie - Stimulation de la production de la moelle osseuse - Production excessive de cellules immatures (blastes) incontrôlables - Insuffisance médullaire possible <p>LLC ⁽⁴⁹⁾ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutations successives - Stimulation de la production de la moelle osseuse - Production excessive de leucocytes anormaux - Leucocytes ne sont plus fonctionnels et incontrôlables - Insuffisance médullaire possible <p>Myélome ⁽¹⁰⁶⁾ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutations successives - Une forme de leucocytes cancéreux (des plasmocytes) se développe dans la moelle osseuse - Insuffisance médullaire possible - Immunoglobuline monoclonale 	<p>LMC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 61 : Formation du chromosome Philadelphie par une translocation ⁽⁹⁾. <p>LMC, LLC et MM :</p> <p>Présenter le « puzzle » vierge aux participants. Placer avec eux les différentes « pièces » qui correspondent à leur pathologie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 62 : Schéma « Comprendre les anomalies dans mon sang » rempli (gauche) et schéma vierge (droite) ⁽⁹⁾
Comprendre les anomalies de l'hémogramme dans son sang.	Savez-vous ce que votre maladie modifie dans votre sang ?	<p>LMC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucocytose - Anémie modérée - Présence de cellules immatures (myélémie) <p>LLC ⁽³³⁾ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytose - Anémie, thrombopénie possible <p>MM ⁽⁴²⁾ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Immunoglobuline monoclonale - Hyperviscosité du sang 	<p>Placer avec les participants les « pièces » qui représente une augmentation ou une diminution d'un élément du sang sur le puzzle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 62 : Schéma « Comprendre les anomalies dans mon sang » rempli (gauche) et schéma vierge (droite) ⁽⁹⁾

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
Comprendre les examens réalisés pour le diagnostic.	Savez-vous quels examens ont été réalisés pour le diagnostic de votre maladie et pourquoi ?	<p>LMC ^(33, 75) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique : ganglion, rate, foie - Prise de sang : leucocytose, myélémie - Ponction de la moelle osseuse → myélogramme : montre les cellules cancéreuses - Ponction de la moelle osseuse → caryotype : montre le chromosome Philadelphie - BOM : montre l'augmentation de la production de la moelle osseuse <p>LLC ^(49, 107) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique : ganglion, rate, foie - Prise de sang : lymphocytose, observation de l'aspect des lymphocytes - Immunophénotypage des lymphocytes sanguins : confirmer la nature des lymphocytes - Une analyse des protéines (par électrophorèse) dans le sang : diminution d'immunoglobuline ou présence de protéines anormales - Recherche mutation : del(17p) et del(11q) <p>MM ^(33, 42) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique : ganglion, os, rate - Prise de sang : constater une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie - Une analyse des protéines (par électrophorèse) dans le sang et/ou dans les urines : immunoglobuline monoclonale 	<p>Metaplan® autour de la question posée.</p> <p>Compléter les réponses des patients avec les images vues précédemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 43 : Ponction de la moelle osseuse de la crête iliaque ⁽⁹⁶⁾. - Figure 44 : Biopsie ostéomédullaire ⁽⁹⁾. - Figure 51 : Photo d'une palpation abdominale (foie, rate, ganglions) - Figure 52 : Photo d'une palpation du cou (ganglions) ⁽¹⁰⁰⁾ - Figure 53 : Image d'une prise de sang ⁽⁴⁷⁾. - Figure 54 : Photo d'un scanner ⁽¹⁰¹⁾. - Figure 55 : Image d'une radio du thorax ⁽¹⁰²⁾ - Figure 56 : Photo d'un hémogramme ⁽¹⁰³⁾ - Figure 57 : Photo d'une échographie ⁽¹⁰⁴⁾ - Figure 58 : Photo d'une observation au microscope ⁽¹⁰⁵⁾ - Figure 59 : Photo de frottis sanguins - Figure 60 : Photo de cellules sanguines

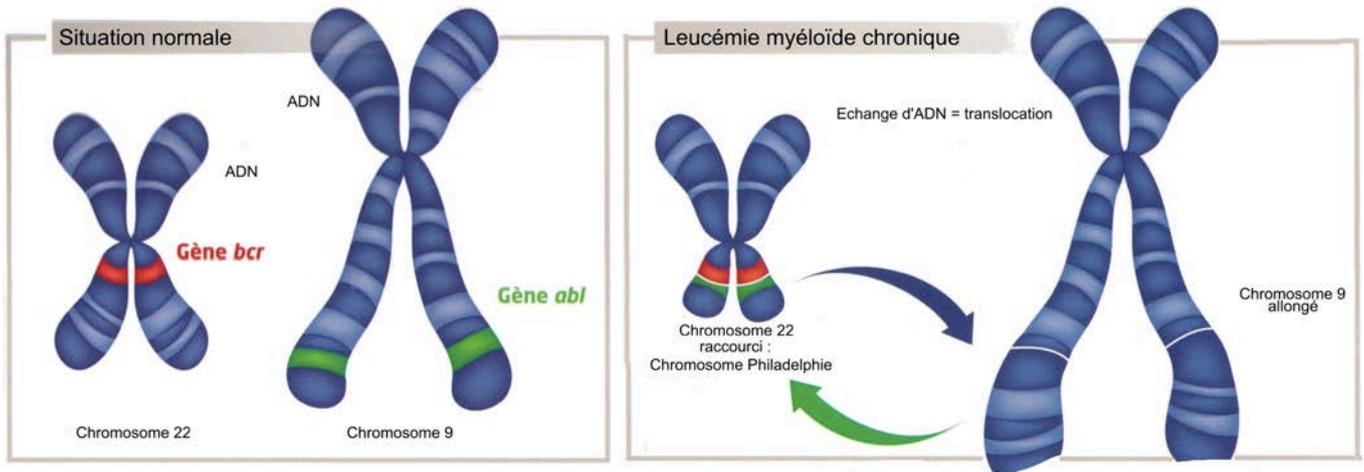


Figure 61 : Formation du chromosome Philadelphie par une translocation ⁽⁹⁾.

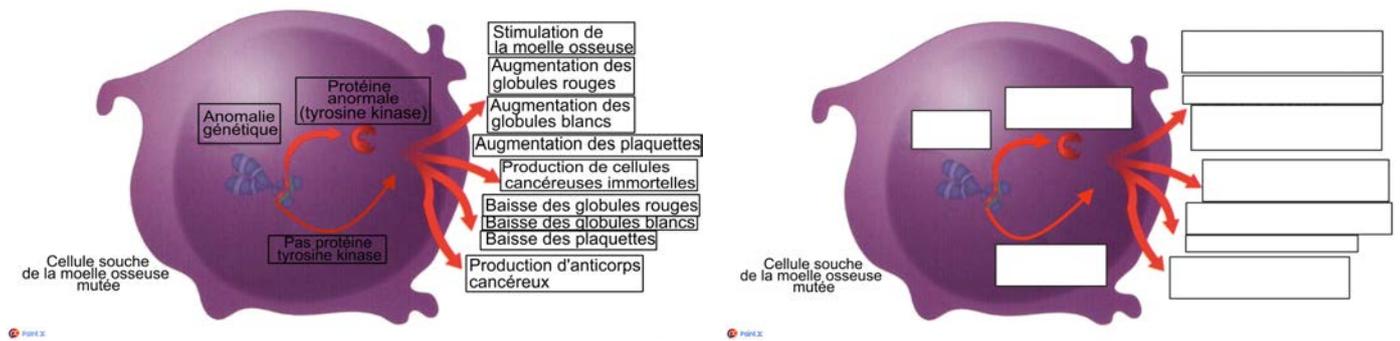
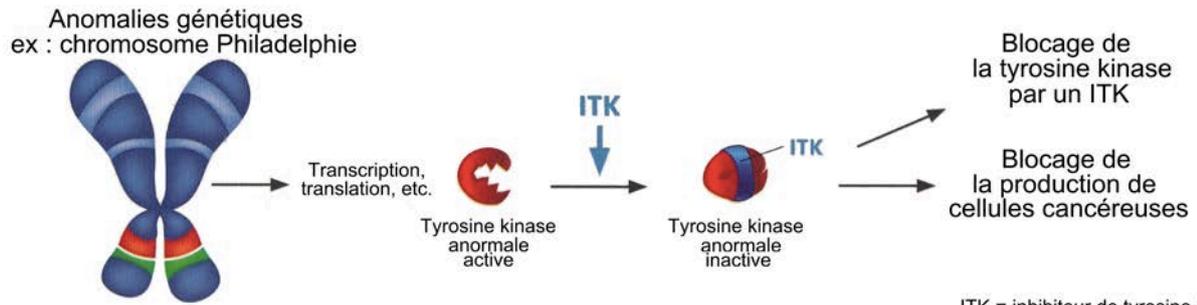


Figure 62 : Schéma « Comprendre les anomalies dans mon sang » rempli (gauche) et schéma vierge (droite) ⁽⁹⁾.

4.4. Comprendre son traitement

Objectifs pédagogiques	Questions du professionnel de santé	Réponses (mots-clés)	Outils à disposition
Savoir comment son médicament fonctionne.	Pouvez-vous me citer votre médicament et dire comment il fonctionne ?	<ul style="list-style-type: none"> - Comprendre la différence entre les antinéoplasiques dits classiques (cytotoxiques et immunosuppresseurs) et les thérapies ciblées (inhibiteur de protéine kinase). 	<p>Demander à chaque patient son traitement. Sur un tableau noter les molécules et les classer par pathologie et par type de traitement (classique ou ciblé).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 63 : Schéma du mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase ⁽⁹⁾. - Figure 64 : Schéma du mode d'action d'un médicament cytotoxique ⁽¹⁰⁸⁾.
Connaître les modalités de prise de son médicament.	Pouvez-vous me dire comment vous prenez votre médicament ?	<ul style="list-style-type: none"> - Prendre son médicament au bon moment de la journée. - Le traitement s'adapte à la vie du patient et pas le contraire. - La prise du médicament par rapport à la nourriture. 	<p><u>Mise en situation :</u> Répartir les patients en groupe de 3-4 personnes. Distribuer 2 cartes situations par groupe. L'animateur dessine sur un tableau une colonne « Situation » et une colonne « Attitude à adopter ». Remplir les colonnes avec les patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 65 : Cartes situations « La prise de mon médicament » ⁽⁸⁾
Connaître les interactions médicamenteuses.	Quelles sont les précautions à prendre avec votre traitement et les autres médicaments ?	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas s'automédiquer. - Inhibiteurs et inducteurs enzymatiques. - Les plantes sont sources d'interactions médicamenteuses. - Informer les professionnels de santé de son traitement. - Ouvrir un dossier pharmaceutique. 	<p><u>Mise en situation :</u> Répartir les patients en groupe de 3-4 personnes. Distribuer 2 cartes situations par groupe. L'animateur dessine sur un tableau une colonne « Situation » et une colonne « Attitude à adopter ». Remplir les colonnes avec les patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Figure 66 : Cartes situations « Les interactions avec mon traitement »
Connaître les effets indésirables attendus (en dehors de ceux traités dans l'atelier « Effets indésirables : que peut-il se produire ? »). Savoir adopter la bonne attitude face à un effet indésirable.	Connaissez-vous des effets indésirables qui sont spécifiques à votre médicament ? Comment réagiriez-vous ?	<ul style="list-style-type: none"> - Comprendre la relation entre grade et fréquence. - Adopter les bons gestes - Communiquer avec ses professionnels de santé. 	<p>Métablan® autour de la question posée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tableau VII : Tableau synthétique des effets indésirables spécifiques de l'imatinib ^(53, 109), du nilotinib ^(53, 110), de dasatinib ^(53, 111), du ponatinib ^(53, 112) et du bosutinib ⁽⁵³⁾.



ITK = inhibiteur de tyrosine kinase

Figure 63 : Schéma du mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase ⁽⁹⁾.

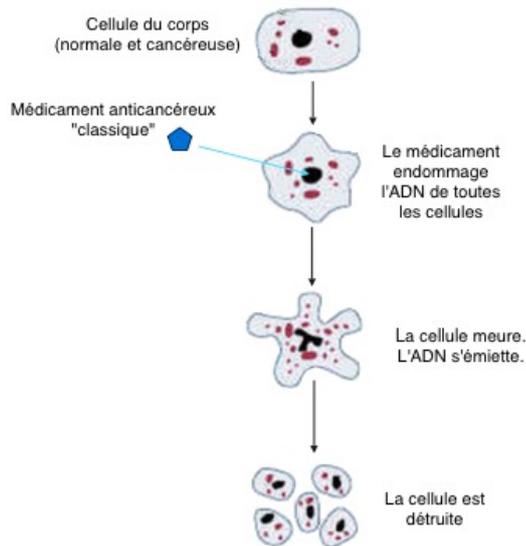


Figure 64 : Schéma du mode d'action d'un médicament cytotoxique ⁽¹⁰⁸⁾.

	<p>Karim a des fois du mal à savoir s'il a pris ou non ses médicaments.</p> <p>Dans le doute, il préfère les reprendre.</p> <p>Après tout, c'est mieux de prendre plus de médicaments que pas assez.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>		<p>Stan prend ses médicaments depuis maintenant 3 mois.</p> <p>Il ne ressent pas d'effets indésirables mais est très gêné lorsqu'il doit prendre son traitement devant d'autres personnes. Il préfère même ne pas prendre son traitement plutôt que de les prendre devant sa famille, ses amis ou ses collègues de travail.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
	<p>Tony est très occupé par son activité professionnelle et est rarement chez lui.</p> <p>Il doit prendre son traitement à 8h et 20h. A 11h, il s'aperçoit qu'il a oublié la prise du matin.</p> <p>Il décide de ne pas prendre les médicaments du matin et de ne prendre que ceux du soir à 20h.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>		<p>Lorsque Camille vient chercher son traitement, la pharmacie ne détient pas en stock la totalité des médicaments.</p> <p>Tant pis, se dit-elle en récupérant les médicaments déjà disponibles, il vaut mieux commencer le plus rapidement possible son traitement.</p> <p>5 jours plus tard, le pharmacien l'appelle. Il s'étonne que Camille ne soit pas venue chercher le reste de ses médicaments.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
	<p>Manu rencontre en sortant du travail des amis qu'il n'a pas vu depuis longtemps.</p> <p>Rapidement un dîner improvisé s'organise.</p> <p>Mais Manu hésite à se joindre à eux car il n'a pas son traitement sur lui.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>		<p>Ali prend ses médicaments le soir à 20h.</p> <p>A 10 h, alors qu'il veut préparer son pilulier, il s'aperçoit qu'il n'a plus de comprimés.</p> <p>Il appelle donc son pharmacien d'officine pour commander son traitement. Ce dernier lui répond qu'il ne le recevra que le lendemain matin vers 9h.</p> <p>« Tant pis, se dit-il, mon traitement attendra bien une journée. »</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
	<p>Marina prend habituellement ses médicaments à 20h, il est minuit quand elle s'aperçoit qu'elle a oublié de prendre ses médicaments.</p> <p>Elle décide de les reprendre. Elle se dit que demain elle devra les prendre à 23h00 et décaler d'une heure tous les jours l'heure de prise jusqu'à revenir à l'heure habituelle.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>		<p>Tom part en week-end chez ces amis en Normandie.</p> <p>Il s'aperçoit qu'il a oublié ses médicaments, une fois arrivé chez eux.</p> <p>Son ordonnance est bien sûr placée avec les médicaments. Décidé à profiter de son week-end, il se dit que son traitement attendra son retour.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>

Figure 65 : Cartes situations « La prise de mon médicament »⁽⁸⁾.

	<p>Marc se soigne régulièrement avec des plantes. Une amie lui a conseillé d'essayer les tisanes de millepertuis pour garder le moral.</p> <p>Marc en achète dès le lendemain dans son magasin bio pour essayer.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
---	---

	<p>Depuis quelques jours Romain se plaint d'aigreurs d'estomac. Il décide de prendre un Rennie® et un Gaviscon®.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
--	---

	<p>Félix s'est rendu au médecin de garde pendant la nuit car il souffre d'une bronchite. Le médecin lui prescrit plusieurs médicaments dont un antibiotique.</p> <p>Félix se rend compte qu'il a oublié de prévenir le médecin et le pharmacien de garde qu'il prend un médicament pour son cancer. Il prend son antibiotique le soir même en attendant d'appeler sa pharmacie le lendemain.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
---	---

	<p>Pierre se sent ballonné et à des gaz. Il décide de demander du charbon à son pharmacien.</p> <p>Ce dernier lui déconseille et l'oriente vers un autre produit.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
--	--

	<p>Juliette hésite à consommer certains aliments ou boissons avec son traitement. Elle a pour habitude de prendre tous les matins un verre de jus de pamplemousse et il ne boit jamais d'alcool au moment de prendre son médicament.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
--	---

	<p>Jules se plaint de diarrhée depuis hier soir. Ce matin il prend un Smecta® au petit déjeuner.</p> <p>Il se trouve que Jules prend également son traitement pendant le petit déjeuner.</p> <p>Qu'en pensez-vous ?</p>
---	---

Figure 66 : Cartes situations « Les interactions avec mon traitement ».

Tableau VII : Tableau synthétique des effets indésirables spécifiques de l'imatinib^(53, 109), du nilotinib^(53, 110), de dasatinib^(53, 111), du ponatinib^(53, 112) et du bosutinib⁽⁵³⁾.

Toxicité	Fréquence	Conseils – Mesures hygiéno-diététiques
<u>Hématologique</u> Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie	Très fréquent	Surveillance NFS régulière. MHD pour limiter le risque d'infections.
<u>Neurologique</u> Céphalée, syndrome confusionnel, paresthésie, dépression, insomnie, vertige, altération du goût, troubles visuels, acouphènes	Très fréquent à peu fréquent	Céphalées : prescription d'antalgiques possible. Altération du goût : alimentation tiède ou froide, ustensile de cuisine métallique à éviter.
<u>Musculo-squelettique</u> Myalgie, arthralgie, douleur osseuse, faiblesse musculaire	Très fréquent à fréquent	Activité physique adaptée et régulière à encourager. Hydratation abondante. Supplémentation possible en magnésium et oligoéléments.
<u>Œdème</u> Superficiel : membre inférieur, face, lèvres, Sévère : épanchement pleural ou péricardique, ascite, OAP, œdème cérébral	Très fréquent à rare	Surveiller prise de poids. Porter des vêtements non serrés.
<u>Cardio-vasculaire</u> Insuffisance cardiaque, arythmie HTA, AVC, thrombose, etc. Allongement du QT, hémorragie	Fréquent à peu fréquent (PON, BOS, DAS, NIL) Peu fréquent à rare (IMA)	Surveillance clinique et prise de tension. Consultation médicale immédiate en cas de signes ou de symptômes d'évènements cardiovasculaires.
<u>Pulmonaire</u> Pneumopathies interstitielles, fibrose Dyspnée, toux, hypertension pulmonaire	Très fréquent à peu fréquent	Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes.
<u>Anomalie du bilan biologique</u> Anomalie du bilan hépatique, lipidique, pancréatique et rénal	Très fréquent à fréquent	Surveillance par prise de sang.

Légende : NFS = numération formule sanguine, MHD = mesure hygiéno-diététique, OAP = œdème aigue du poumon, HTA = hypertension artérielle, AVC = accident vasculaire cérébral, PON = ponatinib, BOS = bosutinib, DAS = dasatinib, NIL = nilotinib, IMA = imatinib.

5. Développement de supports pour l'évaluation de l'atelier

5.1. Evaluation par les patients

Les questionnaires d'évaluation « patient » présentés ci-dessous s'adressent aux patients ayant participé à la séance « Comprendre ma maladie et mon traitement ». Le guide méthodologique de la HAS ⁽⁴⁾ et le guide d'entretien utilisé dans la thèse de Mme Farneti ⁽¹¹³⁾ ont servi de base à leur élaboration. Le premier volet est un questionnaire personnel et anonyme qui permet de recueillir le degré de satisfaction des participants sur l'organisation et le déroulement de la séance. Il est récupéré en fin de séance. Le second volet est un questionnaire nominatif pour évaluer l'atteinte des objectifs pédagogiques. Ce questionnaire d'auto-évaluation est récupéré à la fin du programme.

Volet 1 - Synthèse de la séance « Comprendre ma maladie et mon traitement »

Ce document à remplir par vos soins va permettre de réaliser une évaluation de l'atelier auquel vous avez participé. Il ne s'agit pas d'un contrôle de connaissances. Cette évaluation va permettre à l'équipe d'améliorer la séance. Ce document est anonyme pour que vous puissiez vous exprimer le plus librement possible.

Date de la séance :

Comment évaluez-vous :				Commentaires
	Insatisfaisant	Acceptable	Satisfaisant	
La clarté des explications données				
Les outils pédagogiques utilisés				
L'accès aux locaux				
La qualité des échanges au sein du groupe				
Points forts de la séance/Éléments à conserver		Points faibles de la séance/Ce qu'il faut changer		

Page 1 sur 3

Volet 2 - Synthèse de la séance « Comprendre ma maladie et mon traitement »

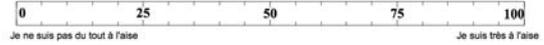
Nom :

Évaluation réalisée le :

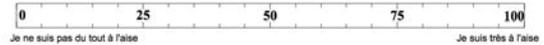
Ce document à remplir par vos soins va permettre de réaliser une auto-évaluation pour l'atelier auquel vous avez participé. Le questionnaire comprend des questions de rédactions et des questions « Vrai ou Faux ». Il n'est pas anonyme pour qu'à la fin du programme nous puissions déterminer si vous avez atteint vos objectifs pédagogiques.

Pour vous permettre de dire à quel point vous vous sentez à l'aise avec les questions posées, vous pouvez vous exprimer sous forme de pourcentage (situez-vous sur l'échelle).

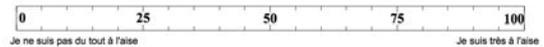
1. Comment expliqueriez-vous votre maladie à votre entourage ?



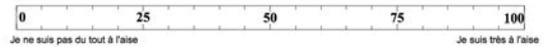
2. Ma moelle osseuse fonctionne normalement. Vrai Faux



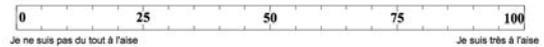
3. Les cellules cancéreuses sont présentes uniquement dans le sang. Vrai Faux



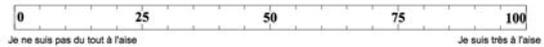
4. Pouvez-vous nous dire à quoi sert l'examen du myélogramme que vous devez faire dans votre suivi médical ?



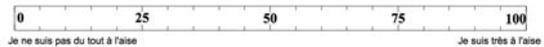
5. Des examens sanguins et un prélèvement de moelle osseuse sont nécessaires pour établir le diagnostic. Vrai Faux



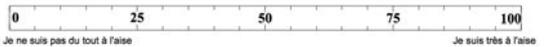
6. Une anesthésie générale est nécessaire pour une ponction de moelle osseuse. Vrai Faux



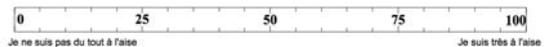
7. Différents examens sont nécessaires pour vérifier l'efficacité du traitement. Vrai Faux



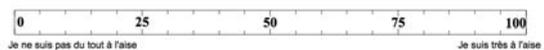
8. Pouvez-vous expliquer comment agit votre traitement sur les cellules cancéreuses ?



9. Oublier de prendre son médicament pendant quelques jours n'est pas important. Vrai Faux



10. Je peux prendre les médicaments et les plantes que je connais sans demander un avis du médecin ou du pharmacien. Vrai Faux



5.2. Evaluation par les professionnels de santé

Le questionnaire d'évaluation « professionnel de santé » présenté ci-dessous s'adresse aux professionnels de santé ayant participé à la séance « Comprendre ma maladie et mon traitement ». Le guide d'entretien utilisé dans la thèse de Mme Farneti ⁽¹¹³⁾ a servi de référence.

Evaluation de l'atelier « Comprendre ma maladie et mon traitement » par les professionnels de santé

Evaluation réalisée le :

Ce document à remplir par vos soins va permettre de dégager des pistes d'amélioration pour l'atelier que vous avez animé. Il ne s'agit pas d'une évaluation des compétences.

Ce document est anonyme pour que vous puissiez vous exprimer le plus librement possible.

1. Rappels

Les objectifs pédagogiques de l'atelier sont :

- Le patient doit être capable de comprendre et d'expliquer sa maladie.
- Le patient doit être capable de comprendre dans quels buts sont prescrit ses examens.
- Le patient doit être capable d'associer un traitement à sa pathologie

Les outils et techniques pédagogiques proposés :

- Planches pédagogiques.
- Relier différentes cartes entre elles selon un thème.
- Photolangage®.
- Un schéma vierge à remplir.
- Métaplan®.

2. Questionnaire

1. Comment avez-vous vécu cette séance ?
2. Les objectifs de la séance ont-ils été atteints ? Ces objectifs vont paraissent-ils adaptés aux besoins des patients ?
3. Qu'avez-vous pensé des outils utilisés lors de cette séance ? Vous ont-ils semblé adaptés pour répondre aux objectifs de la séance ? Aimerez-vous utiliser d'autres outils ?
4. Quels sont les éléments qu'il faut conserver ? Ce qu'il faut changer ?

3. Vos suggestions

- Que pensez-vous de l'organisation générale de la séance, avez-vous des remarques à faire sur les conditions d'accueil ? La taille du groupe ? Est-ce que vous avez éprouvé des difficultés à libérer du temps pour participer à la séance ?
 - Que pensez-vous de l'animation en groupe ? (cela vous a-t-il gêné pour aborder certains thèmes ?)
 - Quels sont pour vous les points forts de la séance ?
 - Quels changements pourraient améliorer la séance ?
 - Avez-vous le sentiment de pouvoir répondre aux besoins de chaque malade ?
- Oui, tout à fait Plutôt oui Non, pas suffisamment Non, pas du tout
- Si non, de quoi auriez-vous besoin ?

Nous vous remercions pour votre participation.

5.3. Guide d'entretien pour le diagnostic éducatif

L'utilisation d'outils doit permettre de faciliter le recueil d'informations et d'affiner le diagnostic éducatif. Le guide d'entretien proposé ci-dessous aide le professionnel à structurer son entrevue avec le patient. Ce document a été réalisé en se basant sur le guide méthodologique de la HAS ⁽⁴⁾, un guide d'entretien synthétisé par l'Association des Diététiciens de Langue Française (ADLF) ⁽¹¹⁴⁾ et un document de synthèse validé par l'ADLF puis repris par la HAS ⁽¹¹⁵⁾. L'outil pédagogique COMETE ⁽¹⁰⁾ propose une liste de questions pour aider à la construction du diagnostic éducatif. Le guide d'entretien est une liste non exhaustive de questions pour aider l'équipe d'ETP à identifier les forces et les faiblesses du patient. Son utilisation n'est en aucun cas obligatoire, et les questions ne sont pas soumises à un ordre particulier. Avant de commencer cet entretien, le professionnel de santé explique le déroulement de la séance et présente les objectifs au patient.

Guide d'entretien pour l'élaboration d'un diagnostic éducatif

1. Identification du patient

Nom et prénom :	Adresse :	Date :
Date de naissance :	N° téléphone :	Nom du soignant :
Service :	E-mail :	
Numéro de dossier :		

2. Dimension biomédicale : Qu'est-ce qu'il (elle) a ?

- Pathologie :
- Date de découverte :
- Traitement et date de mise en route :
- Comorbidité(s) :
- Traitement(s) des comorbidités :
- Adhésion à ces traitements :
- Marqueurs biologiques pertinents pour suivre l'évolution de la maladie :

3. Dimension socioprofessionnelle : Qu'est-ce qu'il (elle) fait ?

- Quel est votre profession/activité :
- Quels sont vos loisirs :
- Description de l'environnement familial et social :
- Evaluation de l'hygiène de vie :
- Est-ce que votre maladie vous heurte à des difficultés concernant ces sujets ?
- Autres :

4. Dimension cognitive : Qu'est-ce qu'il (elle) sait ?

Dégager ce que le patient sait de sa maladie, ce qu'il croit, ce qu'il perçoit, son niveau d'acceptation de la maladie (déli, révolte, dépression, marchandage, acceptation active ou passive).

- Avez-vous suivi un enseignement ou des consultations à propos de votre maladie ou de votre traitement ?
- Avez-vous cherché à vous informer par vous-même ?
- Que savez-vous sur le mécanisme de la maladie ?
- Connaissez-vous les critères de gravités qui doivent vous pousser à contacter un médecin ? Qui contactez-vous ?
- Que savez-vous sur le rôle de vos médicaments ?
- Rencontrez-vous des difficultés à prendre votre traitement ?
- Dans votre famille ou votre entourage une personne a-t-elle la même maladie que vous ?
- Comment représentez-vous votre maladie et votre traitement ? (croyance, représentation, conséquence pour le patient et son entourage)

5. Dimension psychoaffective : Qui est-il (elle) ?

Dégager les motivations et les ressources du patient pour déterminer ce qu'il pourra faire. Récupérer la réceptivité du patient à la démarche éducative.

- Stade dans le processus d'acceptation de la maladie :
- Depuis le début de votre maladie, avez-vous maintenu vos sorties (restaurant, loisirs, associations...) ? Votre traitement est-il une contrainte ?
- Votre maladie ou votre traitement sont-ils à l'origine d'une situation de stress ?
- Pensez-vous être soutenu par vos proches ? (évaluer la capacité de communication avec l'entourage)
- Evaluer la capacité de communication avec l'entourage médical.

Tableau 1 : Echelle de différenciation d'Osgood

Le patient doit positionner son opinion, son attitude.

6	5	4	3	2	1	
Actif						Passif
Autonome						Dépendant
Calme						Agressif
Serein						Inquiet
Social						Isolé
Curieux						Désintéressé

6. Attentes – Projet : Que veut-il (elle) ?

Déterminer avec le patient comment améliorer ses conditions de vie

- Quels sont vos besoins immédiats ?
- Quels sont vos projets à court, moyen et long terme ?
- Quelles sont les solutions à mettre en place pour améliorer votre santé ?
- Est-ce qu'il y a des éléments que vous aimeriez connaître ou apprendre pour mieux prendre en charge votre santé ?

7. Synthèse

Déterminer les objectifs éducatifs avec le patient. Etablir un contrat d'éducation.

Date Nom Signature

5.4. Un carnet de suivi

Dans le cadre du projet FACE, l'équipe d'ETP a élaboré un carnet de liaison. Le carnet de suivi ci-dessous est un exemple d'outil qui peut être utilisé au cours d'un programme. Ce document a été réalisé en se basant sur plusieurs références : le carnet de suivi du guide « Comprendre le myélome multiple » de l'INCa ⁽⁴²⁾, la brochure « Alimentation et cancer - Comment s'alimenter pendant les traitements ? » de la Ligue contre le cancer ⁽¹¹⁶⁾, la thèse en pharmacie de Mme Robin, « Constitution d'un fond pédagogique (pédagothèque) pour l'éducation thérapeutique du patient au centre hospitalier universitaire de Grenoble » ⁽⁸⁸⁾, la thèse en pharmacie de Mme Arnoux, « Conception d'ateliers pédagogiques transversaux d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) sur le thème du médicament » ⁽⁸⁾ et le carnet de suivi pour chimiothérapie orale de l'OMÉDIT ⁽¹¹⁷⁾. Les rubriques présentes dans le carnet de suivi sont :

- Vos contacts : nom et téléphone des différents professionnels intervenant auprès du patient.
- Informations générales : une liste avec des informations générales de précaution d'emploi.
- Documents administratifs à apporter lors de vos rendez-vous : une liste des principaux documents à apporter à ses rendez-vous médicaux et à la pharmacie.
- Principaux effets indésirables : une liste des effets indésirables survenant le plus fréquemment et la conduite à tenir s'ils apparaissent : diarrhée, nausée et vomissement, constipation, irritation et ulcération de la bouche, éruption cutanée, le syndrome main pied, la fièvre, la chute des cheveux.
- Un plan de prise : il permet au patient de visualiser à quels moments de la journée doivent être pris ses différents traitements : habituels et de chimiothérapie. Ce plan est à remplir avec le médecin ou le pharmacien.
- Suivi des effets indésirables : si le patient est sujet à des effets indésirables il peut les noter dans cette partie du carnet. La date, la description des symptômes, le moment de la prise et la dose de médicament pris permettront d'analyser et de tracer ces événements.
- Calendrier des consultations : cette dernière partie trace les rendez-vous médicaux du patient. Patient et professionnels de santé peuvent noter les dates des rendez-vous et le renouvellement des ordonnances à la pharmacie.
- Mes questions, notes ou remarques : un espace libre est proposé au patient pour prendre d'éventuelles notes.

Carnet de suivi

de votre traitement par voie orale

Ce carnet est à apporter lors de toute consultation médicale relative à votre médicament et lors du renouvellement de l'ordonnance à votre pharmacie.

Table des matières

Mes contacts.....	3
Informations générales.....	4
Documents administratifs à apporter lors de vos rendez-vous.....	5
Principaux effets indésirables.....	6
Diarrhée.....	6
Nausée et vomissement.....	6
Constipation.....	7
Chute des cheveux.....	8
Lésions de la bouche.....	8
Eruption cutanée.....	8
Syndrome main-pied.....	9
Fièvre.....	9
Fatigue.....	9
Perte d'appétit.....	9
PLAN DE PRISE.....	11
Suivi des effets indésirables.....	12
Calendrier des consultations.....	13
Mes questions, notes ou remarques.....	15

Tampons

Mes contacts

Médecin oncologue :
Téléphone :

Médecin traitant :
Téléphone :

Pharmacien d'officine :
Téléphone :

Infirmier(e) :
Téléphone :

Autres :
Téléphone :

Autres :
Téléphone :

Informations générales

	Ne pas laisser son traitement à la portée des enfants.
	Se laver les mains avant et après chaque manipulation.
	Ne pas jeter les traitements inutilisés ou les emballages à la poubelle. Les rapporter à la pharmacie.
	Ne pas prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par le médecin. En cas d'oubli, ne jamais doubler la prise suivante et ne pas augmenter le nombre de prise. Si par erreur vous avez pris plus de comprimés que votre dose habituelle, contacter rapidement votre médecin.

Documents administratifs à apporter lors de vos rendez-vous

Lors de vos différents rendez-vous médicaux et passages à la pharmacie, certains documents sont nécessaires à votre prise en charge. Afin d'y penser plus facilement, nous vous proposons des listes type des documents les plus souvent demandés. N'hésitez pas à les compléter.

A L'HOPITAL : - Convocation - Justificatif d'identité - Carte vitale - Attestation de mutuelle - Résultats d'analyses - Carnet de suivi - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____	CHEZ VOTRE MEDECIN TRAITANT : - Carte vitale - Documents transmis par l'hôpital à son intention - Résultats d'analyses - Carnet de suivi - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____
A LA PHARMACIE : - Prescriptions médicales - Carte vitale - Attestation de mutuelle - Carnet de suivi - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____	AU LABORATOIRE D'ANALYSES MEDICALES : - Prescription médicale - Carte vitale - Attestation de mutuelle - Carnet de suivi - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____

Page 5 sur 15

Principaux effets indésirables

Comme la plupart des traitements, votre chimiothérapie peut s'accompagner d'effets indésirables. Les effets indésirables varient selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes. Certains effets peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques. La présence ou l'absence d'effets indésirables n'est pas liée à l'efficacité du traitement administré. Ne ressentir aucun effet indésirable ne signifie pas que le traitement est inefficace.

Ci dessous, une liste des effets les plus fréquents ainsi que la conduite à tenir s'ils apparaissent :

Diarrhée

A faire	A éviter
Boire au moins 2 litres de boisson par jour (eau, thé, tisanes, cola, bouillons, boissons gazeuses) et privilégier les féculents (riz, pâtes, pommes de terre, etc.), les carottes, les bananes et les biscottes.	Le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.

Nausée et vomissement

A faire	A éviter
Manger lentement et faire plusieurs petits repas légers. Boire lentement entre les repas des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante (éviter les boissons trop froides ou chaudes). Prendre les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Lorsque des vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et d'attendre 1 à 2 heures avant de manger. Si les vomissements persistent, prévenir votre médecin.	Supprimer le café au lait, et les préparations riches en lait, et les remplacer par un thé ou un café léger. Les aliments gras, frits, épicés et acides (agrumes, vinaigrette, etc.).

Page 6 sur 15

Constipation

Si possible, faire une activité physique régulière. Privilégier les aliments riches en fibres (compote de pruneaux, fruits et légumes frais, pain complet et céréales). Boire au moins 2 litres d'eau par jour.

Chute des cheveux

Elle est souvent progressive et généralement temporaire. Elle commence en général deux à trois semaines après le début du traitement. Les cheveux commencent à repousser environ six à huit semaines après la fin du traitement. Les cils, les sourcils et les poils pubiens peuvent également tomber provisoirement. La couleur et la texture des cheveux peuvent être modifiées.

A faire	A éviter
Se sécher les cheveux en les tamponnant avec une serviette au lieu de les frotter. Utiliser une brosse douce ou un peigne à larges dents pour se coiffer. Penser aux perruques, foulards, turbans ou chapeaux de toile.	Lisseur et sèche-cheveux. Coloration et autres produits chimiques. Eviter d'exposer au soleil une chevelure qui se raréfie.

Lésions de la bouche

A faire	A éviter
Privilégier une alimentation liquide et froide. Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets. Utiliser une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol). Après les repas, réaliser des bains de bouche prescrits par le médecin.	Eviter de manger des noix, gruyère, ananas, moutarde, épice, vinaigrette, citron. Les bains de bouche à base d'alcool. Le tabac et l'alcool.

Eruption cutanée

A faire	A éviter
Appliquer régulièrement et généreusement un agent hydratant sur la peau (après la toilette avec un pain surgras). Porter des vêtements amples et des chaussures souples. Utiliser une crème de jour ou un maquillage sans parfum, hypoallergénique et spécial peau sensible.	Eviter de vous exposer au soleil, et dans tous les cas utilisez une protection solaire écran total.

Page 7 sur 15

Page 8 sur 15

6. La coordination et la communication

6.1. En interne

6.1.1. Un mailing et des réunions de coordination

Le mailing permet la diffusion d'un message ou d'une information à tous les membres de l'équipe à la fois. Il est notamment utilisé pour convier l'équipe aux réunions de coordination. Ces réunions en présentielles permettent de débattre sur l'avancée du projet, d'organiser les séances, de commenter les évaluations effectuées, etc.

6.1.2. Le dossier d'éducation thérapeutique informatique partagé

Ce dossier centralise sur un support informatique l'ensemble des documents relatifs à l'ETP concernant le patient : formulaire de consentement, diagnostic éducatif, courriers d'information à destination du médecin traitant, etc. Ce dossier est nécessaire à la traçabilité, à la planification des activités d'ETP et à la coordination entre les intervenants du programme. Il peut être consulté par le patient s'il le désire. L'accord pour le recueil de données est pris lors de la signature du formulaire de consentement. L'outil utilisé à l'hôpital de Mercy est le logiciel médical DxCare®.

6.2. En externe

6.2.1. Des courriers types

Les médecins traitants et spécialistes seront informés par un courrier de diagnostic éducatif et un courrier de bilan de fin de prise en charge. Une mise à jour devrait à l'avenir permettre d'éditer et d'envoyer des courriers aux professionnels libéraux à partir de DxCare®.

6.2.2. Une plateforme web de communication

L'utilisation d'une plateforme web permet de mettre en place un dispositif pour communiquer et collaborer entre professionnels de santé. Les systèmes d'information de santé (SIS) doivent apporter une réponse adaptée aux besoins des professionnels, des établissements de santé et du système de santé, au nom de la qualité de la prise en charge des patients. La solution technique doit pouvoir être simple et rapide à déployer auprès des utilisateurs sans requérir de matériel spécifique, elle doit être sécurisée et permettre un usage coopératif. Ci-dessous, une présentation de plusieurs outils existant ou en développement qui pourraient trouver une application dans le cadre d'une ETP.

Roche Pharma France et la société Advanced Schema ont développé « Connexin ». Ce service en ligne gratuit et sécurisé, est une plateforme web de communication entre professionnels de santé. Elle a été développée pour faciliter la coordination ville-hôpital entre professionnels de santé (médecin, pharmacien et IDE). Avec l'accord du patient, le professionnel peut déposer des informations autour de trois thèmes : la tolérance du traitement, les interactions médicamenteuses et l'observance (évaluée avec l'échelle de Girerd).

Ces informations, partagées par l'ensemble des professionnels de santé identifiés dans le parcours de soins du patient, permettent le déclenchement de notifications simples par mail ou SMS auprès de chaque professionnel de santé rattaché à ce patient. Sont collectés les informations administratives suivantes : nom, prénom, date de naissance et sexe du patient. Les professionnels peuvent ajouter au fur et à mesure les principaux traitements du patient et déclencher un commentaire autour des trois thèmes cités ci-dessus.

Le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) de l'Aube et du Sézannais développe un portail sécurisé ville-hôpital. Baptisé « MyGHT » (Mon Groupement Hospitalier de Territoire), son lancement est prévu pour septembre 2017. Il a pour vocation de renforcer le lien entre les patients et les professionnels de santé hospitaliers et libéraux. L'usage du portail est basé sur le volontariat, le patient doit créer un compte sur le portail. Lors de la création de son compte, le patient remplit une carte virtuelle de parcours de soins : il liste ses professionnels de santé habituels. L'usage premier du portail est pharmaceutique : une messagerie bidirectionnelle sécurisée permet un échange entre pharmaciens libéraux et hospitaliers ; les ordonnances de sortie du patient sont transmises à la pharmacie de son choix par format électronique. Ainsi, lorsque MyGHT dispose d'une ordonnance de sortie pour un patient inscrit au portail, il va au préalable envoyer un SMS au patient pour lui demander de confirmer la pharmacie à laquelle il souhaite que l'ordonnance soit envoyée. Plusieurs autres usages ont été développés tels que la mise en place de fiche de suivi et d'un cahier de liaison informatisé pour répondre aux problématiques rencontrées par le GHT ^(118, 119).

MSSanté est un système de messagerie sécurisée réservé aux professionnels de santé ; il est opérationnel depuis juin 2014. Un annuaire professionnel est intégré pour permettre de trouver rapidement les coordonnées de professionnels de santé. Développé par l'ASIP Santé – agence publique chargée de définir les référentiels de sécurité et d'interopérabilité en matière de partage et d'échange de données de santé à caractère personnel – avec le soutien des ordres professionnels, son utilisation garantit le secret professionnel et la confidentialité des échanges. Un des enjeux de MSSanté est de fluidifier la coordination des soins : les établissements de santé peuvent envoyer leurs comptes rendus par cette messagerie pour économiser du temps et du papier. MSSanté s'utilise comme une messagerie classique : soit directement à partir d'un navigateur Internet, soit à partir du logiciel de professionnel de santé (fonctionnalités intégrées), soit à partir d'un client de messagerie homologués « MSSanté compatible » ou via l'application mobile. En fonction des logiciels de professionnel de santé (LPS), il est possible d'alimenter directement le Dossier médical partagé (DMP) (sous réserve de l'accord du patient), lors de l'envoi d'un document par MSSanté ^(120, 121).

Le Dossier médical partagé est un service public gratuit et sécurisé qui propose l'équivalent d'un carnet de santé numérique. Créé par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, puis relancé par la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, le DMP est aujourd'hui en phase de test dans plusieurs départements (Bas-Rhin, Bayonne, Côtes-d'Armor, Doubs, Haute-Garonne, Indre-et-Loire, Puy-de-Dôme, Somme et Val-de-Marne). Sa généralisation à l'ensemble des caisses d'assurance maladie est prévue pour 2018. A noter que les ayants droit du régime général ne peuvent pas en disposer.

Le DMP a pour objet de favoriser l'amélioration de la coordination, de la qualité et de la continuité des soins. Il permet aux professionnels de santé autorisés par le patient, d'accéder aux informations utiles à la prise en charge et de partager des informations médicales. Le DMP ne possède pas de système de messagerie. Des documents peuvent être téléchargés et rangés dans 8 différentes catégories (synthèses, traitements & soins, comptes rendus, imagerie médicale, analyse & biologie, prévention, certificats & déclarations, espace perso & documents), un commentaire peut être ajouté à chaque document. Une des grandes volontés dans ce projet est de proposer une plateforme sécurisée dont le patient contrôle l'accès. Le patient peut consulter tous les documents, le relevé exhaustif des accès et pour chacun la date et l'heure, l'identité et la profession de la personne ainsi que l'action exécutée. Le DMP commence à être intégré dans les LPS des médecins et pharmaciens libéraux. Ceci leur permet, avec l'accord du patient, d'alimenter et de consulter le DMP sans la carte vitale. Le libre accès par le patient à son dossier médical implique pour le soignant de nouvelles responsabilités et une démarche centrée autour du patient. Le praticien se doit d'accompagner le patient à appréhender informations auxquels celui ci sera confronté ^(121, 122, 123).

Conclusion

Les évolutions thérapeutiques en cancérologie ont augmenté la durée de vie des patients donnant ainsi à la maladie cancéreuse le caractère de maladie chronique. Ces dernières années a été observé un essor des mises sur le marché de la chimiothérapie orale, porté sur la thérapie ciblée. Ces innovations thérapeutiques ont été rendues possibles par les recherches menées en oncogénétique. Comprendre l'oncogénèse et les mécanismes de communications intracellulaires a permis de développer les traitements qui s'adaptent aux anomalies génétiques des cancers.

Avec le recours de plus en plus fréquent à un traitement ambulatoire et à la prise des médicaments par voie orale, la prise en charge des patients doit évoluer de façon à les accompagner à long terme. L'ETP trouve sa place au sein du parcours de soin du patient pour améliorer et sécuriser la prise en charge thérapeutique. Impliquer le patient et optimiser son adhésion au traitement permet de rendre le patient plus autonome.

Le nombre d'outils mis à disposition des professionnels de santé pour animer des ateliers d'ETP sur la physiopathologie ou les traitements en hématologie reste très limité voire inexistant. La création d'outils pédagogiques étant chronophage, ce travail a essayé de répondre à un besoin de l'équipe d'ETP. Il reste à évaluer ces outils dans la pratique et à les adapter aux besoins des patients et des animateurs. Afin d'éviter des pertes de temps à d'autres équipes s'intéressant à l'ETP en hématologie, il pourrait être envisagé d'intégrer ces outils dans le programme d'ETP « générique » du projet FACE.

Les autorités de santé incitent au développement de l'ETP en ville pour apporter le programme au plus près des patients. Il est possible d'imaginer un programme d'ETP en coordination avec l'hôpital et des professionnels de santé libéraux. Une plateforme numérique pourrait permettre de recenser les personnes formées à l'ETP dans la région afin de les mettre en relation avec des équipes d'ETP.

Références

- (1) MINISTERE DE LA SANTE (février 2014). *Plan cancer 2014-2019*.
- (2) REPUBLIQUE FRANÇAISE (8 avril 2013). *Arrêté du 8 avril 2013 relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie*, [en ligne], <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027356819&categorieLien=id>> (consulté le 13 juillet 2016).
- (3) HAS (juin 2007). *Education thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation*, [en ligne].
- (4) HAS (juin 2007). *Guide Méthodologique - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques*.
- (5) CEDIP (décembre 2007). *Fiche n°39 - Evaluer la satisfaction des participants à une action de formation*, [en ligne], <http://www.cedip.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_EL39_-_eval_satisfaction_cle72deba-1.pdf> (consulté le 18 octobre 2017).
- (6) HAS (avril 2014). *Guide pour l'évaluation annuelle d'un programme d'éducation thérapeutique du patient*.
- (7) BALAY, R. (13 mars 2013). « Oser le MétaPlan ! », dans *Oser Entreprendre*, [en ligne], <<http://www.oser-entreprendre.fr/metaplan/>> (consulté le 23 octobre 2017).
- (8) ARNOUX, L.-A. (2014). *Conception d'ateliers pédagogiques transversaux d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) sur le thème du médicament*, [en ligne], Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine, <<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/pharma/pdf/10P37.pdf>> (consulté le 9 août 2017).
- (9) *Atlas pour la relation médecin-patient : La leucémie myéloïde chronique*, (septembre 2011). , Impact Médecine.
- (10) CRES PACA « COMETE : pour développer les compétences psychosociales en éducation du patient », <<http://www.cres-paca.org/a/287/comete-pour-developper-les-competences-psychosociales-en-education-du-patient-/>> (consulté le 5 avril 2017).
- (11) REPUBLIQUE FRANÇAISE (21 juillet 2009). *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*, [en ligne], <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>> (consulté le 13 juillet 2016).
- (12) REPUBLIQUE FRANÇAISE (4 août 2010). *Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient*, [en ligne], <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022664533&dateTexte=&%20categorieLien=id>> (consulté le 13 juillet 2016).
- (13) REPUBLIQUE FRANÇAISE (14 janvier 2015). *Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement et modifiant l'arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient*, [en ligne], <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030135866&dateTexte=20171010>> (consulté le 10 octobre 2017).

- (14) REPUBLIQUE FRANÇAISE (31 mai 2013). *Décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient*, [en ligne], <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027482083&categorieLien=id>> (consulté le 10 octobre 2017).
- (15) INCA (2014). *Appel à Projet 2014 - Promouvoir l'ETP en chimiothérapie orale : soutien à la formation des professionnels de santé*.
- (16) ARS GRAND EST (31 juillet 2017). *Financement d'un programme d'ETP - Echange de courriels*, [en ligne].
- (17) CRRC ETP (23 janvier 2015). « Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient », <<http://www.crrcetp.fr/arrete-du-14-janvier-2015-relatif-au-cahier-des-charges-des-programmes-deducation-therapeutique-du-patient>> (consulté le 10 octobre 2017).
- (18) ARCAGY (14 avril 2012). « La leucémie myéloïde chronique », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/maladie/une-leucemie.html>> (consulté le 3 février 2017).
- (19) TURHAN, A. (14 mars 2002). « Biologie de la protéine de fusion BCR-ABL : progrès récents », *Hématologie*, vol. 8, n° 1, p. 35-45.
- (20) BERNARD, O. A., F. DELHOMMEAU, M. FONTENAY et W. VAINCHENKER (octobre 2009). « Mutations du gène TET2 dans les hémopathies myéloïdes humaines », *médecine/sciences*, vol. 25, n° 10, p. 785-788.
- (21) INCA (29 septembre 2016). « Identification de sous-populations de patients présentant des hémopathies myéloïdes par la détection d'anomalies dans le gène suppresseur de tumeur TET2 », dans *e-cancer*, [en ligne], <<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Projets-de-Recherche/Identification-de-sous-populations-de-patients-presentant-des-hemopathies-myeloides-par-la-detection-d-anomalies-dans-le-gene-suppresseur-de-tumeur-TET2>> (consulté le 10 octobre 2017).
- (22) ARCAGY (Aout 2016). « La leucémie lymphoïde chronique - Les formes de la maladie », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/formes-de-la-maladie/les-formes-habituelles.html>> (consulté le 8 mai 2017).
- (23) INCA (mai 2015). *La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique*, [en ligne], <<http://www.e-cancer.fr/content/download/120344/1438855/file/Prise-en-charge-leucemie-lymphoide-chronique-2015.pdf>> (consulté le 31 janvier 2017).
- (24) MAUZON, M. (4 juillet 2011). *Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques*, [en ligne], Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine, <http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_MAUZON_MAELLE.pdf> (consulté le 3 octobre 2017).
- (25) TANAKA, R., et S. KIMURA (1 octobre 2014). « Abl Tyrosine Kinase Inhibitors for Overriding Bcr-Abl/T315I: From the Second to Third Generation », *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 8, n° 9, p. 1387-1398.

- (26) ARCAGY (avril 2009). « La thrombocytémie essentielle », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/postscriptum/les-syndromes-myeloproliferatifs/la-thrombocytemie-essentielle.html>> (consulté le 3 mai 2017).
- (27) SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE (mars 2009). « Thrombocytémie essentielle », <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiCq-u-rtTTAhVB0hoKHT-aAxEQFggpMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hematologie.net%2Fhematolo%2FUserFiles%2FFile%2FPDF%2FThrombocytemie_essentielle.pdf&usg=AFQjCNG4AonDZEGlgUObkox9ef28_piE0g> (consulté le 3 mai 2017).
- (28) ARCAGY « La maladie de Vaquez », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/postscriptum/les-syndromes-myeloproliferatifs/la-maladie-de-vaquez.html>> (consulté le 3 février 2017).
- (29) ARCAGY (mars 2017). « La myélofibrose primitive », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/postscriptum/les-syndromes-myeloproliferatifs/la-splenomegalie-myeloide.html>> (consulté le 3 mai 2017).
- (30) ARCAGY « Les syndromes myélodysplasiques », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/postscriptum/les-syndromes-myelodysplasiques.html>> (consulté le 3 février 2017).
- (31) HAS (mai 2015). *Guide parcours de soins : Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques - Syndromes myélodysplasiques*, [en ligne].
- (32) ARCAGY (18 décembre 2016). « Les leucémies aiguës », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladie/une-leucemie.html>> (consulté le 3 février 2017).
- (33) SFH (2009). *Référentiel*, [en ligne], <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf> (consulté le 5 octobre 2017).
- (34) VERDEGUER, A. (novembre 2003). « Leucémie aiguë promyélocytaire », dans *Orphanet*, [en ligne], <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=520> (consulté le 11 décembre 2017).
- (35) INCA (décembre 2014). *Comprendre le lymphome hodgkinien*, [en ligne], <<http://www.e-cancer.fr/content/download/96834/1035844/file/Comprendre%20le%20lymphome%20hodgkinien-2014.pdf>> (consulté le 2 janvier 2017).
- (36) INCA (septembre 2011). *Comprendre le lymphome non hodgkinien*, [en ligne], <<http://www.e-cancer.fr/content/download/63214/569021/file/GUILYMPH11.pdf>> (consulté le 2 janvier 2017).
- (37) ARCAGY (mai 2017). « Le lymphome folliculaire », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens/formes-de-la-maladie/le-lymphome-folliculaire.html>> (consulté le 8 mai 2017).

- (38) FRANCE LYMPHOME ESPOIR (juin 2014). *Guide d'information pour les patients - Comprendre les lymphomes du manteau*, [en ligne], <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiH2I27sejVAhUBJsAKHfluBkgQFgg_MAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.franccelymphomeespoir.fr%2Ffiles%2Fmedia%2Fbrochures%2FGuide-dinformation-Lymphomes-Manteau.pdf&usg=AFQjCNEdTvvV3qSXsjqI9CTWOOwaSOYoZA> (consulté le 21 août 2017).
- (39) ARCAGY (octobre 2016). « La leucémie lymphoïde chronique - Traitements », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/traitements/selon-le-stade.html>> (consulté le 8 mai 2017).
- (40) ARCAGY (mai 2016). « La maladie de Waldenström », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/la-maladie-de-wald.html>> (consulté le 8 mai 2017).
- (41) DOUGE, A., A. RAVINET, J.-O. BAY, O. TOURNILHAC, R. GUIEZE et R. LEMAL (février 2016). « Rationnel et modalités de prescription de l'ibrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B », *Bulletin du Cancer*, vol. 103, n° 2, p. 127-137.
- (42) INCA (octobre 2015). *Comprendre le myélome multiple*, [en ligne], <http://www.e-cancer.fr/content/download/131168/1604638/file/Comprendre-le-myelome-multiple_2015.pdf> (consulté le 5 mars 2017).
- (43) ARCAGY (7 juin 2017). « Le myélome multiple - L'épidémiologie », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html>> (consulté le 19 novembre 2017).
- (44) DEMORY, J.-L., et B. DUPRIEZ (mai 2013). « La myélofibrose primitive », *Hématologie*, vol. 19, n° 3, p. 243-249.
- (45) RYTTING, M. E. « Syndrome myélodysplasique », dans *Le manuel Merck*, [en ligne], <<http://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/syndrome-my%C3%A9lodysplasique>> (consulté le 5 octobre 2017).
- (46) HAS, et INCA (novembre 2011). *Guide ALD - Leucémies aiguës de l'adulte*, [en ligne], <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf> (consulté le 6 octobre 2017).
- (47) ROCHE (22 juin 2011). *Comprendre la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström*, [en ligne], <http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/20120305_Comprendre_la_LLC_et_la_maladie_de_Waldenstrom.pdf> (consulté le 21 août 2017).
- (48) *Comment se déroule une ponction lombaire ?*, (5 mai 2017). dans *ameli*, [en ligne], <<https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-ponction-lombaire>> (consulté le 25 octobre 2017).
- (49) HAS, et INCA (juin 2011). *Guide ALD - Leucémie lymphoïde chronique*, [en ligne], <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf> (consulté le 2 octobre 2017).

- (50) CHABNER, B. A., et E. CHABNER THOMPSON « Diagnostic du cancer », dans *Le manuel Merck*, [en ligne], <<http://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-cancers/diagnostic-du-cancer>> (consulté le 4 octobre 2017).
- (51) ALEXANDRE, J. (février 2010). « Du bon usage des marqueurs tumoraux sériques », *Revue francophone des laboratoires*, n° 419, p. 25–28.
- (52) NGUYEN-KHAC, F. (2010). « Les anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique », dans *Annales de Biologie Clinique*, [en ligne], p. 273–276, <http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/les_anomalies_cytogenetiques_dans_la_leucemie_lymphoide_chronique_284505/article.phtml> (consulté le 11 octobre 2017).
- (53) VIDAL, (2017). dans *eVIDAL*, [en ligne], <<https://evidal.vidal.fr/>> (consulté le 16 octobre 2017).
- (54) ONCOMIP (juillet 2011). *Référentiel régional de prise en charge - Biologie moléculaire*, [en ligne].
- (55) RIGOLLET, L. (23 mai 2013). « Immunophénotypage : technique et applications en biologie », *Focus*, n° 43, p. 1–3.
- (56) ARCAGY (11 mars 2012). « Les leucémies aiguës - Les moyens diagnostiques », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/symptomes-et-diagnostic/les-moyens-diagnostiques.html>> (consulté le 6 octobre 2017).
- (57) GUIDEZ, S., et X. LELEU (2014). « Intérêt des nouvelles techniques d'imagerie dans la prise en charge du myélome multiple », *Hématologie*, vol. 20, n° 3, p. 137–138.
- (58) ONCO-NPDC (13 octobre 2017). « Soins de support », <<http://www.onco-npdc.fr/1-dispositifs-prise-charge-traitements/soins-support>> (consulté le 16 octobre 2017).
- (59) INCA (avril 2016). *Développement des anticancéreux oraux/Projections à court, moyen et long termes*, [en ligne], <<http://media.onco-npdc.fr/developpement-anticancereux-oraux-projections-27532.pdf>> (consulté le 18 octobre 2017).
- (60) INCA (novembre 2016). *Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux*, [en ligne], <<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>> (consulté le 28 juin 2017).
- (61) ONCOMIP (janvier 2013). *Thésaurus d'hématologie*, [en ligne], <<http://oncomip.org/fr/dldoc/?t=recommandations&f=doc1&d=69&h=354a47eeb5eb872bc7605d6ccfd8033c>> (consulté le 6 octobre 2017).
- (62) HUSSON, M. C., C. FREVILLE, D. DARDELLE, I. DEBRIX, C. DEMANGE, J. E. FONTAN, C. GUERIN et SARRUT B. « Médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition) », *Dossier du CNHIM*, vol. 22, n° 1–2, p. 423.
- (63) *Anticancéreux : Les points essentiels*, <<http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>> (consulté le 13 février 2017).
- (64) GORDON, M. « Autonomic pharmacology », <<http://www.pharmacology2000.com/Cardio/CHF/CHF2/Adrenergic-3.htm>> (consulté le 24 février 2017).

- (65) CAHPP (octobre 2016). « Les thérapies ciblées orales », *ONCO news*, n° 10, p. 48.
- (66) CRI *Les communications intracellulaires par les voies de signalisation*, [en ligne], <<http://www.cri-net.com/formation-et-congres/documents-formation/immunopathologie-pour-le-praticien>> (consulté le 21 juin 2017).
- (67) BOUROTTE, M. (2004). *Synthèse d'inhibiteurs de protéines kinases: approches pharmacochimiques.*, [en ligne], Université Louis Pasteur (Strasbourg), <<http://scd-theses.u-strasbg.fr/863/01/BOUROTTE2004.pdf>> (consulté le 26 juin 2017).
- (68) BOSC, N. (2015). *Développement de nouvelles approches protéo-chimométriques appliquées à l'étude des interactions et de la sélectivité des inhibiteurs de kinases*, [en ligne], Université d'Orléans, <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01343428/>> (consulté le 26 juin 2017).
- (69) MUGHAL, T., I. (2006). « Molecularly targeted treatment of chronic myeloid leukemia: beyond the imatinib era », *Frontiers in Bioscience*, vol. 11, n° 1, p. 209.
- (70) MONNEREAU, A., L. REMONTET, M. MAYNADIE, F. BINDER-FOUCARD, A. BELOT, X. TROUSSARD et N. BOSSARD (septembre 2013). « Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 », *Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire*, vol. Partie 2-Hémopathies malignes, p. 88.
- (71) NICOLINI, F. E., et S. DUCASTELLE « Résistances à l'imatinib mésylate au cours de la leucémie myéloïde chronique: mécanismes et prise en charge thérapeutique », <<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13476.pdf>> (consulté le 21 juin 2017).
- (72) COPLAND, M., A. R. FRASER, S. J. HARRISON et T. L. HOLYOAKE (avril 2005). « Targeting the silent minority: emerging immunotherapeutic strategies for eradication of malignant stem cells in chronic myeloid leukaemia », *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 54, n° 4, p. 297-306.
- (73) FONTENAY, F. (2017). *Guide idées vraies/fausses sur le leucémie myéloïde chronique*, Edimark.
- (74) *Leucémie myéloïde chronique*, (19 octobre 2017). dans *VIDAL Recos*, [en ligne], <https://evidal.vidal.fr/recos/details/4057/leucemie_myeloide_chronique/la_maladie> (consulté le 19 novembre 2017).
- (75) ARCAGY (17 décembre 2016). « La leucémie myéloïde chronique - Le diagnostic », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html>> (consulté le 25 octobre 2017).
- (76) ARCAGY (17 janvier 2015). « Le myélome multiple - Les formes immunochimiques », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/formes-de-la-maladie/les-formes-immunochimiques.html>> (consulté le 3 mai 2017).
- (77) *Myélome multiple*, (19 octobre 2017). dans *VIDAL Recos*, [en ligne], <https://evidal.vidal.fr/recos/details/4027/myelome_multiple/la_maladie> (consulté le 20 novembre 2017).
- (78) ARCAGY (10 août 2011). « Le myélome multiple - Le diagnostic », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html>> (consulté le 20 novembre 2017).

- (79) BOURMAUD, A. (décembre 2014). *La non-adhésion aux traitements oraux dans les situations adjuvantes et métastatiques des cancers*, [en ligne], Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé N° 205, Université Claude Bernard-Lyon I, <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01132681/>> (consulté le 5 novembre 2015).
- (80) RYCHTER, A., P. JERZMANOWSKI, A. HOLUB, Z. SPECHT-SZWOCH, V. KALINOWSKA, U. TEGOWSKA, I. SEFERYNSKA, A. KOLKOWSKA-LESNIAK, E. LECH-MARANDA et J. GORATYBOR (juin 2017). « Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors », *Medical Oncology*, [en ligne], vol. 34, n° 6, <<https://doi.org/10.1007/s12032-017-0958-6>> (consulté le 18 juillet 2017).
- (81) IBRAHIM, A. R., L. ELIASSON, J. F. APPERLEY, D. MILOJKOVIC, M. BUA, R. SZYDLO, F.-X. MAHON, K. KOZLOWSKI, C. PALIOMPEIS, L. FORONI et OTHERS (7 avril 2011). « Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy », *Blood*, vol. 117, n° 14, p. 3733-3736.
- (82) LAM, M. S., et N. CHEUNG (1 décembre 2016). « Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia », *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol. 22, n° 6, p. 741-748.
- (83) MIURA, M. (2015). « Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia », *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 38, n° 5, p. 645-654.
- (84) MAHON, F.-X. (2008). « Dosage plasmatique de l'imatinib et leucémie myéloïde chronique », *Hématologie*, vol. 14, n° 1, p. 18-21.
- (85) KAHN, K. L., E. C. SCHNEIDER, J. L. MALIN, J. L. ADAMS et A. M. EPSTEIN (2007). « Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use », *Medical care*, vol. 45, n° 5, p. 431-439.
- (86) INCA (janvier 2017). *Organisation des soins en cancérologie*, [en ligne], <<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Organisation-des-soins-en-cancerologie>> (consulté le 28 juin 2017).
- (87) LA LIGUE CONTRE LE CANCER (mars 2016). *Préparer ses consultations pendant et après un cancer*, [en ligne], <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/preparer-consultations-pendant-apres-cancer_2016-03-_0.pdf> (consulté le 29 juin 2017).
- (88) ROBIN, S. (septembre 2009). *Constitution d'un fond pédagogique (pédagothèque) pour l'éducation thérapeutique du patient au centre hospitalier universitaire de Grenoble*, Faculté de pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier.
- (89) INPES « Boîte à outils pour les formateurs en éducation du patient », <<http://outils-formateurs-education-patient.inpes.fr/>> (consulté le 9 août 2017).
- (90) *Moelle osseuse - Définition*,(août 2017). dans *Journal des Femmes Santé*, [en ligne], <<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/8765-moelle-osseuse-definition>> (consulté le 20 août 2017).
- (91) FREEPIK « Caractères malades », dans *Freepik*, [en ligne], <http://fr.freepik.com/vecteurs-libre/caracteres-malades_769572.htm> (consulté le 19 octobre 2017).

- (92) FREEPIK « Symptômes de la grippe Pack », dans *Freepik*, [en ligne], <http://fr.freepik.com/vecteurs-libre/symptomes-de-la-grippe-pack_844655.htm> (consulté le 19 octobre 2017).
- (93) SURICATEM (2 novembre 2016). *Saignement du nez*, [en ligne] *Groupe Henri de la Rochejacquelein*, <<http://scoutrembarre.free.fr/index.php/saignement-du-nez/>> (consulté le 19 octobre 2017).
- (94) MOUDIR (17 septembre 2017). *Phlébite, voici les 3 signes qui doivent vous alerter !*, [en ligne] *Cuisine & Santé*, <<https://cuisine-et-sante.net/phlebite-voici-les-3-signes-qui-doivent-vous-alerter/>> (consulté le 23 octobre 2017).
- (95) *Le prélèvement de moelle osseuse*, (18 août 2015). *Je donne ma moelle, et toi ?*, <<http://jedonnemamoelle.altervista.org/le-prelevement-de-moelle-osseuse-2/>> (consulté le 16 août 2017).
- (96) CAZIVASSILLIO, D. (1 août 2016). « Biopsie de moelle osseuse », dans *docteurlic*, [en ligne], <<http://www.docteurlic.com/examen/biopsie-de-moelle-osseuse.aspx>> (consulté le 16 août 2017).
- (97) UNIVERSITE DE FRIBOURG « Origine des anomalies de structure des chromosomes », dans *Embryologie humaine*, [en ligne], <<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/abweichende02.html>> (consulté le 20 octobre 2017).
- (98) JAMMES, A., P. CAZOTTES et J. VIGROUX (mars 2013). « Les facteurs génétiques de l'obésité »,.
- (99) *Male doctor makes palpation of the abdomen of the patient.*, <<https://www.videoblocks.com/video/male-doctor-makes-palpation-of-the-abdomen-of-the-patient-the-girl-lies-on-a-couch-in-the-doctors-office-bo889ozdgiy901x2m/>> (consulté le 12 décembre 2017).
- (100) *Palpation derrière et devant le cou*, dans *Doctissimo*.
- (101) *Technique du scanner*, (26 novembre 2013). *C.S.E. Imagerie Médicale Numérique*, <<https://www.cse-radiologie.com/accueil/scanner/technique/>> (consulté le 23 octobre 2017).
- (102) *Radiographie*, (5 octobre 2017). dans *Imagerie114*, [en ligne], <<http://www.imagerie114.fr/examens/radiographie/>> (consulté le 23 octobre 2017).
- (103) *Les analyses de sang en laboratoire pendant la grossesse*, dans *Maternéo*, [en ligne], <<http://www.materneo.com/grossesse/suivi-de-grossesse/analyses-et-prises-de-sang-pendant-la-grossesse/hemogramme-numeration-de-la-formule-sanguine-dans-le-suivi-de-grossesse.html>> (consulté le 23 octobre 2017).
- (104) *Ecographie abdominale*, dans *Digestiu Girona*, [en ligne], <<http://www.digestiugirona.com/fr/techniques-exploratoires/ecographie-abdominale/>> (consulté le 23 octobre 2017).
- (105) *Olympus BX46 Upright*, dans *Hunt Optics and Imaging Inc.*, [en ligne], <<http://www.hoi-inc.com/products/product.php?pid=14>> (consulté le 2 novembre 2017).
- (106) ARCAGY (8 août 2017). « Le myélome multiple - Les signes et les symptômes », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/symptomes-et-diagnostic/les-signes-et-les-symptomes.html>> (consulté le 25 octobre 2017).

- (107) ARCAGY (31 juillet 2013). « La leucémie lymphoïde chronique - Le diagnostic », dans *InfoCancer*, [en ligne], <<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/symptomes-et-diagnostic/comment-arrive-ton-au-diagnostic.html>> (consulté le 4 octobre 2017).
- (108) NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM (1 juin 2013). *Étapes que suit une cellule lors de la nécrose et l'apoptose.*, [en ligne], <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:N%C3%A9crose_apoptose.png> (consulté le 13 novembre 2017).
- (109) SFPO (11 janvier 2017). *Fiche d'aide à la délivrance de l'imatinib*, [en ligne] SFPO ONCOLIEN, <<http://oncolien.sfpo.com/imatinib-glivec-3/>> (consulté le 8 novembre 2017).
- (110) SFPO (16 octobre 2017). *Fiche d'aide à la délivrance de nilotinib*, [en ligne] SFPO ONCOLIEN, <<http://oncolien.sfpo.com/nilotinib-tasigna/>> (consulté le 8 novembre 2017).
- (111) SFPO (9 octobre 2017). *Fiche d'aide à la délivrance de dasatinib*, [en ligne] SFPO ONCOLIEN, <<http://oncolien.sfpo.com/dasatinib-sprycel/>> (consulté le 8 novembre 2017).
- (112) SFPO (11 janvier 2017). *Fiche d'aide à la délivrance du ponatinib*, [en ligne] SFPO ONCOLIEN, <<http://oncolien.sfpo.com/ponatinib-iclusig-2/>> (consulté le 8 novembre 2017).
- (113) FARNETI, D. (octobre 2015). *Evaluation d'un programme d'éducation thérapeutique en oncologie : quels bénéfices pour les patients et les soignants ? Expérience du CHU de Grenoble*, Faculté de Médecine de Grenoble, Université Joseph Fourier.
- (114) IPCEM *Recueil d'outils et de supports éducatifs pour l'Education Thérapeutique du Patient*.
- (115) HAS, et ADLF (septembre 2005). « Exemple de guide d'entretien pour l'élaboration d'un diagnostic éducatif diététique soit en consultation individuelle, soit incluse dans un programme pluriprofessionnel », <http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=r_1500130> (consulté le 6 juillet 2016).
- (116) MAY-LEVIN, F., G. ROSSIGNOL et M. SIMON (novembre 2010). *Alimentation et cancer - Comment s'alimenter pendant les traitements ?*
- (117) OMEDIT *Carnet de suivi pour la chimiothérapie orale*.
- (118) GHT DE L'AUBE ET DU SEZANNAIS (13 juillet 2017). *Projet médical de soins partagé*.
- (119) DE BLOCK, M. (mars 2016). « MyGHT - Portail collaboratif patients/professionnels du bassin aubois », *Revue hospitalière de France*, n° 569, p. 54-55.
- (120) REPUBLIQUE FRANÇAISE, et ASIP SANTE « Comprendre MSSanté », <<http://esante.gouv.fr/services/mssante/ps/comprendre>> (consulté le 7 août 2017).
- (121) ASIP SANTE (mars 2016). *Guide de mise en oeuvre MSSanté et alimentation DMP_v1.0.0*, [en ligne], <http://esante.gouv.fr/sites/default/files/asset/document/guide_de_mise_en_oeuvre_mssante_et_alimentationdmp_v1.0.0_20160323.pdf> (consulté le 8 juillet 2017).
- (122) REPUBLIQUE FRANÇAISE « Découvrir le DMP », <<http://www.dmp.gouv.fr/professionnel-de-sante/decouvrir-le-dmp>> (consulté le 7 août 2017).
- (123) REPUBLIQUE FRANÇAISE « En quoi consiste le dossier médical personnel ? », <<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10872>> (consulté le 7 août 2017).

Annexe 1. Principaux résultats de la revue de littérature portant sur l'adhésion d'adultes aux chimiothérapies orales et thérapies moléculaires ciblées, entre 1990 et 2014 ⁽⁷⁹⁾

thème	Variabilité observée
Type de cancer	<ul style="list-style-type: none"> 6 (26%) études sur les hémopathies, 4 avant 2009 17 (74%) études sur des cancers solides
Taille d'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> 11 patients (Lee 1996, cancer de l'ovaire, MEMs) 1 127 patients (Mallick 2013, hépatocarcinome, MPR)
Définition de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> <u>Adhérence = 100% des prises prescrites</u> 10 études (43.5%), dont 4 (17.4%) avec MEMs et 5 (17.4%) avec autodéclaration <u>Adhérence si > à 90% des prises prescrites</u> 2 études (8.7%), avec la méthode d'auto-déclaration <u>Adhérence si > à 80% des prises prescrites</u> 6 études (26%), dont 2 avec MEMs, 2 avec l'auto-évaluation et 2 avec MPR <u>Plusieurs niveaux d'adhérence étudiés :</u> 1 étude (4.3%) avec MEMs <p>Au cours du temps, le seuil d'adhérence évolue : souvent à 100% avant 2010, les dernières études publiées ont tendance à prendre 80% comme valeur seuil (4 études depuis 2012)</p>
Méthode de mesure de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> <u>MEMs</u> 9 études (39.1%), le plus souvent avant 2010 (7 études). Taille d'échantillon de 11 à 167 patients <u>Auto-évaluation</u> 6 études (26%) en méthode unique et 4 études en associée avec une autre méthode (biologique, MPR..) Les études avec seulement l'autoévaluation choisissent le plus souvent un seuil d'adhérence à 100% (4 sur 6) Les études utilisant l'auto-évaluation en association sont plus récentes (en 2013, 3 des 4 études) <u>Prélèvements biologiques</u> 2 études (8.7%), publiées avant 2000 <u>MPR et renouvellement d'ordonnance</u> 4 études (17.4%), dont 3 en 2013. Taille d'échantillon de 119 à 1 127 patients
Délais de mesure de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> 4 études (17.4%) ont des mesures effectuées à <u>1 mois et demi</u>, avec des mesures d'adhérence élevées : de 93.2% [59] à 100% [58] 9 études (39.1%) ont des mesures effectuées <u>entre 2 et 4 mois</u> après le début de l'étude. Les résultats varient entre 58% d'adhérence et 89.6% d'adhérence, avec une moyenne de 77% 5 études (21.7%) ont des données de mesure à <u>6 mois</u> : les mesures d'adhérence varient de 95% [73] à 51.2 % [72] avec auto-évaluation dans les 2 cas. La moyenne est de 70%. 3 études (13%) ont des données de mesure à <u>1 an et plus</u> : Toutes s'intéressent à la LMC et ont des résultats de taux d'adhérence plus faibles que dans les autres études : 45% [65], 70.4% [70] et entre 51 et 18% [76] <p>Il semble que l'adhérence diminue avec le temps</p>
Limites méthodologiques des études	<ul style="list-style-type: none"> <u>Biais de sélection</u> responsable d'un problème de généralisation des résultats. Présent et cité dans les limites de 10 études <u>La petite taille d'échantillon</u>, responsable d'un problème de généralisation : citée aussi dans les limites de 10 articles <u>La faible durée de suivi</u>, risque de biaiser l'estimation de l'adhérence en la surestimant : citée dans les limites de 4 études L'impossibilité de contrôler <u>les biais de confusion</u>, citée dans les limites de 2 articles L'absence d'une <u>valeur seuil d'adhérence</u> consensuelle et validée

Tableau 2 : synthèses par thème des principaux éléments de variabilité identifiés dans cette revue de littérature.

Annexe 2. Synthèse des interventions pharmaceutiques comptabilisées sur six ans ⁽⁸⁰⁾

Table 4. Summary of different types of pharmacist interventions via collaborative practice (total number of interventions = 567).

Type of pharmacist intervention	Number of interventions (%)	Description/examples of interventions
Side effect monitoring/ management	95 (16.8)	Bruising from low platelet counts; diarrhea, rashes; leg cramps, fluid retention, pleural effusion; abnormal electrolytes; prolonged cQT; pancreatitis
Drug interactions	109 (19.2)	Statins, colchicine, blood pressure medications; psychiatric drugs; vitamins, acetaminophen, NSAIDs, various herbal supplements; proton pump inhibitors, histamine2 blockers
• Rx drugs	58	
• OTC/herbal advice	51	
Lab monitoring	200 (35.3)	Lab check freq change to reduce lab costs; mutation test order as clinically appropriate; low complete blood counts; elevation of lipase/amylase; abnormal EKG/cQT; CXR for pleural effusion
• Lab frequency	93	
• Abnormal labs	95	
• Mutation test	12	
TKI dosage adjustment (dose change/hold/restart/switch)	82 (14.5)	Intolerability, abnormal labs, abnormal cQT; upcoming surgery/procedure;
Non-CML-related drug choice	74 (13.1)	Symptom and disease management
• Discontinued	34	
• Added	40	
Others	7 (1.2)	Financial assistance /social worker referral

cQT: corrected QT; CML: chronic myelogenous leukemia; CXR: chest X-ray; EKG: electrocardiogram; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; OTC: over the counter; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 08/01/2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : VAUCOURT Jérôme

Sujet : Education thérapeutique du patient sur les anticancéreux par voie orale en hématologie à l'hôpital de Mercy : participation à la préparation des séances et à la mise en place d'outils éducatifs

Jury :

Président : Mme Nathalie THILLY, PU-PH, CHRU de Nancy
 Directeur : M. Alexandre HARLE, MCU-PH, Institut de Cancérologie de Lorraine
 Directeur : Mme Véronique NOIREZ, PH, CHR de Metz-Thionville
 Juges : Mme Isabelle GUIBAUD, Hématologue, CHR de Metz-Thionville

Vu,

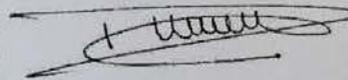
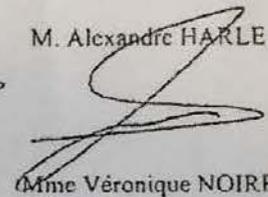
Nancy, le 27.11.2017

Le Président du Jury

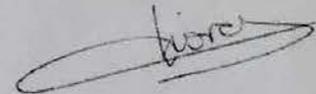
Directeur de Thèse

Mme Nathalie THILLY

M. Alexandre HARLE

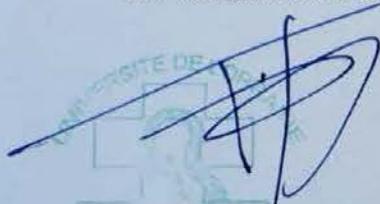



Mme Véronique NOIREZ



Vu et approuvé,

Nancy, le 11.12.17

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine


Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le 12.12.17

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10146

