

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Annabel, Goubil

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 28 septembre 2022

**ETAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS ET DE LA PRISE EFFECTIVE DES
PREMEDICATIONS EN HOPITAL DE JOUR D'ONCOLOGIE MEDICALE**
UNE ETUDE MONOCENTRIQUE OBSERVATIONNELLE NON CONTRÔLÉE PROSPECTIVE

Président : Madame Christine Herrenknecht, Professeur des Universités en Chimie Analytique, Bromatologie et Hydrologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Monsieur Nicolas Cormier, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Membres du jury : Monsieur Olivier Duval, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, Chimie thérapeutique, Faculté de Santé d'Angers et CHU d'Angers

Madame Clémentine FRONTEAU, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Madame Christèle LE GOUILL, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Madame Dahna COUPEZ, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Christine Herrenknecht,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie. Je vous prie de trouver ici ma plus sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Nicolas Cormier,

Vous m'avez confié ce travail et vous m'avez accompagné au long de ces étapes. Merci pour cet encadrement et pour m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacotechnie.

A Monsieur le Professeur Olivier Duval,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ma thèse. Je vous remercie vivement pour l'intérêt que vous portez à ce travail et pour le temps que vous avez consacré à le lire.

A Madame le Docteur Clémentine Fronteau,

Merci pour tous tes conseils avisés, tes relectures et ta participation à ce jury. Merci aussi pour tout ce que tu m'as appris au cours de mes semestres à l'UPCO.

A Madame le Docteur Christèle Le Guill,

Vous avez participé dès le début à ce projet, et vous participez aujourd'hui à sa conclusion en acceptant de faire partie de ce jury. Merci pour votre réactivité et votre implication.

A Madame le Docteur Dahna Coupez,

Tu as accepté sans hésitation de faire partie de ce jury, et pour cela je t'en remercie sincèrement. Merci pour le temps passé à relire ce manuscrit et pour ton expertise.

A Laurine, merci beaucoup pour tout ton travail, ton optimisme, ta patience et ton implication. Tu feras un excellent pharmacien, quelle que soit la filière que tu choisis.

A Elodie, merci pour tes relectures et ton encadrement, entre autres dans ce travail. Merci aussi pour ta bienveillance et ta positivité !

A tous les pharmaciens, préparateurs et techniciens que j'ai croisé pendant mon internat. Merci de m'avoir appris, expliqué, montré, conseillé et aidé.

A mes co-internes, rencontrés tout au long de ces trois ans.

Un grand merci à Clémentine et Mathieu pour m'avoir si bien accueillie dès ce premier semestre qui restera inoubliable. Merci aussi à Morgane, à sa bonne humeur, son accent chantant et tous les autres de notre joyeuse bande qui se reconnaitront. J'espère que l'on continuera à se retrouver encore longtemps.

A Pauline pour ce semestre à tes côtés : merci d'avoir été un aussi bon binôme autant professionnellement que sur le plan personnel. Ne change rien !

A Charlotte, Kim, Morgane, et Pierre pour ce(s) semestre(s) de rire et d'entraide, et ce n'est pas fini !

A tous les Angevins, merci pour votre bonne humeur et pour m'avoir si bien accueillie ce semestre.

A mes copines de fac, Flore, Marine et Clara(s). Merci pour toutes ces années étudiantes, j'ai été bien entourée ! Les études sont presque finies mais pas de doute, on continuera à venir se voir encore longtemps.

Et à Mathi, on se suit depuis 5 ans maintenant, pourvu que ça dure encore et encore !

A mes amis de longue date, merci d'être toujours là malgré les différents chemins empruntés. Merci à Antoine, Arthur, Eugénie, Klervi, Morgane, Salomé, Luc, Pierre et tous les autres.

A mes parents et à Angèle, merci pour votre soutien, merci de m'avoir toujours supportée et accompagnée. Vous m'avez soutenue sans réserve et je suis fière de pouvoir vous montrer aujourd'hui ce qui marque le (presque) aboutissement de mes études de pharmacie.

Et enfin à Hugo, merci pour tout. Tu es présent jour après jour pour m'écouter, m'épauler, m'encourager dans tout ce que j'entreprends. Merci pour tout ce que tu m'apportes et tout ce que nous avons construit ensemble.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Table des matières	5
Table des figures et des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Partie 1 : Contexte.....	8
1. Introduction.....	8
2. Nausées et vomissements chimio-induits	9
Classification des NVCI	9
Classification des anticancéreux	9
Prise en charge des NVCI	10
3. Réactions d’hypersensibilité.....	12
Généralités.....	12
Anticancéreux à risque d’HS en oncologie médicale	13
Prise en charge des HS.....	14
4. Analyse préliminaire de la littérature	15
5. Parcours de soins en oncologie médicale au CHU de Nantes	16
6. Objectif du travail	17
Partie II : Article	18
Abstract	19
1. Introduction.....	20
2. Method	21
3. Results	25
4. Discussion	31
5. Conclusion.....	36
Partie III : Discussion.....	37
1. Forces de l’étude	37
2. Limites et biais	38
3. Perspectives de l’étude.....	39
4. Mon ressenti en tant que chercheur.....	40
Bibliographie	41
Annexes	47
Annexe 1 : Article en français	47
Annexe 2 : Questionnaire	66
Annexe 3 : Note d’information	67
Annexe 4 : Avis GNEDS	68

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

Figure 1 : chronologie de survenue des NVCI par rapport au jour d'administration de l'anticancéreux (J0)	9
Figure 2 : selection of our sample - included and excluded patients	25
Figure 3 : summary of the relevance of premedication intake, considering recommendations (AFSOS and laboratories instructions), patient's tolerance and background.....	28
Figure 4 : premedication for NV in low emetogenic protocols with associated HS risk.....	30
Figure 5 : premedication against NV in case of lowly emetogenic protocols without associated HS risk.....	30

Tableaux

Tableau 1 : classification des NVCI par gravité selon le NCI-CTAE.....	9
Tableau 2 : classification des médicaments anticancéreux injectables prescrits en oncologie médicale, selon leur potentiel émétisant, en l'absence de prise en charge adaptée (<i>liste non exhaustive</i>).....	10
Tableau 3 : prise en charge prophylactique primaire proposée par l'AFSOS selon le niveau de risque émétisant du protocole.....	11
Tableau 4 : classification des réactions d'hypersensibilité selon leur symptomatologie – National Cancer Institute (NCI).....	12
Tableau 5 : principaux anticancéreux injectables utilisés en oncologie médicale et à l'origine d'hypersensibilité : mécanisme, chronologie, incidence et gravité	13
Tableau 6 : prémédications recommandées dans les RCP des médicaments étant particulièrement à risque d'hypersensibilités	14
Tableau 7 : summary of the general characteristics of the patients interviewed and their treatments	26
Tableau 8 : consistency with AFSOS recommendations for NV and laboratories instructions for HS, without considering potential risk factors	27
Tableau 9 : number of patients affected by NV according to premedication intake (insufficient versus compliant and excessive).....	28
Tableau 10 : number and proportion of patients meeting each of the four criteria for oral substitution of premedication, n = 63 patients.....	31

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSOS	Association Francophone des Soins Oncologiques de Support
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
DH	Day Hospital
DRCI	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
G1, G2	Grade 1, Grade 2
GNEDS	Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé
HDJ	Hôpital De Jour
HS	Hypersensibilité
Ig	Immunoglobuline
IV	Intra-veineux
LT	Lymphocyte T
NV	Nausées et Vomissements
NVCI	Nausées et Vomissements Chimio-Induits
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
UPCO	Unité de Pharmacie Clinique Oncologique
UPOM	Unité Polyvalente d'Oncologie Médicale

PARTIE 1 : CONTEXTE

1. INTRODUCTION

En 2018, en France, le nombre de personnes de plus de 15 ans ayant eu un cancer au cours de leur vie était de l'ordre de 3,8 millions, dont 382 000 cas nouvellement diagnostiqués (1). Malgré une diminution régulière de la mortalité, le cancer demeure la première cause de décès chez l'homme, et la deuxième chez la femme (2).

Plusieurs types de traitements peuvent être utilisés, seuls ou en association, pour prendre en charge cette pathologie. Parmi les différentes options, on retrouve la chirurgie si le cancer est résécable (3), la radiothérapie (4), ainsi que les traitements médicamenteux par hormonothérapie, immunothérapie, biothérapie ou chimiothérapie (5,6).

Les traitements médicamenteux peuvent être néo-adjuvants et précéder la chirurgie, adjuvants après la chirurgie, ou à visée suspensive pour améliorer l'espérance de vie tout en préservant une qualité de vie la plus optimale possible pour les patients.

Ces médicaments présentent des effets indésirables, parmi lesquels la perturbation des lignées sanguines (anémie, neutropénie, thrombopénie), l'altération du bilan hépatique, la néphrotoxicité, l'alopecie, les neuropathies, les réactions d'hypersensibilité (HS) et les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) (7).

Les réactions d'HS sont de gravité et de fréquence variable d'un médicament à l'autre (8). Leur caractère imprévisible et leur issue potentiellement dramatique font qu'il est essentiel de bien les connaître pour bien les prendre en charge (9,10).

Les NVCI sont quant à eux très redoutés par les patients et peuvent altérer la qualité de leur prise en charge s'ils sont négligés (11). On estime qu'une mauvaise gestion des NVCI conduit à un report ou un arrêt des traitements chez 20% des patients (12).

La gestion de ces toxicités est donc primordiale pour optimiser la prise en charge du patient et de son cancer.

2. NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS

CLASSIFICATION DES NVCI

Les NVCI sont classés selon leur chronologie par rapport à l'administration de l'anticancéreux et selon leur gravité.

Les catégories dites chronologiques permettent de faire la distinction entre les NVCI anticipés survenant dans les 48h précédant le traitement, les NVCI aigus survenant dans les 24h suivant le traitement et les NVCI retardés survenant après les premières 24h (13) (figure 1).

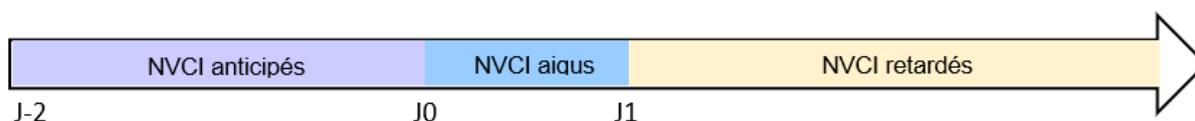


Figure 1 : chronologie de survenue des NVCI par rapport au jour d'administration de l'anticancéreux (J0)

Parallèlement, le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTAE) classe les NVCI selon leur gravité (14). La classification est présentée ci-dessous.

Tableau 1 : classification des NVCI par gravité selon le NCI-CTAE

Classification	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte d'appétit	1 épisode / 24h
Grade 2	Baisse des apports alimentaires, sans perte de poids ni déshydratation	2 à 5 épisodes / 24h
Grade 3	Apports insuffisants, qu'ils soient caloriques et/ou hydriques	≥ 6 épisodes / 24h
Grade 4		Risque vital
Grade 5		Décès

CLASSIFICATION DES ANTICANCEREUX

En complément de la classification des NVCI, plusieurs sociétés savantes ont classé les anticancéreux en quatre catégories selon les risques de nausées et vomissements qu'ils entraînent en l'absence de prise en charge adaptée (15) :

- très faiblement émétisant (risque de vomissement attendu inférieur à 10%) ;
- faiblement émétisant (risque attendu compris entre 10 et 30%) ;
- modérément émétisant (risque attendu compris entre 30 et 90%) ;
- hautement émétisant (risque attendu supérieur à 90%).

Parmi les différentes sociétés savantes, la classification de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) constitue une source d'informations fiable et très utilisée en France (16). Son classement des médicaments injectables cités dans la suite de ce travail est présenté ci-dessous.

Tableau 2 : classification des médicaments anticancéreux injectables prescrits en oncologie médicale, selon leur potentiel émétisant, en l'absence de prise en charge adaptée (liste non exhaustive)

Groupe de risque	Molécules anticancéreuses	
Très faiblement émétisant	Bevacizumab Bléomycine Nivolumab	Pembrolizumab Ramucirumab
Faiblement émétisant	Atezolizumab Cetuximab Docetaxel 5-Fluorouracile Gemcitabine	Méthotrexate Mitomycine Nab-paclitaxel Paclitaxel Panitumumab
Modérément émétisant	Carboplatine Irinotécan	Oxaliplatine
Hautement émétisant	Cisplatine	

PRISE EN CHARGE DES NVCI

La prise en charge médicamenteuse des NVCI est d'abord prophylactique : l'objectif est d'obtenir une absence totale de nausées et de vomissements. Seule une perte d'appétit est tolérée.

Une fois le potentiel émétisant de chaque médicament anticancéreux défini, l'AFSOS propose quatre étapes successives pour prendre en charge les NVCI (16).

Etape 1 : définir le niveau de risque émétisant du protocole de traitement anticancéreux en prenant le potentiel du médicament le plus émétisant.

Etape 2 : choisir une prophylaxie primaire adaptée au risque émétisant du protocole de traitements (présentée dans le tableau ci-dessous).

Tableau 3 : prise en charge prophylactique primaire proposée par l'AFSOS selon le niveau de risque émétisant du protocole

Niveau de risque	Jour 1	Jours suivants
Hautement émétisant (au choix, sans ordre de préférence)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125mg • Sétron (au choix) • Corticoïdes : 12mg dexaméthasone ou équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80mg (J2 – J3) • Corticoïdes : 8mg dexaméthasone ou équivalent (J2 – J3 – J4)
	<ul style="list-style-type: none"> • NEPA (Nétupitant 300mg / Palonosétron 0.5 mg) ou Rolapitant 180mg + Sétron (au choix) • Corticoïdes : 12mg dexaméthasone ou équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes : 8mg dexaméthasone ou équivalent (J2 – J3 – J4)
Modérément émétisant (au choix, sans ordre de préférence)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125mg • Sétron (au choix) • Corticoïdes : 12mg dexaméthasone ou équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 80mg (J2 – J3)
	<ul style="list-style-type: none"> • Rolapitant 180mg • Sétron (au choix) • Corticoïdes : 12mg dexaméthasone ou équivalent 	
Faiblement émétisant (au choix, sans ordre de préférence)	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament anti-D2 : métoclopramide, alizapride 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Sétron (au choix) • Corticoïdes : 8mg dexaméthasone ou équivalent 	
Très faiblement émétisant	Pas de prophylaxie primaire	

Etape 3 : envisager de « surclasser » la prophylaxie si le patient présente des facteurs de risque.

Cette décision est laissée à l'appréciation du prescripteur. Les facteurs de risques sont décrits dans la littérature (17) : patient ayant un âge inférieur à 55–60 ans ; patient de sexe féminin ; patient particulièrement sujet aux nausées dans un contexte hors cancérologie (nausées matinales, nausées gravidiques, mal des transports) ; sommeil inférieur à sept

heures la veille du traitement anticancéreux ; patient anxieux ou patient qui pense être à haut risque de NVCI ; antécédent de NVCI lors d'une ligne précédente de traitement.

En parallèle, un seul facteur protecteur a été identifié à ce jour : l'intoxication alcoolique chronique, mais le mécanisme sous-jacent demeure inconnu (18).

Une prise en charge surclassée d'un risque déjà « hautement émétisant » est composée de la même prophylaxie avec ajout d'olanzapine 5mg pendant cinq jours (19).

Etape 4 : mettre en place une prophylaxie secondaire si des NVCI surviennent malgré tout.

Les médicaments les plus utilisés dans cette indication sont les médicaments anti-D2, les benzodiazépines de préférence à demi-vie courte, et l'olanzapine.

3. REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

GENERALITES

Les réactions d'hypersensibilité à un médicament sont des réactions imprévisibles survenant de quelques minutes à quelques jours après leur administration. Leur gravité peut varier d'un simple prurit au choc anaphylactique. Tous les organes du corps humain peuvent être impactés (10).

Le terme d'hypersensibilité regroupe deux types de réactions : les allergiques impliquant un mécanisme immunologique, et les non allergiques. Parmi les réactions allergiques, on distingue celles qui sont IgE médiées de celles qui ne le sont pas (médiation par les IgG, les lymphocytes T, les polynucléaires éosinophiles...). Quelles que soient leurs étiologies précises, les réactions d'hypersensibilité sont classées par gravité, de 1 à 5 (14) selon les symptômes qu'elles provoquent.

Tableau 4 : classification des réactions d'hypersensibilité selon leur symptomatologie – National Cancer Institute (NCI)

Classification	Symptomatologie
Grade 1	Léger flush, rash cutané, fièvre <38°C
Grade 2	Flush, rash, urticaire, dyspnée, et/ou fièvre >38°C
Grade 3	Bronchospasme avec ou sans urticaire, hypotension
Grade 4	Anaphylaxie (réaction généralisée incluant urticaire, œdème, difficultés respiratoires, signes digestifs et/ou malaise)
Grade 5	Décès

ANTICANCEREUX A RISQUE D'HS EN ONCOLOGIE MEDICALE

Presque tous les agents anticancéreux peuvent être associés à des réactions d'hypersensibilité (20). Les réactions graves (grade 4 ou 5) suite à l'administration d'anticancéreux sont rares (<5%, (8)), elles surviennent systématiquement pendant la perfusion. Les réactions de moindre gravité peuvent survenir jusqu'à trois jours après la fin de l'administration (10).

Le tableau suivant recense les anticancéreux d'oncologie médicale ayant le plus de risque de provoquer des hypersensibilités. Le mécanisme en cause, la chronologie de survenue par rapport à la première administration, l'incidence et la gravité sont précisés quand des données existent dans la littérature.

Tableau 5 : principaux anticancéreux injectables utilisés en oncologie médicale et à l'origine d'hypersensibilité : mécanisme, chronologie, incidence et gravité

Anticancéreux	Mécanisme	Chronologie	Incidence	Gravité
Docétaxel	Réaction non IgE médiée Implication des lymphocytes T (LT), du complément, des mastocytes (21,22)	Généralement pendant la 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} perfusion (23)	25 – 50 % (24)	2% grade 4 (24)
Paclitaxel			8 – 45 % (24)	40% grade 1 1.3% grade 3 ou 4 (24)
Carboplatine	Réaction IgE médiée (25)	Généralement après la 7 ^{ème} perfusion (26)	<1% dans les cinq 1ères perfusions 27% après la 7 ^{ème} perfusion 44% en 3 ^{ème} ligne de traitement (24)	50% grade 3 ou 4 (24)
Cisplatine		Généralement après la 6 ^{ème} perfusion (20)	5 – 20%, augmente si radiothérapie concomitante (24)	
Oxaliplatine	Globalement mal connu Implication des IgE, quelques cas d'HS médiée par les IgG (27,28)	Généralement après la 6 ^{ème} perfusion (29)	12-19% (30,31)	1.6% de grade 3 ou 4 (24)
Cetuximab	Réaction IgE médiée (32)	Généralement pendant la 1 ^{ère} perfusion (8)	2 à 20% selon le terrain atopique du patient (33)	0.1% de grade 5 (33)
Avelumab	Réaction médiée par les LT et les cytokines (34)	Généralement pendant les quatre 1ères perfusions (35)		
Ramucirumab	Réaction non IgE médiée (36)			

PRISE EN CHARGE DES HS

La prise en charge des HS est composée de deux types de mesures : les mesures prophylactiques et de surveillance pour éviter la réaction, et les mesures de gestion immédiate et à distance de l'HS si la réaction se produit. Les différentes mesures sont détaillées ci-dessous.

Monitoring clinique : il est nécessaire tout au long de la perfusion d'anticancéreux pour pouvoir gérer rapidement une réaction grave (10,37).

Prophylaxie médicamenteuse : l'objectif est de réduire l'incidence et la gravité des réactions à l'aide d'antihistaminiques (H1, H2) et/ou de corticostéroïdes. Ces prises en charge sont indiquées pour certains anticancéreux (10,37)(10,37). Elles ne font pas l'objet de recommandations par des sociétés savantes, mais sont décrites dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : prémédications recommandées dans les RCP des médicaments étant particulièrement à risque d'hypersensibilités

Anticancéreux	Prémédications proposées par le RCP
Avelumab (35)	J0 : Antihistaminique + Paracétamol avant les quatre premières perfusions – laissé à l'appréciation du médecin pour les cures suivantes
Cetuximab (38)	J0 : Antihistaminique + Corticoïdes
Docétaxel (39)	J-1, J0, J1 : Dexaméthasone 16mg par jour
Paclitaxel (40)	J0 : Dexaméthasone 20mg + Diphénydramine 50mg (<i>ou autre anti-H1</i>) + Cimétidine 300mg (<i>ou autre anti-H2</i>)
Ramucirumab (41)	J0 : Antihistaminique H1 - Si réaction malgré cette prémédication, Paracétamol + Anti-H1 + Dexaméthasone aux cures suivantes
Sels de platine (37)	Prémédications non indiquées car semblent inefficaces

Gestion immédiate de l'HS : la conduite à tenir diffère selon la gravité de l'évènement. Lors d'une réaction de grade 1 ou 2, une perfusion à un débit plus lent est en général suffisante pour éviter les réactions ultérieures. Si la réaction est plus grave, la perfusion est arrêtée et des médicaments sont administrés en urgence pour traiter les symptômes (8). La réintroduction ou non du médicament relève d'une décision médicale prenant en compte le type de réaction, les antécédents du patient et son état clinique. Elle pourra se faire sous surveillance, avec des prémédications renforcées si le praticien l'estime nécessaire (42).

Tests cutanés (*gestion à distance de l'HS*) : ils peuvent s'avérer utiles pour incriminer de manière certaine le médicament suspecté. Un test cutané positif confirme une réaction médiée par les IgE. Ce type de test est donc indiqué pour les sels de platines, mais demeure peu fiable pour les taxanes car la réaction n'est pas IgE médiée (9).

Désensibilisation (*gestion à distance de l'HS*) : elle doit être envisagée si le traitement est essentiel pour la survie du patient. Le principe est de rétablir temporairement une tolérance à l'anticancéreux en réintroduisant progressivement et sous étroite surveillance l'antigène qui a causé la réaction initiale (43).

4. ANALYSE PRELIMINAIRE DE LA LITTERATURE

La juste prescription des pré- et post-médications est essentielle pour améliorer la tolérance du patient, mais elle s'avère complexe en raison de la multiplicité des recommandations.

Pour les NVCI, plusieurs sociétés savantes proposent des prises en charge standardisées selon le niveau de risque émettant du protocole. On retrouve parmi elles les recommandations de l'AFSOS précédemment citées, mais aussi celles de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), l'ESMO (European Society for Medical Oncology), le MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), le NCCN (National Comprehensive Cancer Network)... Les propositions de pré- et post-médications de ces sociétés demeurent similaires, mais la multiplicité des sources ainsi que les divergences, néanmoins toujours mineures, rendent complexe l'harmonisation de la prise en charge (15). A cela, s'ajoute une difficulté supplémentaire : au-delà des prescriptions standardisées proposées, il est parfois souhaitable de considérer les facteurs de risque des patients pour compléter la prise en charge et limiter au maximum les effets indésirables. Cette décision est entièrement laissée à l'appréciation du prescripteur (44).

Concernant les réactions d'hypersensibilité, aucune société savante n'a répertorié les différentes prises en charge médicamenteuses ; les éventuelles pré- et post-médications sont décrites dans chaque RCP, rendant fastidieuse la juste prescription.

Ainsi, d'après *Roeland et al. (2020)*, 35% des médecins qui prescrivent des prémédications pour des protocoles de chimiothérapies comprenant du cisplatine (45) ne le font pas de manière adaptée. Les résultats sont globalement similaires pour les prémédications anti-émétisantes des autres anticancéreux (46). Il n'a pas été retrouvé d'étude de pertinence globale des prémédications contre à la fois les HS et les NVCI.

5. PARCOURS DE SOINS EN ONCOLOGIE MEDICALE AU CHU DE NANTES

Le CHU de Nantes est un hôpital multisites. Au total, neuf établissements sont répartis dans l'agglomération nantaise, parmi lesquels le site principal de l'Hôtel Dieu, l'hôpital Guillaume et René Laennec, l'hôpital Saint Jacques et l'hôpital Bellier.

L'oncologie médicale du site de l'Hôtel Dieu regroupe les cancers dits solides de localisation digestive, urologique et ORL. Les cancers du thorax sont quant à eux traités sur le site de l'hôpital Guillaume et René Laennec.

Toutes les prises en charge de patients atteints de cancers sont décidées au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire en regard des données cliniques et physiologiques du patient et de l'état de la science. De nombreux professionnels de santé sont impliqués : oncologues, chirurgiens, médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens, psychiatres, psychologues, Infirmiers Diplômés d'État (IDE), assistants sociaux, diététiciens...

Si le cancer est résécable, une partie de la prise en charge est réalisée dans un service de chirurgie. Les unités les plus souvent concernées sont celles de chirurgie oncologique digestive et endocrinienne (54 lits), chirurgie maxillo-faciale/chirurgie ORL (54 lits), et chirurgie urologique (27 lits).

Si le patient est fragile ou si la prise en charge est complexe, les traitements médicamenteux et autres actes de suivi sont réalisés à l'unité polyvalente d'oncologie médicale (UPOM, 14 lits). Si son état général le permet, ils sont réalisés en hôpital de jour (HDJ, 12 lits). Au CHU de Nantes, 10 000 séjours ont eu lieu en 2021 pour des indications ORL, digestives et urologiques, soit 3% d'évolution par rapport à 2020. Quatre-vingt-dix % de ces séjours se sont réalisés en HDJ, et 10% à l'UPOM. Au total, cela représente 8000 préparations injectables qui ont été validées pharmaceutiquement et fabriquées à l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO).

D'un point de vue pratique, l'ensemble des éléments de prescription, validation pharmaceutique, préparation, dispensation et administration sont consignés dans un logiciel unique : *Chimio® (computer engineering)*.

Concernant l'HDJ d'oncologie médicale de l'Hôtel Dieu, environ 70 protocoles d'anticancéreux sont régulièrement utilisés auprès de 15 à 20 patients par jour. Les médecins et pharmaciens analysent le dossier médical du patient et un bilan biologique récent la veille de son rendez-vous afin de pré-valider la cure et d'anticiper la fabrication des anticancéreux injectables. Le médecin complète ces données par un appel au patient pour recueillir des informations sur son état général. Si l'ensemble de ces éléments est validé, les patients se présentent le jour de leur rendez-vous où ils sont revus par le médecin, puis ils

se rendent dans leur chambre pour l'injection de leur(s) traitement(s). Si besoin, des prémédications sont administrées par voie orale ou en perfusion sur 30 minutes avant l'administration du premier anticancéreux du protocole prescrit. Les éventuelles pré- et post-médications contre les réactions anticipées et retardées sont à prendre par voie orale à domicile, et nécessitent donc une bonne compréhension et adhérence de la part du patient. L'objectif de ce type de séjour est de garantir une prise en charge de qualité tout en réduisant au maximum le temps d'hospitalisation des patients.

6. OBJECTIF DU TRAVAIL

Au regard de ces données et de notre pratique au CHU de Nantes, un travail a été initié conjointement avec les équipes médicales et soignantes.

La démarche est de réaliser un état des lieux des prescriptions sur le logiciel et de la prise effective des prémédications en HDJ d'oncologie médicale, puis d'analyser les données recueillies en prenant en compte les recommandations, la tolérance et l'éventuel terrain à risque des patients.

Le premier objectif est d'assurer une juste prescription des prémédications. Si nécessaire, une adaptation et une harmonisation des protocoles de prémédications (notamment dans le logiciel *Chimio*[®]) sera réalisée.

Le second objectif du travail est de réfléchir à un passage des prémédications vers des formes exclusivement *per os* à prendre à domicile, si les patients l'acceptent, sont globalement observants et que la situation le permet. Pour évaluer si cette substitution est envisageable, nous nous intéresserons à quatre critères. La bonne prise des pré- et post-médications déjà prescrites en voie orale est évaluée grâce à l'interrogatoire du patient. Durant l'entretien, il lui est également demandé s'il est habituellement autonome dans la prise de l'ensemble de ses traitements personnels. Son observance globale est évaluée grâce à un questionnaire de Girerd. Son attitude vis-à-vis de cette substitution est recueillie *via* un questionnaire validé par l'équipe médicale et pharmaceutique. Si la substitution vers des formes exclusivement *per os* paraît réalisable, des propositions de prescription standardisée seront réalisées.

In fine, nous espérons que ces ajustements amélioreront le confort des patients et la qualité de leur prise en charge, fluidifieront l'organisation de l'HDJ et permettront l'harmonisation des pratiques entre prescripteurs.

PARTIE II : ARTICLE

OVERVIEW OF PREMEDICATION PRESCRIPTION AND INTAKE IN AN ONCOLOGY DAY HOSPITAL: WHAT DO WE NEED TO CHANGE TO IMPROVE PATIENT MANAGEMENT?

Annabel Goubil, Laurine Lallier, Elodie Peyrilles, Dahna Coupez, Christèle Le Guill, Clémentine Fronteau, Nicolas Cormier

La version française de l'article est présentée en annexe 1.

Journal of Oncology
Pharmacy Practice

Overview of premedication prescription and intake in an oncology day hospital: what do we need to change to improve patient management ?

Journal:	Journal of Oncology Pharmacy Practice
Manuscript ID	JOPP-22-0565
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	premedication, oncology, day hospital, oral forms, compliance with recommendations
Abstract:	<p>Background - Premedication of cancer therapy against nausea and vomiting (NV) and hypersensitivity reaction (HS) is essential for a good management of patients. However, this prescription is not always optimal. Today, as a large part of cancer therapies are administered in day hospitals (DH), premedication taken the day of the cancer treatment is injected as a 30-minutes infusion.</p> <p>Objective - To assess compliance with recommendations for premedication prescription and intake; to analyse patient attitude about switching to exclusively oral forms taken at home.</p> <p>Method - The study is conducted in the medical oncology DH of a French Hospital from January 17th to February 25th, 2022. The data collection is carried out as an individual interview, associated with the distribution of two questionnaires. Data are coupled with the premedication set up on our software and the last medical report.</p> <p>Results - Seventy patients were included for interviews. Regarding software prescriptions, our configuration was consistent with recommendations in 100% of cases for HS and 37% for NV. Intakes are considered optimal when recommendations, tolerance, background and adherence of the patient is taken into account. Intakes were compliant in 51.4% of cases, non-compliant in 17.1% and debatable in 31.5%. Disparities between the practices of different physicians were identified. Regarding the feasibility of oral substitution, it could concern 63.5% of patients.</p> <p>Conclusion - This work makes it possible to improve the management of all patients and to make the operation of the care unit more fluid.</p>

ABSTRACT

Background - Premedication of cancer therapy against nausea and vomiting (NV) and hypersensitivity reaction (HS) is essential for a good management of patients. However, this prescription is not always optimal. Today, as a large part of cancer therapies are administered in day hospitals (DH), premedication taken the day of the cancer treatment is injected as a 30-minutes infusion.

Objective - To assess compliance with recommendations for premedication prescription and intake; to analyse patient attitude about switching to exclusively oral forms taken at home.

Method – The study is conducted in the medical oncology DH of a French Hospital from January 17th to February 25th, 2022. The data collection is carried out as an individual interview, associated with the distribution of two questionnaires. Data are coupled with the premedication set up on our software and the last medical report.

Results – Seventy patients were included for interviews. Regarding software prescriptions, our configuration was consistent with recommendations in 100% of cases for HS and 37% for NV. Intakes are considered optimal when recommendations, tolerance, background and adherence of the patient is taken into account. Intakes were compliant in 51.4% of cases, non-compliant in 17.1% and debatable in 31.5%. Disparities between the practices of different physicians were identified. Regarding the feasibility of oral substitution, it could concern 63.5% of patients.

Conclusion - This work makes it possible to improve the management of all patients and to make the operation of the care unit more fluid.

1. INTRODUCTION

Advances in oncology have been constant and have led to better management of cancers and improved quality of life (47,48). However, both former and new treatments have adverse effects. Some of them are non-specific such as nausea and vomiting (NV) and hypersensitivity reactions (HS) (49,50). These toxicities impair patients' quality of life and may lead to postponement or even discontinuation of cancer therapy (51). For example, unmanaged NV leads to delayed management of cancer in 20% of cases (52). Treating properly and systematically these adverse events is essential.

Among the arsenal of management available to avoid these two toxicities, pre- and post-medications have shown their value (53,54). Many learned societies recommend specific combinations of drugs to prevent NV. Protocols differ according to the emetogenic risk of the cancer therapy (minimal, low, moderate, high) and the patient's condition (55). Management will be increased if several risk factors are present, including young age, female gender, anxiety, sleep disorders before treatment, or a NV background (56). The main drugs that can be used are serotonin antagonists (anti-5HT₃), neurokinin type 1 receptor antagonists (anti-NK1), corticosteroids, short half-life anxiolytics and olanzapine (53,56). If recommended, pre- and post-medication for HS are summarized in the instructions of the cancer therapy. These are mainly H₁ and H₂ antihistamines and corticosteroids (35,38–41,54).

Despite their proven value, premedication are often neglected (57). According to Roeland *and al* in 2020, 35% of physicians who prescribe premedication for chemotherapy protocols including cisplatin are not doing it in an appropriate manner (58). The prescription of premedication for chemotherapy with another emetogenic risk has also been shown to be suboptimal (59). No study about the rest of the premedication for HS or for HS and NV both has been found.

Various factors may explain these inappropriate prescriptions: on the one hand, the correct prescription of premedication may seem to be a minor consideration compared to the complexity of the overall patient's management. On the other hand, it is very tedious, because of the large number of sources describing the management of toxicities and their relevance (55,60), and the many prescription supports. For example, a premedication may be set up as part of the chemotherapy protocol, or it may be added manually by the physician. It is not always easy to know the regulatory restrictions of these drugs: they can be available in pharmacies or only in hospitals, reimbursement is sometimes restricted to a particular indication, a specific form of prescription is needed... And there is an additional difficulty: beyond the standardised prescriptions recommended by pharmaceutical

companies and learned societies, risk factors of patients should be considered to complete the management (61,62). However, the decision is entirely left up to the doctor's discretion.

For all these reasons, it is essential to improve our prescriptions and to ensure that the patient takes the premedication correctly to achieve optimal quality of care and life. This is particularly important in DH, as the patient goes home after the administration of cancer therapy, without prolonged monitoring. If delayed adverse effects occur, the adjustment of management is less easy than in conventional hospitalisation, and their reports to health professionals is lower (57).

Despite these difficulties, outpatient activity is constantly increasing and is reaching saturation: in our establishment, DH in medical oncology represents 90% of patient stays compared to conventional hospitalisation. In this context and keeping in mind that it is essential to maintain an optimal comfort for patients and to accompany them through any changes, we can ask ourselves whether it would be relevant to take all premedication at home and orally, if patients accept it and if the situation allows it.

Today, premedication taken the day of cancer treatment are mostly administered by nurses by intravenous (IV) infusion over 30 minutes. The other pre- and post-medications, taking care of anticipated and delayed NV, are already taken orally, at home by the patient.

The aim of our study is to evaluate the relevance of patient prescriptions and intakes in medical oncology DH; and to analyse patients' attitude about a substitution towards oral forms taken at home exclusively. The objective is to ensure optimal and comfortable prescription of premedication, by adapting and harmonising protocols if necessary and by supporting patients in this change.

2. METHOD

Study design

This is a prospective, uncontrolled, single-centre observational study.

Study sample

The study is conducted in the medical oncology DH of a French University Hospital, treating almost exclusively cancers of digestive, urological and ears-nose-throat (ENT) location.

The data is collected by the same operator for five weeks, five half-days per week, from January 17th to February 25th, 2022, (*i.e.* 25 half-days).

Involvement in the study is presented to all patients scheduled and present in the department during these time slots. They must have IV premedication related to their current cancer treatment, be volunteers, and able to communicate.

The following patients are excluded from the study: institutionalized or homeless, not speaking French, not having premedication, not wishing to participate in the study and included in clinical trial protocols.

Data collection

Data collection is carried out as an individual interview with patients during the administration of their cancer treatment.

A number is assigned to each patient who agrees to participate in the study to maintain their anonymity. All data collected are pseudo-anonymised and are detailed below.

- Socio-demographic characteristics: sex, age, travel time between home and the hospital
- Disease and treatment: nature of the cancer, cancer treatment and premedication, number of cycles' treatment
- Background and tolerance: history of NV (drug-induced, transport, anxiety) and HS (related or not to the administration of cancer therapy), presence of NV or HS during the previous cycle of treatment (48 hours before administration and up to five days after), notion of a change in premedication since the last treatment
- Adherence of the patient: assessment of the intake of pre- and post-medications already prescribed orally (if concerned), independent intake or presence of a caregiver

At the same time, two questionnaires are given to patients, with the instruction to return them completed. They were used to complete the data collected during the interview.

- A Girerd questionnaire with six closed questions to assess the patient's overall compliance with their usual treatments
- A questionnaire assessing patients' attitude towards a substitution of premedication by oral forms, taken at home when the situation allows it. The questionnaire is composed of eleven statements for which the patient is asked to position himself on a four-point Likert scale: completely agree, agree, disagree, completely disagree. The questionnaire was drawn up by the pharmaceutical team and validated by the medical team. It is presented in Annex 2.

The data collected for each patient was then coupled with their premedication set on our software and their last medical report.

Data analysis

To analyse the premedication set up in our software and those taken by patients in a uniform way, we decided that recommendations used as reference will be those of the AFSOS for NV and of pharmaceutical companies' instructions for HS. Cancer drugs particularly at risk of HS used in medical oncology are: avelumab, carboplatin, cisplatin, cetuximab, docetaxel, oxaliplatin, paclitaxel, ramucirumab. This decision was made jointly by both pharmaceutical and medical team.

A quantitative analysis using data collected will be realised, with proportions, percentages, and the conduction of statistical test at risk $\alpha=5\%$. The objective is to obtain the following information:

- Concerning general characteristics of patients' sample:
 - o Profile of patients interviewed: sex, age, cancer site and stage
 - o Proportion of patients with risk factors or background, *i.e.* young women, history of NV (transport, anxiety, medication) or history of HS (related or not to medication)
 - o Proportion of patients with NV (grade 1 and above) and HS reaction (grade 1 and above) during the previous cycle of treatment
- Concerning the relevance of premedication prescriptions and intake:
 - o Proportion of prescriptions properly configured on our software, *i.e.*, strictly in accordance with AFSOS recommendations for NV and laboratories instructions for HS, without considering neither the background nor the patient's tolerance. A prescription of this type constitutes the current configuration objective. If necessary, the physician can adapt the management of patients by prescribing additional premedication or removing them. This decision for configuration was made when the software was settled in our hospital to standardize the care.
 - o Proportion of patients who take premedication properly, considering the compliance with recommendations, the patients' adherence to treatment, their background and their tolerance during the last treatment

- Impact of a potential under-prescription of premedication on the frequency of NV, with a Chi-square statistical test carried out at a $\alpha=5\%$ risk.
- Concerning the harmonisation of premedication prescriptions between physicians: identification of possible differences in prescribing for patients with the same emetogenic and HS risk, proportions of the different practices.
- Concerning a possible substitution of premedication by oral forms taken at home:
 - Proportion of patients claiming to have taken their oral premedication properly during the last cycle (if concerned)
 - Proportion of patients declaring themselves autonomous in taking all their usual treatments (if concerned)
 - Proportion of patients declaring to be globally adherent (score of 0 or 1 according to Girerd)
 - Patients' ability to swallow medications (especially for patients with ENT cancers)
 - Patients' attitude about substitution: proportion of patients in favour of change, nature of perceived obstacles and benefits

Ethical considerations

Patients are systematically given an information note on the study before any potential participation (*annex 3*). Their informed consent is obtained orally.

The research protocol of the study was validated by a group of ethics in the field of health on January 14th, 2022, and registered with the clinical research department of the University Hospital (*annex 4*).

3. RESULTS

Sample studied

According to provisional schedule, an average of 15 to 20 patients come to the medical oncology DH each day.

There were 532 visits between January 17th and February 25th, 2022, of which 332 were related to the administration of a cancer drug requiring injectable premedication.

The details of the patients screened, included, and excluded from the study are presented in figure 2. Finally, 70 patients were interviewed by our operator. Of these, 63 patients returned the Girerd questionnaire and the questionnaire assessing their attitude towards oral substitution, *i.e.*, 90% of the patients interviewed.

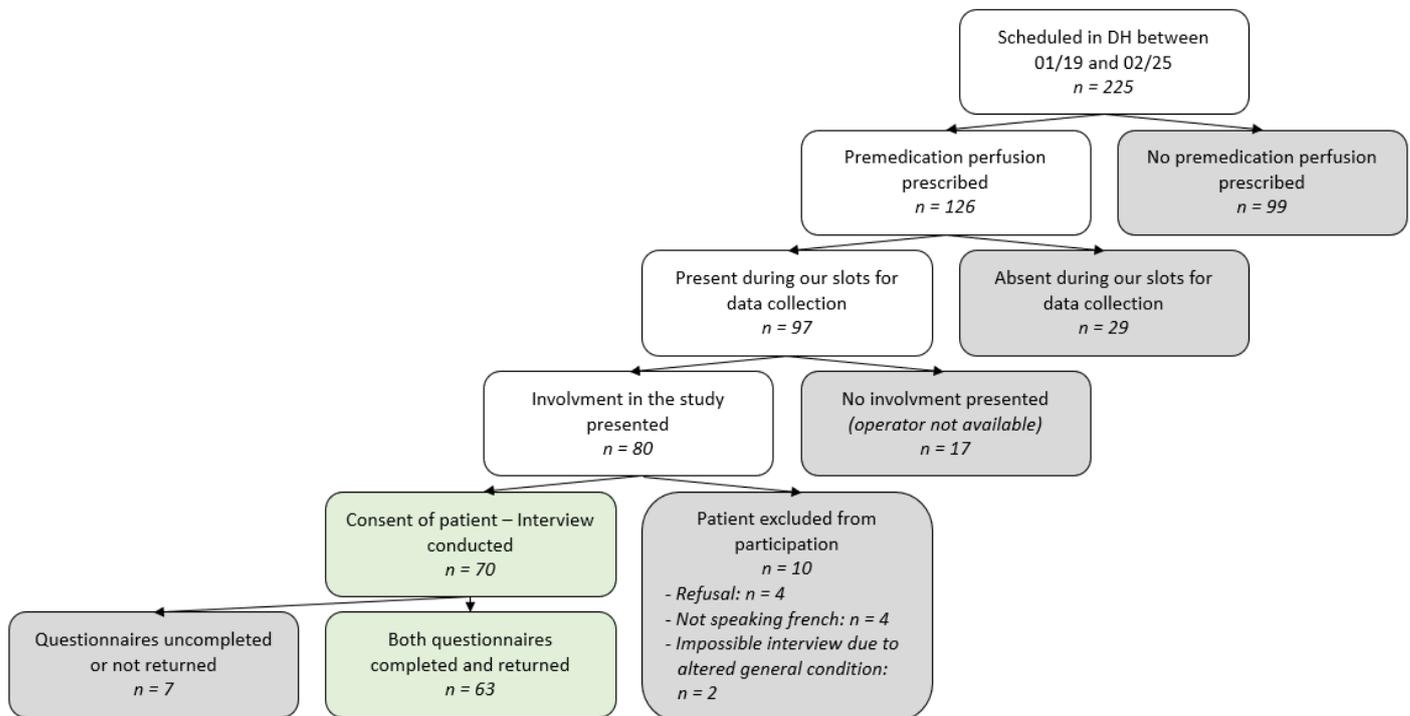


Figure 2: selection of our sample - included and excluded patients

The results presented are divided into several parts: first, general information about the patients, their treatment, their background, and their tolerance to cancer drugs; then an analysis of premedication prescriptions on our software and intakes by the patients; a review of the main disparities found among the prescriptions; and finally, a section on the feasibility of substituting premedication with oral forms taken at home

General characteristics - background - tolerance

The age, sex, type, stage of cancer, risk level of treatment in terms of NV and HS, presence or absence of a background and tolerance to the last treatment of the 70 patients interviewed are summarised in table 7.

Table 7: summary of the general characteristics of the patients interviewed and their treatments

Sex			
Woman	32,9 %	n=23	
Man	67,1 %	n=47	
Average age			
Of women	65 +/- 9,2 years old (y.o.)		
Of men	61,4 y.o.		
Of men	66,8 y.o.		
Type of cancer			
Digestive cancer	80 %	n=56	
Urological cancer	10 %	n=7	
ENT cancer	7,0 %	n=5	
Other cancer	2,9 %	n=2	
Stage of cancer			
Metastatic cancer	81,4 %	n=57	
Localized cancer	18,6 %	n=13	
Risk level of the cancer protocol in terms of NV			
Minimal risk	8,6 %	n=6	
Low risk	42,9 %	n=30	
Moderate risk	38,6 %	n=27	
High risk	10 %	n=7	
High risk of HS concerning the cancer medications			
Taxanes (paclitaxel, docetaxel)	8,6 %	n=6	
Cetuximab	15,7 %	n=11	
Oxaliplatine	28,6 %	n=20	
Other (avelumab, ramucirumab)	7,1 %	n=5	
Patient background			
NV background (transport, anxiety, previous treatment)	25,7 %	n=18	
HS background (connected or not connected to a previous administration of cancer drug)	25,7 %	n=18	
Young woman (< 55 years old)	8,6 %	n=6	
Tolerance during the previous cycle of treatment			
NV G1	31,4 %	n=22	
NV G>1	8,6 %	n=6	
HS G1	15,7 %	n=11	
HS G>1	0 %	n=0	

Relevance of software prescriptions and premedication intake

Prescription on the software - The analysis of software prescriptions for patients allowed us to define proportions of consistency with recommendations for NV and HS (Table 8).

Table 8: consistency with AFSOS recommendations for NV and laboratories instructions for HS, without considering potential risk factors

Consistent	37 %, n=26
Non consistent	62,8 %, n=44
Over-prescription	17,1 %, n=12
Under-prescription	45,7 %, n=32, 37% of which were caused by a lack of Aprepitant setting

Among all these prescriptions, it is important to note that 100% of premedication settings for HS are compliant. For NV, only 37% of the premedication protocols are following the AFSOS recommendations. The anomalies are mainly due to poor configuration of moderately emetogenic chemotherapy (4% consistent) and highly emetogenic chemotherapy (14% consistent). The minimally emetogenic and lowly emetogenic protocols are quite well set up (100% and 60% consistent respectively).

Actual intake of patients - The joint analysis of software prescriptions and data collected for each patient allow us to consider: AFSOS recommendations, laboratories instructions as well as the patient's tolerance and background. For each patient, the pre- and post-medication taken are considered to be appropriate, inappropriate or debatable. The summary of the results is described in figure 3.

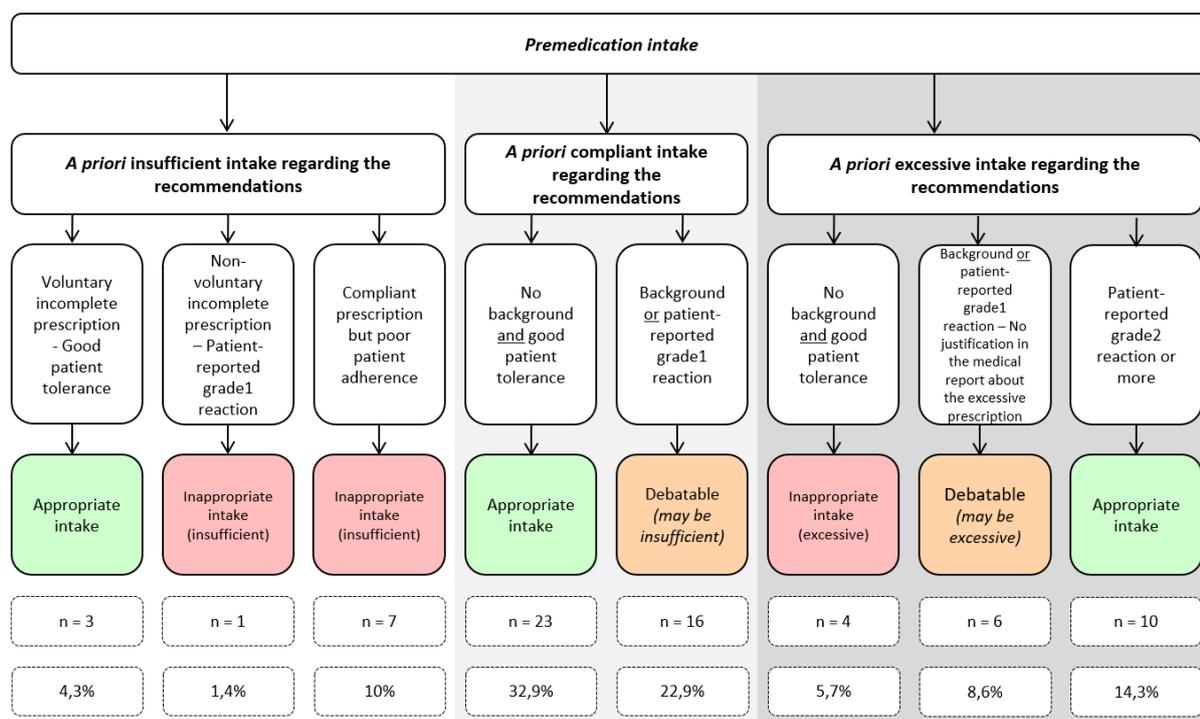


Figure 3: summary of the relevance of premedication intake, considering recommendations (AFSOS and laboratories instructions), patient's tolerance and background

All in all, 51.4% of cases were appropriate and 17.1% were not. In 31.5% of cases, the relevance of premedication can be discussed. In 18.75% of cases where the intake is debatable and potentially insufficient, the problem is caused by under-reporting by the patient to the physician. The prescriber cannot adapt the management because he is not aware of a reaction.

Impact of under-prescribing premedication - The aim was to determine whether under-prescribing NV medication alters the risk of NV compared to correct or over-prescribing. The results obtained are described in table 9.

Table 9: number of patients affected by NV according to premedication intake (insufficient versus compliant and excessive)

	Correct or excessive intake	Insufficient intake	Total
NV	14	16	30
No NV	33	7	40
Total	47	23	70

A Chi-square test with 1 degree of freedom was performed and interpreted at $\alpha=5\%$ risk. There appeared to be a bigger risk of NV when intake was insufficient compared to correct or excessive (69.6% v 29.8%; $P<0.01$).

Variations in practices

Oxaliplatin – Prescriptions of premedication for HS reactions were compliant but not identical. For four out of 20 patients (20%), dexchlorpheniramine were prescribed to prevent HS reaction. For the remaining 16 patients, no specific management for HS risk is offered.

Ondansetron - For six patients, oral ondansetron 8 mg was prescribed for five days after the administration of cancer therapy. Three patients were taken it consistently and three when needed. Each time, they were complex patients with resistant NV. This additional prescription of ondansetron did not eliminate NV in any case.

Corticosteroids - Corticosteroids prescribed were IV methylprednisolone and oral prednisolone. Taking AFSOS recommendations as reference, only four patients out of 61 (6.6%) were prescribed a corticosteroid dosage consistent with these recommendations. For 17 patients (27.9%), the prescribed doses were superior to those recommended by the AFSOS, but this could be explained by the concomitant administration of a cancer drug with a known HS risk. Given this questionable situation, these prescriptions were considered to be appropriate, even if a work of harmonization and research about relevance is needed. For 40 patients (65.5%), the doses prescribed were superior to those recommended by AFSOS, without justification.

Lowly emetogenic protocols with associated HS risk requiring corticosteroid premedication

- Fourteen patients were concerned: of these, eight were prescribed corticosteroids as the only premedication, which played the role of anti-emetic and anti-allergic both. For the remaining six patients, the management was distinguished with two premedications: one for HS and another for emetogenic risk (figure 4). All of these prescriptions are considered to be appropriate, but a work of harmonisation is needed.

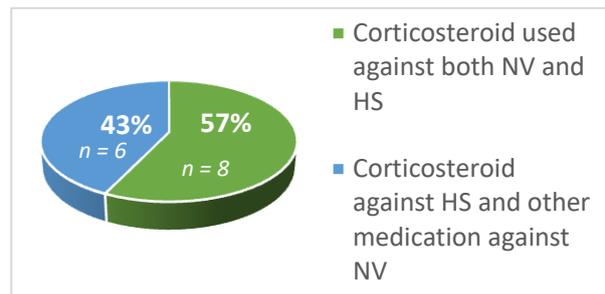


Figure 4: premedication for NV in low emetogenic protocols with associated HS risk

Lowly emetogenic protocols with no specific risk of HS

- In case of a lowly emetogenic protocol, only one premedication should be chosen. This medication changes from patient to patient. Of the 30 patients concerned, ten were taking an anti-5HT3 (ondansetron), eight corticosteroids. For the other 12 patients, an irrelevant prescription of two associated drugs was found (figure 5).

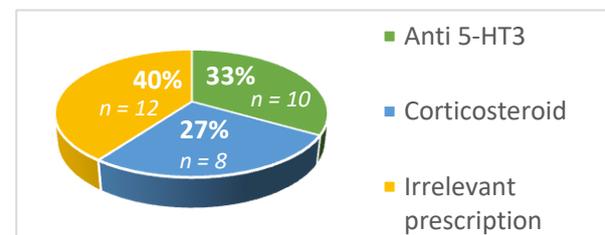


Figure 5: premedication against NV in case of lowly emetogenic protocols without associated HS risk

Compliance and attitude with oral substitution - In our study, substitution of premedication to oral forms is considered achievable by the medical and pharmaceutical team if four criteria are met.

- If concerned, the patient must declare that he/she had taken his/her pre- and post-medication properly during the previous cycle of treatment;
- their Girerd score must be 0 or 1 (corresponding respectively to very good compliance and a minimal compliance problem);
- they must be usually independent with taking their treatments
- they must be able to swallow medications (especially patients with ENT cancers) and they must be in favour of taking oral premedication at home (they must have completely agreed or agreed to the question "Would you be in favour of taking oral premedication at home before going to the hospital?". The results are detailed in table 10.

Table 10: number and proportion of patients meeting each of the four criteria for oral substitution of premedication, n = 63 patients

Declaring to have properly taken their pre- and post-medication during the previous cycle of treatment	87,3 %, n=55
Good compliance with treatments (Girerd score 0 or 1)	85,7 %, n=54
Declaring themselves independent in taking their treatments	98,4 %, n=62
Able and favourable to take oral forms	85,7 %, n=54
Four conditions met	63,5 %, n=40

Among the perceived advantages of substitution, 86.8% of patients consider that taking oral medications is more comfortable, 92.1% perceive the reduction in the workload of the nurses currently preparing and monitoring IV premedication as positive, 88.9% are in favour because it would allow them to spend less time in hospital. Among the potential obstacles, 26.9% of patients are worried about forgetting their treatments, and two patients added that they do not wish to shorten their hospital visit because they are reassured to be taken care by health professionals.

4. DISCUSSION

Profile of patients interviewed and relevance of premedication

According to the epidemiology of cancers in France, our sample is representative of population, in terms of the male/female ratio, age and type of cancer (63).

According to scientific literature, the proper use of premedication allows the elimination of NV in 70-80% of cases, *i.e.* NV persists in 20-30% of patients (57). In our study, about 40% of patients had NV during the last cycle of treatment. The frequency of HS vary widely between studies and cancer drugs administered (24). Following our results, approximately 15% of patients reported HS at the last treatment, which is compatible with the data usually observed in literature.

The configuration of premedication prescriptions in our software must be improved. Our goal is to comply with recommendations without considering the patients' possible risk factors. The physician must then complete his management by computer to adapt treatment to the patient's background and tolerance. In our study, only 37% of premedication for NV were set up properly, which means that pharmacists and doctors need to work on re-setting these premedications. Particular attention will be paid to the highly and moderately emetogenic

protocols, as well as to the setting of Aprepitant, since these three elements represent a large proportion of the non-compliances in setting.

This poor configuration is nevertheless partially rectified with manual prescriptions. Finally, more than half of premedication prescriptions are appropriate, *i.e.*, comply with recommendations and are adapted to patient's situation.

One third of the intake of premedication are considered debatable. Indeed, some reactions (NV or HS) are sometimes considered minor by the physician. The prescription is then strictly in accordance with the recommendations and does not consider this problem of tolerance. On the contrary, in some cases, the treatment is upgraded, even though the patient does not declare any background and no justification is found in the medical file. In both cases, these treatments can be justified, but there is still a need to harmonise practices.

Premedication were non-compliant in approximately one case out of six. This non-adapted intake is linked to poor adherence on the part of the patient in half of the cases, which underlines the importance of follow-ups and therapeutic support.

Our study also linked an increased risk of NV to insufficient premedication (69.6% v 29.8%; $P < 0.01$). The correct use and prescription of premedication is therefore essential and not only allows a reduction in adverse effects, but also an improvement in quality of life, a reduction in visits to emergency department and decrease the costs associated with hospitalisation (64). In the same way, good management of HS can make it possible to continue a first-line treatment instead of downgrading to another cancer therapy, potentially less effective (54).

Harmonizing practices

Oxaliplatin - Oxaliplatin is moderately emetogenic and has a known HS risk. The mechanism involved remains poorly understood. It seems to be IgE-related, and a few cases of IgG-mediated reactions have been described (24). The reaction usually occurs after the 6th infusion (29). Data in the literature are sometimes inconsistent. It would appear that premedication is only useful in limiting grade 1 or 2 reactions but has no effect on more severe reactions (30,65,66). Given the questionable usefulness of these premedication, the presence or absence of premedication is considered appropriate in our study. In the future, our goal is to harmonise our prescriptions by removing premedication against HS in the case of oxaliplatin administration. They will only be offered to patients with a high-risk background or a history of poor tolerance.

Ondansetron - Ondansetron may be prescribed for the management of delayed NV up to five days after administration of the cancer medication. This prescription is therefore considered appropriate in our work. However, Dranistar *and al* (2001) state that it is preferable to prescribe it only as a single dose during the first 24 hours after administration of the cancer medication, as its efficacy is too low compared to its price (67).

In our study, ondansetron was taken over five days for six patients, each time in complex situations, in case of resistant NV, after trials and failures of other therapies and with no alternative in the therapeutic arsenal of our institution. However, this type of prescription did not eliminate NV in any of our patients. We can ask ourselves whether it would not be relevant to propose palonosetron for these patients and therefore to include it in our arsenal. Palonosetron has been shown to be more effective than ondansetron in case of resistant NV with highly emetogenic chemotherapies (68,69).

Corticosteroids – Doses found in our study are not harmonised and vary from 40 to 120 mg methylprednisolone (*i.e.* from approximately 7.5 to 22.5 mg dexamethasone equivalent). Prescribing the optimal dose is not always straightforward as the recommended dose varies according to both the risk of emesis and HS.

For the management of NV, a precise dose is specified in the guidelines (12 mg dexamethasone or equivalent for the first day of a highly or moderately emetogenic protocol, 8 mg in all other cases).

For HS, the recommended dose is 20 mg for paclitaxel and 16 mg for docetaxel. The recommended dose for ramucirumab and cetuximab are not specified in laboratories instructions and are left to the physician's discretion. Lansinger *and al* (2021) compared the occurrence of HS following taxane administration when the dose was 10 mg or 40 mg of dexamethasone. No difference in the occurrence of adverse events was found. Therefore, we have decided to harmonise all HS management with dexamethasone 10 mg (or equivalent) for the four cancer drugs listed above (70). The dose will be adjusted if the patient has a high-risk background.

If the protocol requires corticosteroid management for both NV and HS, the higher dose of these two risks should be prescribed and the two doses should not be added together (71). If the protocol is lowly emetogenic, a single prescription of corticosteroids is sufficient. The addition of another antiemetic is unnecessary (72).

Lowly emetogenic protocols - After discussion with the medical team involved, it was decided that corticosteroids would be systematically preferred in the case where a single antiemetic would have to be chosen. This choice will harmonise practices and reduce the risk of HS.

Oral substitution of premedication

Oral substitution is achievable according to our four previously established criteria for approximately 60% of patients. Based on the same number of patients as at the time of our data collection, this would represent a saving of 30 minutes in the management of seven to eight patients per day, *i.e.*, a save of 3.5-4 hours over a full day. Time for preparation and monitoring by nurses and cost of medications and medical devices necessary for IV infusion will also be spared.

Medications proposed for the oral substitution are: cetirizine as an anti-H1 instead of dexchlorpheniramine, which has shown its iso-efficacy while being less sedative (73–75); ondansetron as an anti 5-HT3 because it is the best balance between efficacy and cost (76), prednisolone or dexamethasone depending on the protocol.

However, this oral switch should not be made at the expense of patient comfort. Patients for whom the four criteria are not met should remain on IV therapy. The same applies to patients treated with paclitaxel. Indeed, two premedication regimens are proposed in the laboratory instruction for this drug: an oral regimen with corticosteroids taken 12 and 6 hours before the dose, and an IV regimen, with a single injection 30 minutes before the infusion of the cancer medication. After discussion, we decided to keep premedication on IV form in order to avoid altering patients' comfort (77). The oral form is slightly more effective but the balance is not in favour of oral administration, as the risk of non-adherence is very high, because patients would have to wake up the night before their appointment to take their oral premedication (78).

It is also essential to have a standardised back-up solution if patients forget to take their premedication before their appointments. Indeed, more than a quarter of patients were concerned about their tolerance if they forget it. Hsu *and al* (2021) propose a systematic regimen of dexamethasone 8 mg in case of forgetfulness with good efficacy and minimal time loss (79). Similar solutions will be proposed for missed cetirizine or ondansetron.

Role of the different actors

This project to improve premedication practices should involve all actors who have a role in the management of premedication, whether it be the patients themselves, the physicians, the nurses, or the pharmacists.

Patients should be involved in their care. Health professionals should encourage them to report their adverse events. In our study, 20% of the potential under-use of premedication was related to a lack of reporting to the nurses or the medical team. Similarly, more than half of the non-compliances were related to lack of adherence by the patient and not to an inappropriate prescription. It has been studied that patients with NV often have a poor adherence (80), which underlines the need of therapeutic support and the interest of pharmaceutical interviews.

Nurses are the health professionals who spend the most time with patients. They are therefore in good position to identify patients at risk regarding the tolerance, the misunderstanding of their treatment and the poor adherence. They are currently in first line for re-explaining the treatment regimen (81,82). In our study, the nurses were made aware of the project: presentation of the initial work to the whole team, data collection at the time of chemotherapy administration and monitoring, opinion about substitution collected to ensure the feasibility of the project, feedback afterwards.

Pharmacists also have a role to play in improving practices. Greaves *and al* (2009) looked at the impact of a pharmaceutical presence directly in the care unit. Promoting the proper use of premedication and providing therapeutic advices directly to patients led to an increase in compliance with recommendations, a decrease in premedication consumption, a decrease in the occurrence of adverse events to be managed by doctors, and thus enabled other patients to be taking care of (80).

It is also the pharmacists who set up the premedication and cancer protocols in our institution. These protocols are then validated and if necessary adjusted by the physicians. When the prescribing software was deployed in our institution a few years ago, the change had to be made quickly and the first need was to set up the cancer drugs properly. Premedication were not a priority at the time, which explains why compliance with the recommendations against NV is only 37% in our data collection. It is therefore up to pharmacists to offer a new basis for work, in line with recommendations and adapted to the practices of our centre. It would be relevant to propose some tools to facilitate an optimal prescription.

Indeed, Roila *and al* (2004) showed that a simple audit of premedication with feedback to the department is not sufficient to significantly improve practices. Only real support for change has made it possible to improve them (83,84). This support can be a therapeutic follows up program or the implementation of standardised management protocols in the prescription software, adapted according to the nature of the cancer drug administered. Additional premedication would then be proposed directly in our software to upgrade the management in case of poor tolerance and high-risk background. The aim is to make the prescription of premedication as safe as possible, and it has been shown that prescribing with a software reduces the risk of error (85,86).

In addition, Nolte *and al* (87) studied the impact of creating a checklist to standardize the prescription of premedication. This action enabled compliance with the recommendations to rise from 73% to at least 87%, and the premedication budget to be reduced by more than two. Our objective is to carry out similar work but to integrate it directly into the prescription software.

5. CONCLUSION

Optimising the use of premedication is a multidisciplinary task involving doctors, pharmacists, nurses, and patients themselves. It is essential to seek the support of all these actors to improve practices. Our study has highlighted the importance of therapeutic support and pharmaceutical interviews to strengthen patients' adherence to their treatments. It has also proved to us the need to upgrade the configuration of premedication in our software to propose a standardised basis that can be adapted to patients' needs and circumstances. This "re" configuration will make it possible to propose exclusively oral forms for patients for whom substitution is possible. This work will allow us to improve the management of all patients and to make the operation of the care unit more fluid.

PARTIE III : DISCUSSION

1. FORCES DE L'ETUDE

La force de l'étude réside tout d'abord dans son originalité. A notre connaissance, il s'agit de la seule étude analysant la conformité de la prescription et de la prise des prémédications au sein d'une unité de soins, et s'intéressant à la fois aux HS et aux NV, quel que soit le potentiel émétisant de l'anticancéreux en cause.

Il s'agit par ailleurs d'une étude ayant un intérêt pratique : en différenciant la prise réelle des prémédications par les patients de l'état du paramétrage sur le logiciel *Chimio*[®], il est plus aisé d'identifier l'origine des anomalies et donc de proposer des actions d'amélioration (re-paramétrage, entretiens pharmaceutiques, référencement de nouveaux médicaments).

Le recrutement des patients a été relativement large : parmi les 126 patients ayant des prémédications injectables, non inclus dans un protocole d'essai clinique et venus sur la période étudiée, la participation à l'étude a été proposée à 80 d'entre eux, soit 63.5%. Cet effectif nous permet d'avoir des résultats que nous estimons représentatifs de l'ensemble des patients concernés en HDJ d'oncologie médicale.

Dans la grande majorité des cas, les patients se sont révélés volontaires et enclins à répondre à nos questions. Parmi les 80 patients à qui la participation a été proposée, seuls quatre ont refusé de répondre. Cette coopérativité a été facilitée par le déroulement de notre recueil de données. L'entretien était réalisé au moment de l'administration des prémédications ou de l'anticancéreux, à un moment où le patient est disponible et souvent sans occupation. Les questionnaires remis aux patients étaient complétés soit directement à la suite de l'entretien, soit plus tard et rendus au rendez-vous suivant. Cette flexibilité nous a permis de récupérer 90% des questionnaires distribués.

Le protocole de recherche a été rédigé et clairement détaillé dans ce manuscrit et dans les protocoles déposés auprès de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) du CHU de Nantes et auprès du comité d'éthique local (GNEDS). Ces travaux assurent la reproductivité des résultats et donc la possibilité pour un autre chercheur de réaliser ce travail et d'obtenir des données comparables.

Par ailleurs, un questionnaire validé, le questionnaire de Girerd, a été utilisé pour évaluer l'observance des patients à l'ensemble de leurs traitements.

Enfin, on peut souligner la mise en place simple de l'étude, qui ne nécessite pas d'espace de travail spécifique, ni de moyens matériels particuliers, ni de suivi dans le temps des patients. L'investissement principal était humain pour la réalisation des entretiens et l'analyse les résultats.

2. LIMITES ET BIAIS

Une partie de nos résultats est obtenue en complétant le recueil prospectif par une analyse rétrospective des comptes rendus médicaux des patients, notamment pour avoir connaissance d'une déclaration de NV ou HS aux praticiens et d'une éventuelle majoration de la prise en charge. Ces comptes rendus sont standardisés, systématiquement édités et sont complétés par le praticien, mais on ne peut pas éliminer la possibilité que certaines informations n'aient pas été retranscrites dans leur intégralité.

Un autre biais est la prise en compte non exhaustive des facteurs de risque de NV des patients (17). En effet, certains ont été pris en compte dans notre analyse : âge inférieur à 55–60 ans, sexe féminin, patient sujet aux nausées dans un contexte hors cancérologie (nausées matinales, nausées gravidiques, mal des transports), antécédent de NV lors d'une ligne précédente de traitement. Cependant, deux facteurs n'ont pas pu être considérés. Le facteur de risque « sommeil inférieur à sept heures la veille du traitement anticancéreux » n'a pas pu être évalué. En effet, nous avons interrogé les patients sur leur tolérance à la cure d'anticancéreux précédente. Afin de recueillir des données fiables, il ne nous semblait ni pertinent ni raisonnable de leur demander s'ils avaient dormi correctement une voire deux semaines avant le moment de l'entretien. L'anxiété du patient est également un facteur de risque de NV. Malheureusement, il nous a paru impossible à évaluer au cours d'une unique entretien.

La non-considération de ces deux éléments a pu entraîner une sous-estimation du terrain et des facteurs de risque du patient.

3. PERSPECTIVES DE L'ETUDE

Grâce à cette étude, nous montrons qu'un re-paramétrage des prémédications est nécessaire.

En premier lieu, ce paramétrage doit être modifié afin de proposer d'emblée des prémédications strictement conformes aux recommandations en vigueur dans notre établissement (AFSOS et RCP). Il ne s'agit cependant pas du seul élément à prendre en compte.

En cas de mauvaise tolérance, la prise en charge doit pouvoir être aisément surclassée avec une liste de prémédications prédéfinies que le praticien peut ajouter.

Au niveau informatique, le choix entre un protocole de prémédications exclusivement *per os* ou associé à des formes IV se doit d'être facile à réaliser.

Si les prémédications sont orales, l'administration tracée sur le logiciel doit être automatique, et les IDE ne doivent pas être contraints de tracer des administrations de médicaments dont ils n'ont pas été témoins.

Enfin, une solution de secours en cas d'oubli des prémédications par le patient doit être proposée, et ne doit pas constituer une perte de temps, ni pour le patient ni pour les IDE.

Parallèlement, il serait intéressant de développer des activités de pharmacie clinique dans le service. Des entretiens pour les patients porteurs de chambres implantables sont déjà réalisés par des pharmaciens, avec une bonne satisfaction de la part de tous les acteurs impliqués. La mauvaise adhésion des patients concernant leurs prémédications (10% de notre échantillon) montre qu'il serait intéressant de proposer des entretiens pharmaceutiques et de renforcer le suivi thérapeutique sur ce sujet, en ciblant les patients non adhérents, désireux d'avoir des informations complémentaires et/ou à risque de mauvaise tolérance.

Enfin, ce travail pourrait être transposé dans d'autres HDJ, notamment en pneumologie, hématologie et dermatologie. Les HDJ de l'ensemble de l'établissement étant de plus en plus saturés, la proposition de prémédications en voie *per os* paraît pertinente car elle diminue le temps d'hospitalisation tout en maintenant un confort optimal pour le patient. De plus, de nouvelles formes d'anticancéreux sous-cutanés commencent à être disponibles sur le marché français. Dans ce cas, des prémédications orales prennent tout leur sens car elles évitent de poser une voie intraveineuse au patient uniquement pour gérer les effets indésirables du traitement anticancéreux.

4. MON RESENTI EN TANT QUE CHERCHEUR

Ce travail m'a permis de découvrir de manière plus complète le domaine de la recherche clinique. Je connaissais très peu cette discipline, le tronc commun de nos études pharmaceutiques étant davantage tourné vers la recherche fondamentale.

A la suite d'appels réguliers des soignants à l'UPCO pour signaler un mauvais paramétrage du logiciel *Chimio*[®] et pour se renseigner sur les prémédications à administrer, j'ai pu progressivement réfléchir à la méthode pour réaliser un travail complet visant à évaluer la cohérence avec les recommandations concernant les prescriptions et la prise effective.

J'ai été amenée à gérer toutes les étapes nécessaires au bon déroulement de l'étude : de la rédaction du protocole de recherche, la soumission à la DRCl et au groupe d'éthique local, l'encadrement et la formation de l'étudiante en pharmacie qui m'a aidé pour le recueil de données et la conduite des entretiens, jusqu'à la rédaction de l'article scientifique en anglais et la soumission à la revue.

Ce projet m'a permis d'échanger avec l'ensemble des acteurs impliqués dans la prescription et la prise de prémédications (patients, IDE, cadre du service, médecins et pharmaciens). C'est grâce à cette collaboration multidisciplinaire et l'expertise de chacun que j'ai pu mener à terme ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. InCa. Les chiffres du cancer en France. 2022.
2. InCa. Panorama des cancers en France - Edition 2022. InCa; 2022.
3. InCa. Dans quels cas a-t-on recours à la chirurgie ?
4. InCa. Qu'est ce que la radiothérapie ?
5. InCa. Qu'est ce que la chimiothérapie ? 2019.
6. InCa. Immunothérapie : mode d'action. 2017.
7. Livshits Z, Rao RB, Smith SW. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* févr 2014;32(1):167-203.
8. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* mai 2007;12(5):601-9.
9. Castells M, Sancho-Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother.* sept 2012;61(9):1575-84.
10. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf.* 2001;24(10):767-79.
11. Shankar A, Roy S, Malik A, Julka PK, Rath GK. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(15):6207-13.
12. Herrstedt J. Nausea and emesis: still an unsolved problem in cancer patients? *Support Care Cancer.* mars 2002;10(2):85-7.
13. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 7 avr 2016;374(14):1356-67.
14. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. (CTCAE). 2006.
15. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* janv 2019;27(1):87-95.
16. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey JB, et al. [Antineoplastic drug induced nausea and vomiting: What is the clinical practice in 2018? An update of AFSOS clinical guidelines]. *Bull Cancer.* mai 2019;106(5):497-509.
17. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol.* 1 juin 2017;28(6):1260-7.

18. Uomori T, Horimoto Y, Mogushi K, Matsuoka J, Saito M. Relationship between alcohol metabolism and chemotherapy-induced emetic events in breast cancer patients. *Breast Cancer*. sept 2017;24(5):702-7.
19. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 14 juill 2016;375(2):134-42.
20. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am*. juill 2010;94(4):835-52, xiii.
21. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotis I, Gerasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs*. juill 2004;15(6):581-5.
22. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc*. juin 2002;23(3):205-8.
23. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. sept 2001;82(3):550-8.
24. Québec (Province), Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, Almanric K Direction qu??b??coise de canc??rologie. Prise en charge de l'hypersensibilité associée aux chimiothérapies à base de sels de platines et de taxanes [Internet]. 2013 [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2293521>
25. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs*. 2010;2010:207084.
26. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol*. avr 1999;17(4):1141.
27. Herrero T, Tornero P, Infante S, Fuentes V, Sánchez MN, De Barrio M, et al. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions caused by oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(5):327-30.
28. Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr Allergy Asthma Rep*. mars 2008;8(1):56-62.
29. Hoff PM, Saad ED, Costa F, Coutinho AK, Caponero R, Prolla G, et al. Literature review and practical aspects on the management of oxaliplatin-associated toxicity. *Clin Colorectal Cancer*. juin 2012;11(2):93-100.
30. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer*. 4 août 2003;89(3):477-81.
31. Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology (Williston Park)*. nov 2004;18(13):1671-5; discussion 1676, 1680, 1683-4.

32. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*. 13 mars 2008;358(11):1109-17.
33. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol*. 20 août 2007;25(24):3644-8.
34. Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R, Litvinov IV. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg*. févr 2021;25(1):59-76.
35. RCP BAVENCIO 20mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
36. Berger MD, Lenz HJ. The safety of monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf*. juin 2016;15(6):799-808.
37. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, Kaklamanos I, Kotanidou A, Manolopoulos L, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets*. juill 2010;9(3):206-13.
38. RCP ERBITUX 5mg/mL, solution à diluer pour perfusion.
39. RCP DOCETAXEL ACCORD 20mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
40. RCP PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
41. RCP CYRAMZA 10mg/mL, solution à diluer pour perfusion. 2020.
42. Hewitt MR, Sun W. Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions: clinical presentation and management. *Clin Colorectal Cancer*. juill 2006;6(2):114-7.
43. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2008;122(3):574-80.
44. Aapro M. Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome? *Curr Med Res Opin*. juin 2005;21(6):885-97.
45. Roeland EJ, Ruddy KJ, LeBlanc TW, Nipp RD, Binder G, Sebastiani S, et al. What the HEC? Clinician Adherence to Evidence-Based Antiemetic Prophylaxis for Highly Emetogenic Chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. juin 2020;18(6):676-81.
46. Burmeister H, Aebi S, Studer C, Fey MF, Gautschi O. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. janv 2012;20(1):141-7.
47. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. janv 2021;71(1):7-33.
48. Tsimberidou AM, Fountzilias E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev*. juin 2020;86:102019.

49. Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;26:100278.
50. Young JS, Simmons JW. Chemotherapeutic medications and their emergent complications. *Emerg Med Clin North Am.* août 2014;32(3):563-78.
51. Herrstedt J. Nausea and emesis: still an unsolved problem in cancer patients? *Support Care Cancer.* mars 2002;10(2):85-7.
52. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, Abeloff MD. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep.* août 1982;66(8):1601-4.
53. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 7 avr 2016;374(14):1356-67.
54. ALMuhizi F, De Las Vecillas Sanchez L, Gilbert L, Copaesu AM, Isabwe GAC. Premedication Protocols to Prevent Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy: a Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* juin 2022;62(3):534-47.
55. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* janv 2019;27(1):87-95.
56. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey JB, et al. [Antineoplastic drug induced nausea and vomiting: What is the clinical practice in 2018? An update of AFSOS clinical guidelines]. *Bull Cancer.* mai 2019;106(5):497-509.
57. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol.* 5 janv 2014;722:197-202.
58. Roeland EJ, Ruddy KJ, LeBlanc TW, Nipp RD, Binder G, Sebastiani S, et al. What the HEC? Clinician Adherence to Evidence-Based Antiemetic Prophylaxis for Highly Emetogenic Chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* juin 2020;18(6):676-81.
59. Burmeister H, Aebi S, Studer C, Fey MF, Gautschi O. Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* janv 2012;20(1):141-7.
60. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy.* févr 2022;77(2):388-403.
61. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol.* 1 juin 2017;28(6):1260-7.
62. Aapro M. Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome? *Curr Med Res Opin.* juin 2005;21(6):885-97.

63. InCa. Panorama des cancers en France - édition 2022 [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Points-cles>
64. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Ramaswamy A, Gupta S, Sahu A, et al. Adherence to and Implementation of ASCO Antiemetic Guidelines in Routine Practice in a Tertiary Cancer Center in India. *J Oncol Pract.* juin 2017;13(6):e574-81.
65. Bhargava P, Gammon D, McCormick MJ. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer.* 2004;100(1):211-2.
66. Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, Grem JL. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer.* 1 mai 2003;97(9):2301-7.
67. Dranitsaris G, Leung P, Warr D. Implementing evidence based antiemetic guidelines in the oncology setting: results of a 4-month prospective intervention study. *Support Care Cancer.* nov 2001;9(8):611-8.
68. Lordick F, Ihbe-Heffinger A, Peschel C. [Antiemetic prophylaxis in the chemotherapy of gastrointestinal tumours]. *Z Gastroenterol.* avr 2005;43(4):391-8.
69. Balu S, Buchner D, Craver C, Gayle J. Palonosetron versus other 5-HT(3) receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer on chemotherapy in a hospital outpatient setting. *Clin Ther.* avr 2011;33(4):443-55.
70. Lansinger OM, Biedermann S, He Z, Colevas AD. Do Steroids Matter? A Retrospective Review of Premedication for Taxane Chemotherapy and Hypersensitivity Reactions. *JCO.* 10 nov 2021;39(32):3583-90.
71. Ikegawa K, Suzuki S, Nomura H, Enokida T, Yamazaki T, Okano S, et al. Retrospective analysis of premedication, glucocorticosteroids, and H1-antihistamines for preventing infusion reactions associated with cetuximab treatment of patients with head and neck cancer. *J Int Med Res.* août 2017;45(4):1378-85.
72. Hayashi T, Ikesue H, Esaki T, Fukazawa M, Abe M, Ohno S, et al. Implementation of institutional antiemetic guidelines for low emetic risk chemotherapy with docetaxel: a clinical and cost evaluation. *Support Care Cancer.* août 2012;20(8):1805-10.
73. Beaucage-Charron J, Gaudet L, Lamothe S, Pelletier C, Pépin AS, Roy V, et al. A randomized double-blind feasibility study comparing cetirizine and diphenhydramine in the prevention of paclitaxel-associated infusion-related reactions: the PREMEDI-F1 study. *Support Care Cancer.* 1 avr 2022;30(4):3389-99.
74. Müller FO, Botha JJ, van Dyk M, Luus HG, Groenewoud G. Attenuation of cutaneous reactivity to histamine by cetirizine and dexchlorpheniramine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(3):319-21.
75. Simons FE, McMillan JL, Simons KJ. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole, and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol.* oct 1990;86(4 Pt 1):540-7.

76. Fox-Geiman MP, Fisher SG, Kiley K, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Stiff P. Double-blind comparative trial of oral ondansetron versus oral granisetron versus IV ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic preparative regimens prior to stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(11):596-603.
77. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol.* sept 2016;12(3):289-99.
78. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol.* mars 2002;84(3):420-5.
79. Hsu T, Fergusson D, Stober C, Daigle K, Moledina N, Vandermeer L, et al. A randomized clinical trial comparing physician-directed or fixed-dose steroid replacement strategies for incomplete dexamethasone dosing prior to docetaxel chemotherapy. *Support Care Cancer.* 1 juin 2021;29(6):3113-20.
80. Greaves J, Glare P, Kristjanson LJ, Stockler M, Tattersall MHN. Undertreatment of nausea and other symptoms in hospitalized cancer patients. *Support Care Cancer.* avr 2009;17(4):461-4.
81. Marek C. Antiemetic therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* avr 2003;30(2):259-71.
82. Vidall C, Dielenseger P, Farrell C, Lennan E, Muxagata P, Fernández-Ortega P, et al. Evidence-based management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a position statement from a European cancer nursing forum. *Ecancermedicallscience.* 2011;5:211.
83. Roila F. Transferring scientific evidence to oncological practice: a trial on the impact of three different implementation strategies on antiemetic prescriptions. *Support Care Cancer.* juin 2004;12(6):446-53.
84. Affronti ML, Schneider SM, Herndon JE, Schlundt S, Friedman HS. Adherence to antiemetic guidelines in patients with malignant glioma: a quality improvement project to translate evidence into practice. *Support Care Cancer.* juill 2014;22(7):1897-905.
85. Kadakia KC, Leal AD, Seisler DK, Qin R, Fee-Schroeder KC, Grendahl DC, et al. Antiemetic prescribing practices using a computerized physician order entry system. *Support Care Cancer.* janv 2014;22(1):217-23.
86. Yaguchi-Saito A, Kaji Y, Matsuoka A, Okuyama A, Fujimori M, Saito J, et al. Factors affecting the implementation of guideline-based prophylactic antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: a protocol for a hospital-based qualitative study. *BMJ Open.* 6 juin 2022;12(6):e055473.
87. Nolte MJ, Berkery R, Pizzo B, Baltzer L, Grossano D, Lucarelli CD, et al. Assuring the optimal use of serotonin antagonist antiemetics: the process for development and implementation of institutional antiemetic guidelines at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* févr 1998;16(2):771-8.

ANNEXES

1. ANNEXE 1 : ARTICLE EN FRANÇAIS

Etat des lieux des prescriptions et de la prise des prémédications par les patients en HDJ d'oncologie médicale : que devons-nous changer pour améliorer la prise en charge des patients ?

Annabel Goubil, Laurine Lallier, Elodie Peyrilles, Dahna Coupez, Christèle Le Gouill, Clémentine Fronteau, Nicolas Cormier

INTRODUCTION

Les avancées dans le domaine de l'oncologie sont constantes et ont permis de mieux prendre en charge les cancers, d'améliorer la qualité de vie des patients et d'en prolonger la durée (47,48). Qu'ils soient récents ou non, les traitements présentent malgré tout des effets indésirables, dont certains peu spécifiques comme les nausées et vomissements (NV) et les réactions d'hypersensibilité (HS) (49,50). Ces toxicités altèrent la qualité de vie des patients et risquent de conduire à un report, voire à un arrêt du traitement anticancéreux (51). Ainsi, des NV non gérées entraînent un retard de prise en charge dans 20% des cas (52). Il est donc absolument essentiel de traiter correctement ces effets indésirables de manière précoce et systématique.

Parmi l'arsenal de prise en charge disponible pour lutter contre ces deux toxicités, les pré et post médications ont montré leur intérêt (53,54). De nombreuses sociétés savantes préconisent des associations précises de médicaments pour lutter contre les NV. Les protocoles proposés varient selon le potentiel émettant des traitements anticancéreux (très faiblement, faiblement, modérément, hautement émettant) et le terrain du patient (55). La prise en charge sera ainsi majorée en cas de présence de plusieurs facteurs de risque, notamment un jeune âge, un sexe féminin, une anxiété, des troubles du sommeil, ou encore des antécédents de NV (56). Les principaux médicaments proposés sont des antagonistes sérotoninergiques (anti-5HT3), des antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (anti-NK1), des corticoïdes, des anxiolytiques à demi-vie courte et de l'olanzapine (53,56). Si elles sont préconisées, les pré et post médications des HS sont quant à elles détaillées dans les RCP des anticancéreux. Il s'agit principalement d'antihistaminiques H1, H2 et de corticoïdes (35,38–41,54).

Malgré un intérêt qui n'est plus à démontrer, les prémédications demeurent souvent négligées (57). Selon une étude réalisée par *Roeland* et al en 2020, 35% des médecins qui prescrivent des prémédications pour des protocoles de chimiothérapies comprenant du cisplatine ne le font pas de manière adaptée (58). Il a été montré que la pertinence des prémédications pour les chimiothérapies d'un autre risque émétisant n'est pas non plus optimale (59). Il n'a pas été retrouvé d'étude de pertinence globale des prémédications contre les HS et les NV.

Différents éléments peuvent expliquer ces prescriptions souvent non conformes : d'une part, la juste prescription des prémédications peut sembler anecdotique en regard de la complexité de la prise en charge globale du patient. D'autre part, elle se révèle très fastidieuse, en raison de la multiplicité à la fois des sources qui recensent les prises en charge des toxicités potentielles et leur pertinence (55,60), et des nombreux supports de prescription. Une prémédication peut par exemple être paramétrée de manière intégrée avec le protocole de chimiothérapie ou elle peut être à ajouter manuellement par le prescripteur. Il n'est par ailleurs pas toujours aisé de connaître les contraintes légales de ces médicaments : disponibles en officine ou rétrocédables, remboursement parfois restreint à une indication précise, ordonnance d'exception nécessaire... A cela s'ajoute encore une difficulté supplémentaire : au-delà des prescriptions standardisées proposées par les RCP et les sociétés savantes, il est parfois souhaitable de considérer les facteurs de risque des patients pour compléter la prise en charge (61,62). Cette décision demeure cependant entièrement laissée à l'appréciation du prescripteur.

Pour toutes ces raisons, il est essentiel d'améliorer nos prescriptions et de s'assurer d'une bonne prise des prémédications par le patient afin d'atteindre une qualité de prise en charge et de vie optimale. Ces éléments sont d'autant plus importants en hôpital de jour (HDJ) car le patient rentre chez lui après l'administration des anticancéreux, sans surveillance prolongée. Si des effets indésirables retardés surviennent, l'ajustement de la prise en charge est moins aisé qu'en hospitalisation complète, et leurs déclarations aux professionnels de santé plus faible (57).

Malgré ces difficultés, l'activité ambulatoire est aujourd'hui en constante augmentation et arrive à saturation : dans notre établissement, l'HDJ d'oncologie médicale représente 90% des séjours des patients par rapport à l'hospitalisation conventionnelle. En s'inscrivant dans ce contexte, et en gardant à l'esprit qu'il est essentiel de maintenir un confort de vie optimal pour les patients et de les accompagner dans tout changement, on peut se demander s'il

serait pertinent de prendre l'intégralité des prémédications à domicile et en *per os*, si les patients l'acceptent et que la situation le permet.

Aujourd'hui, les prémédications à prendre le jour de la cure sont la plupart du temps administrées par des infirmiers diplômés d'Etat (IDE) en voie intraveineuse, en perfusion sur 30 minutes. Les autres pré et post médicaments, prenant en charge les NV anticipées et retardées sont déjà prises par voie orale, à domicile par le patient.

La démarche de notre étude est d'une part d'évaluer la conformité aux recommandations de la prescription et de la prise effective des prémédications par les patients en hôpital de jour d'oncologie médicale ; d'autre part d'analyser l'attitude des patients vis-à-vis d'une substitution vers des formes exclusivement en *per os* à prendre à domicile. L'objectif est d'assurer une prescription optimale et confortable des prémédications, en adaptant et harmonisant les protocoles si besoin et en accompagnant les patients dans ce changement.

METHODE

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle non contrôlée prospective.

Echantillon étudié

L'étude est conduite dans l'hôpital de jour d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire français, traitant quasiment exclusivement des cancers de localisation digestive, urologique et ORL.

Le recueil est effectué par le même opérateur pendant cinq semaines, cinq demi-journées par semaine, du 17 janvier au 25 février 2022 inclus (soit 25 demi-journées).

La participation à l'étude est proposée à tous les patients programmés dans le planning prévisionnel et présents dans le service sur ces tranches horaires. Ils doivent être volontaires, pouvoir communiquer, et avoir des prémédications liées à leur traitement anticancéreux actuel.

Les patients suivants sont exclus de l'étude : institutionnalisés ou sans domicile fixe, ne parlant pas français, n'ayant pas de prémédications, ne souhaitant pas participer à l'étude et inclus dans des protocoles d'essais cliniques.

Recueil de données

Le recueil de données est réalisé sous la forme d'un entretien individuel avec le patient au moment de l'administration de son traitement anticancéreux.

Un numéro est attribué à chaque patient acceptant de participer à l'étude afin de conserver son anonymat. Toutes les données recueillies sont pseudo-anonymisées, elles sont détaillées ci-dessous.

- **Caractéristiques sociodémographiques** : sexe, âge, temps de trajet entre le domicile et le CHU
- **Maladie et traitement** : nature du cancer, du traitement anticancéreux et des prémédications, numéro de la cure
- **Tolérance et effets indésirables** : antécédents de NV (médicamenteux, transports, anxiété) et d'HS (lié ou non à l'administration d'un anticancéreux), présence ou non de NV ou d'HS à la dernière cure (48h avant l'administration et jusqu'à 5 jours après), notion de changement dans les prémédications ou non depuis la dernière cure
- **Observance des prémédications** : évaluation de la prise des pré et post-médications déjà prescrites en voie orale (si concerné), prise autonome ou présence d'un aidant

Parallèlement, deux questionnaires sont remis aux patients, avec pour consigne de les retourner remplis. Ils permettent de compléter les données recueillies lors de l'entretien.

- Un questionnaire de Girerd comprenant six questions fermées permettant d'évaluer l'observance globale du patient à ses traitements habituels
- Un questionnaire visant à évaluer l'attitude des patients vis-à-vis d'une substitution des prémédications vers des formes *per os*, à prendre à domicile quand la situation le permet. Le questionnaire est composé de onze affirmations pour lesquelles le patient doit se positionner *via* une échelle de Likert à quatre points : tout à fait d'accord, plutôt d'accord, pas d'accord, pas du tout d'accord. Le questionnaire a été réalisé par l'équipe pharmaceutique et validé par l'équipe médicale. Il est présenté en annexe 2.

Les données recueillies pour chaque patient sont ensuite colligées avec leurs prémédications paramétrées sur *Chimio®* ainsi que leur dernier compte rendu médical.

Analyse des données

Afin d'analyser uniformément les prémédications paramétrées sur notre logiciel de prescription et celles prises par les patients, il a été décidé que les recommandations servant de référence seront celles de l'AFSOS pour les NV et des RCP pour les HS. Les médicaments particulièrement à risque d'HS qui sont utilisés en oncologie médicale sont les suivants : avelumab, carboplatine, cisplatine, cetuximab, docétaxel, oxaliplatine, paclitaxel,

ramucirumab. Cette décision a été prise conjointement entre l'équipe pharmaceutique et l'équipe médicale du service.

Une analyse quantitative permettra de résumer les données recueillies grâce à des calculs de proportions, de pourcentages, et de la réalisation de tests statistiques au risque $\alpha=5\%$.

L'objectif est d'obtenir les informations suivantes :

- Concernant les caractéristiques générales de la cohorte de patients :
 - o Profil des patients interrogés : sexe, âge, localisation du cancer, caractère localisé ou métastatique de la tumeur
 - o Proportion de patients ayant un terrain à risque, à savoir : femme jeune, antécédents de NV (transport, anxiété, médicament) ou antécédents d'HS (lié ou non à la prise de médicament)
 - o Proportion de patients ayant soufferts de NV (grade 1 et grade supérieur à 1) et de réaction d'HS (grade 1 et grade supérieur à 1) à la dernière cure
- Concernant la pertinence des prescriptions de prémédications et de la prise effective par les patients :
 - o Proportion de prescriptions paramétrées sur notre logiciel strictement conformes aux recommandations de l'AFSOS pour les NV et des RCP pour les HS, sans prendre en compte ni les facteurs de risque ni la tolérance du patient. Une prescription de ce type constitue l'objectif de paramétrage, décidé lors du déploiement du logiciel dans notre établissement afin de standardiser la prise en charge. Si nécessaire, le praticien personnalisera ensuite la prise en charge des patients en prescrivant des prémédications supplémentaires ou en en supprimant.
 - o Proportion de prise effective des prémédications par les patients conforme, en considérant à la fois les recommandations, le terrain à risque des patients et leur tolérance à la dernière cure
 - o Impact d'une éventuelle sous prescription des prémédications sur la fréquence de survenue des NV, *via* un test statistique du Chi-deux réalisé au risque $\alpha=5\%$.
- Concernant l'harmonisation des prescriptions de prémédications entre praticiens : relevé des éventuelles différences de prescription pour des patients où le niveau de risque émétant et d'HS est le même, calcul des proportions des différentes pratiques.

- Concernant une éventuelle substitution des prémédications vers des formes *per os* à prendre à domicile :
 - o Proportion de patients déclarant avoir pris correctement leurs prémédications orales à la dernière cure (*si concerné*)
 - o Proportion de patients se déclarant autonomes dans la prise de l'ensemble de leurs traitements habituels (*si concerné*)
 - o Proportion de patients déclarant être globalement observants (score de 0 ou de 1 selon Girerd)
 - o Proportion de patients capables d'avaler des médicaments (particulièrement pour les patients atteints de cancers ORL)
 - o Attitude des patients vis-à-vis de la substitution : proportion de patients favorables au changement, nature des freins et des avantages perçus

Considérations éthiques

Une note d'information sur l'étude menée est systématiquement remise au patient avant toute éventuelle participation (annexe 3). Leur consentement éclairé est recueilli oralement.

Le protocole de recherche de l'étude a été validé par un groupe d'éthique local dans le domaine de la santé le 14 janvier 2022 (annexe 4) et enregistré auprès du département de recherche clinique de notre établissement.

RESULTATS

Echantillon étudié

D'après le planning prévisionnel, 15 à 20 patients se rendent en moyenne en HDJ d'oncologie médicale chaque jour.

On dénombre 532 venues entre le 17 janvier et le 25 février 2022, dont 332 liées à l'administration d'un anticancéreux nécessitant des prémédications injectables.

Le détail des patients screenés, inclus et exclus de l'étude est présenté en figure 2. Finalement, 70 patients ont réalisé un entretien avec notre opérateur. Parmi eux, 63 patients nous ont retourné les questionnaires de Girerd et d'évaluation de leur attitude vis-à-vis d'une substitution *per os*, soit 90 % des patients interrogés.

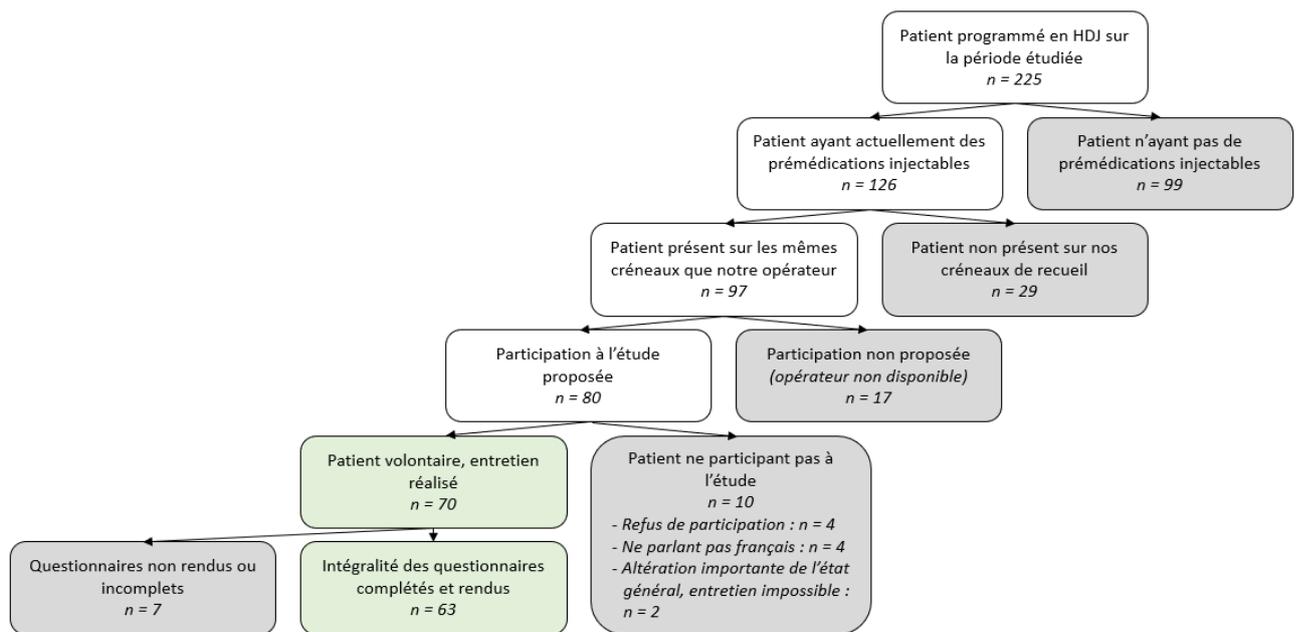


Figure 2 : sélection de notre échantillon – patients inclus et exclus

Les résultats présentés sont divisés en plusieurs parties : d'abord des informations générales sur les patients, sur leur traitement, leur terrain et leur tolérance aux anticancéreux ; puis une analyse des prescriptions de prémédications et de la prise effective par les patients ; une revue des principales disparités retrouvées parmi les prescriptions ; et enfin une partie sur la faisabilité d'une substitution des prémédications vers des formes *per os* à prendre à domicile.

Caractéristiques générales – terrain – tolérance

L'âge, le sexe, le type, le stade du cancer, le niveau de risque du traitement en termes de NV et d'HS, la présence ou non d'un terrain à risque et la tolérance à la dernière cure des 70 patients interrogés sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : résumé des caractéristiques générales des patients interrogés et de leurs traitements

Sexe			
	Femme	32,9 %	n=23
	Homme	67,1 %	n=47
Age moyen			
	Age moyen des femmes	61,4 ans	
	Age moyen des hommes	66,8 ans	
Type de cancer			
	Cancers digestifs	80 %	n=56
	Cancers urologiques	10 %	n=7
	Cancers ORL	7,0 %	n=5
	Autres cancers	2,9 %	n=2
Stade du cancer			
	Cancers métastatiques	81,4 %	n=57
	Cancers localisés	18,6 %	n=13
Potentiels émétisants des protocoles			
	Très faiblement émétisant	8,6 %	n=6
	Faiblement émétisant	42,9 %	n=30
	Modérément émétisant	38,6 %	n=27
	Hautement émétisant	10 %	n=7
Anticancéreux à risque d'HS			
	Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	8,6 %	n=6
	Cetuximab	15,7 %	n=11
	Oxaliplatine	28,6 %	n=20
	Autre (avelumab, ramucirumab)	7,1 %	n=5
Terrain à risque du patient			
	Antécédents de NV (transports, anxiété, ligne précédente de traitement)	25,7 %	n=18
	Antécédents d'HS (lié ou non à la prise d'un anticancéreux)	25,7 %	n=18
	Femmes jeunes (< 55 ans)	8,6 %	n=6
Tolérance du patient à la dernière cure			
	NV G1	31,4 %	n=22
	NV G>1	8,6 %	n=6
	HS G1	15,7 %	n=11
	HS G>1	0 %	n=0

Pertinence des prescriptions sur le logiciel de prescription et de la prise effective des prémédications

Prescription sur le logiciel - L'analyse des prescriptions des patients interrogés a permis de définir des proportions de conformité des prémédications contre les NV et les HS (Tableau 8).

Tableau 8 : conformité aux recommandations de l'AFSOS pour les NV et des RCP pour les HS, sans tenir compte des éventuels facteurs de risque (objectif initial de paramétrage)

Conforme	37 %, n=26
Non conforme	62,8 %, n=44
Sur-prescription	17,1 %, n=12
Sous-prescription	45,7 %, n=32 dont 37 % uniquement lié à une absence de paramétrage d'Aprépitant

Parmi l'ensemble de ces prescriptions, il est important de souligner que 100 % du paramétrage des prémédications contre les HS est conforme à l'objectif de paramétrage. Concernant les NV, seuls 37 % des protocoles de prémédications sont conformes. Les anomalies proviennent surtout du paramétrage des chimiothérapies modérément émétisantes (4 % de conformité) et hautement émétisantes (14 % de conformité). Les protocoles très faiblement émétisants et faiblement émétisants sont quant à eux relativement bien paramétrés (respectivement 100 et 60 % de protocoles conformes).

Prise effective du patient – L'analyse conjointe des prescriptions de notre logiciel et des données du recueil pour chacun des patients a permis de prendre en compte les recommandations de l'AFSOS, des RCP ainsi que la tolérance et le terrain du patient. Pour chaque patient, les pré et post-médications prises sont considérées comme conformes, non conformes, ou discutables. La synthèse des résultats obtenus est décrite dans la figure 3.

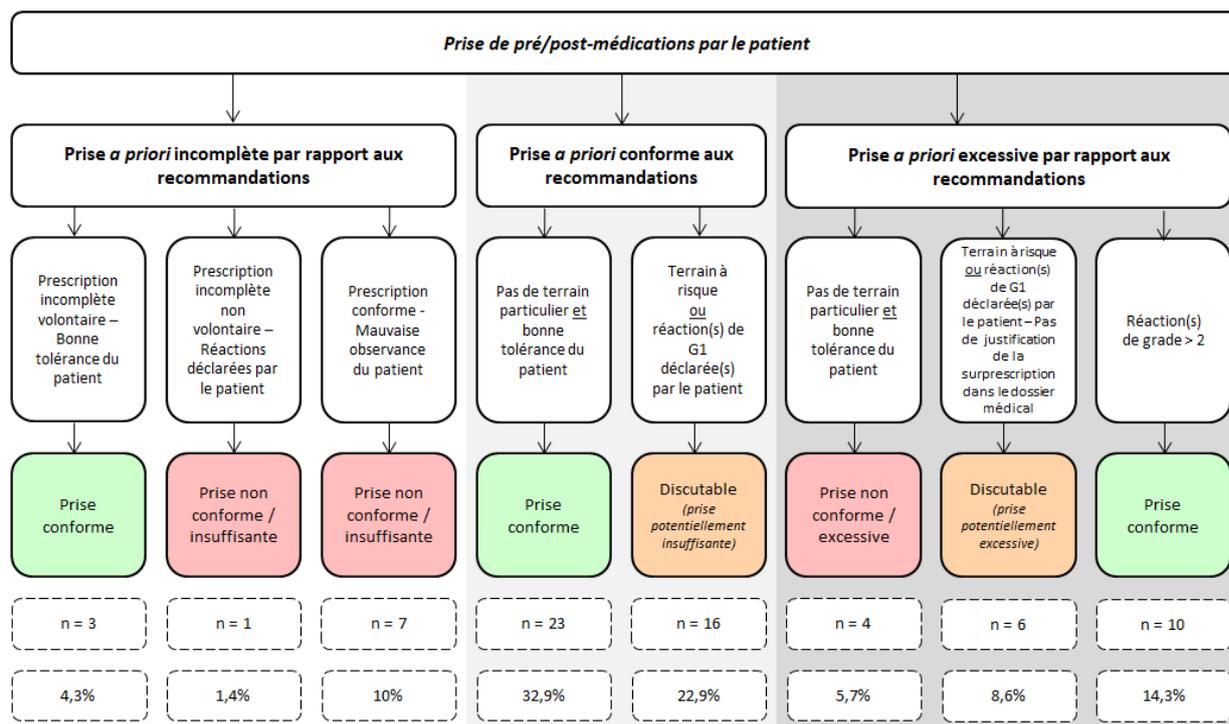


Figure 3 : synthèse de la pertinence de la prise des prémédications, en tenant compte des recommandations (AFSOS et RCP), de la tolérance du patient et de son terrain

Au total, les prises sont conformes dans 51,5 % des cas et non conformes dans 17,1 % des cas. Dans 31,5 % des cas, la pertinence des prémédications peut être discutée. Dans 18,75% des cas où la prise est discutable et potentiellement insuffisante, l’anomalie est liée à une sous déclaration de la part du patient auprès du médecin. Le prescripteur ne peut pas adapter la prise en charge car il n’a pas connaissance d’éventuelles réactions et reporte une excellente tolérance dans le dossier médical.

Impact d’une sous prescription des prémédications – L’objectif est de déterminer si une prise insuffisante de prémédications contre les NV modifie le risque de survenue de cet effet indésirable par rapport à une prise conforme voire excessive. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9 : nombre de patients concernés par des NV selon la prise de prémédications (insuffisante versus conforme et excessive)

	Prise conforme voire excessive	Prise insuffisante	Total
Présence de NV	14	16	30
Absence de NV	33	7	40
Total	47	23	70

Un test du Khi-deux à 1 degré de liberté a été réalisé et interprété au risque $\alpha=5\%$. Il semble y avoir plus de risque de survenue de NV lorsque la prise de prémédications est insuffisante par rapport à une prise conforme/excessive (69.6 % v 29.8 % ; $P<0.01$).

Disparités entre les pratiques

Oxaliplatine – Les prescriptions de prémédications contre les réactions d'HS sont conformes mais ne sont pas homogènes. Quatre patients sur 20 (20 %) se sont vus prescrire de la dexchlorphéniramine en prévention d'une réaction d'HS. Pour les 16 patients restants, aucune prise en charge spécifique concernant un risque d'HS n'est proposée.

Ondansétron – Pour six patients, de l'ondansétron 8 mg en voie orale est prescrit pendant cinq jours après l'administration de l'anticancéreux. La prise est systématique pour trois patients et au besoin pour trois patients. Il s'agit à chaque fois de patients complexes avec des NV résistantes. Cette prescription supplémentaire d'ondansétron ne permet dans aucun cas de faire complètement disparaître les NV.

Corticoïdes – Les corticoïdes prescrits sont de la méthylprednisolone IV et de la prednisolone *per os*. En prenant comme référence les recommandations de l'AFSOS, seuls quatre patients sur 61 (soit 6.6 %) se sont vus prescrire une posologie de corticoïdes homogène par rapport à ces recommandations. Pour 17 patients (27.9 %), les posologies prescrites sont différentes de celles préconisées par l'AFSOS, mais elles pourraient s'expliquer par l'administration concomitante d'un anticancéreux présentant un risque d'HS avéré. Pour 40 patients (65.5 %), les posologies prescrites sont différentes de celles des recommandations de l'AFSOS, sans justification apportée.

Protocoles faiblement émétisants avec risque d'HS associé nécessitant des prémédications par corticoïdes

– Quatorze patients sont concernés : parmi eux, huit se sont vu prescrire comme seule prémédication des corticoïdes, qui jouent alors le double rôle d'anti-émétique et d'anti-allergique. Pour les six patients restants, la prise en charge était différenciée avec deux prémédications : une prenant en charge l'HS et une autre le risque émétisant (figure 4). Dans tous les cas, la prescription a été considérée comme conforme mais un travail d'harmonisation des pratiques demeure nécessaire.

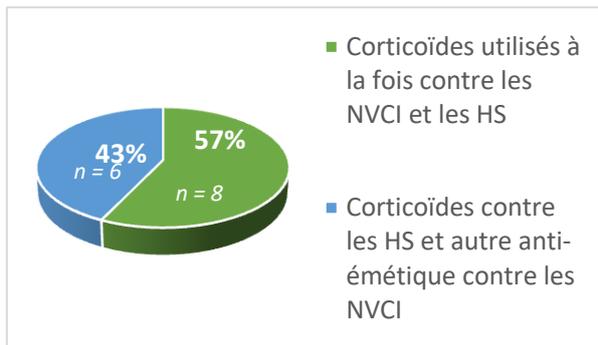


Figure 4 : prémédications contre les NV en cas de protocoles faiblement émétisants avec risque d'HS associé

Anticancéreux faiblement émétisants sans risque particulier d'HS associé

– En cas de protocole faiblement émétisant, une seule prémédication doit être choisie dans l'arsenal de prise en charge. Ce médicament varie selon les patients. Sur les 30 patients concernés, dix patients prennent un anti-5HT3 (ondansétron), huit des corticoïdes. Pour les 12 autres patients, une prescription non pertinente de deux médicaments associés est retrouvée (figure 5).

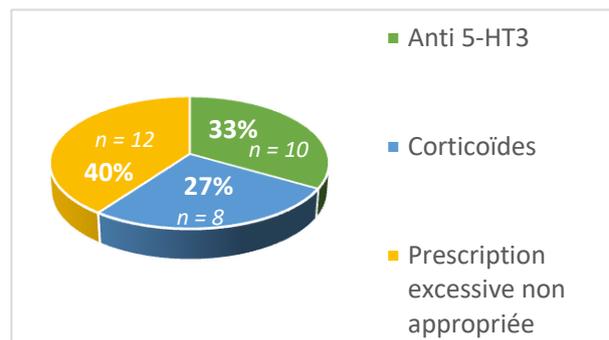


Figure 5 : prémédications contre les NV en cas de protocoles faiblement émétisants sans risque d'HS associé

Observance et attitude vis-à-vis de la substitution per os

– Dans notre étude, la substitution des prémédications vers une forme *per os* est considérée envisageable par l'équipe médicale et pharmaceutique si quatre critères sont remplis.

- S'il est concerné, le patient doit déclarer avoir pris correctement ses pré et post-médications à la cure précédente ;
- son score de Girerd doit être de 0 ou de 1 (correspond respectivement à une très bonne observance et à un minime problème d'observance) ;
- il doit être habituellement autonome dans la prise de ses traitements ;

- il doit être capable d'avaler des médicaments (particulièrement valable pour les patients atteints de cancers ORL) et globalement favorable à une prise des prémédications en *per os* à domicile (déclare être « plutôt d'accord » ou « complètement d'accord » à la question « Seriez-vous globalement favorable à prendre vos prémédications par voie orale, chez vous, avant de vous rendre à l'hôpital ? »). Les résultats sont détaillés dans le tableau 10.

Tableau 10 : nombre et proportion de patients respectant chacun des 4 critères permettant une substitution per os des prémédications, n = 63 patients

Patients déclarant avoir bien pris leur pré et post-médications à la cure précédente	87,3 %, n=55
Observance globale aux traitements correcte (Girerd 0 ou 1)	85,7 %, n=54
Patients se déclarant autonomes dans la prise de leurs traitements	98,4 %, n=62
Patients capable et favorable à prendre ses médicaments en voie orale	85,7 %, n=54
Quatre conditions réunies	63,5 %, n=40

Parmi les avantages perçus à la substitution, 86,8 % des patients considèrent la prise *per os* plus confortable, 92,1 % perçoivent la diminution de la charge de travail des IDE préparant actuellement les prémédications comme positive, 88,9 % sont favorables car cela leur permettrait de passer moins de temps en HDJ. Parmi les potentiels freins, 26,9 % des patients s'inquiètent d'oublier leurs traitements, et deux patients ont ajouté qu'ils ne souhaitent pas raccourcir leur venue en HDJ car ils sont rassurés d'être pris en charge au CHU.

DISCUSSION

Profil des patients interrogés et pertinence des prémédications

Au vu de l'épidémiologie des cancers en France et de la nature des traitements proposés selon l'indication, notre échantillon est représentatif de la population, que ce soit en terme de ratio homme/femme, d'âge et de type de cancers (63).

D'après la littérature, on estime qu'une bonne prise des prémédications permet d'éliminer les NV dans 70 à 80 % des cas, soit des NV qui persistent chez 20 à 30% des patients (57). Dans notre étude, environ 40 % des patients ont présenté des NV à la dernière cure. Concernant les HS, les chiffres sont très fluctuants selon les études et les anticancéreux administrés (24). A la suite de notre recueil, environ 15 % des patients en ont déclaré à la

dernière cure, ce qui est compatible avec les données habituellement observées dans la littérature.

Le paramétrage des prescriptions de prémédications *via* le logiciel doit être optimisé. L'objectif est qu'il soit conforme aux recommandations sans prendre en compte les éventuels facteurs de risque des patients. Le praticien doit compléter informatiquement par la suite sa prise en charge pour adapter le traitement au terrain et à la tolérance du patient. Dans notre étude, le paramétrage des prémédications contre les NV n'est conforme que dans 37 % des cas, ce qui implique qu'un travail est nécessaire de la part des pharmaciens et des médecins pour reparamétrer correctement ces prémédications. Une vigilance particulière sera apportée aux protocoles hautement et modérément émétisant, ainsi qu'au paramétrage de l'Aprépitant puisque ces trois éléments représentent une grande partie des non conformités de paramétrage.

Ce mauvais paramétrage est néanmoins partiellement corrigé par des prescriptions en format papier ou informatisées en dehors du logiciel, puisque plus de la moitié des prises de prémédications sont finalement conformes aux recommandations et adaptées au terrain du patient.

Un tiers des prises de prémédications sont considérées comme discutables. En effet, certaines réactions (NV ou HS) sont parfois jugées mineures par le praticien. La prescription est alors strictement conforme aux recommandations et ne tient pas compte de ce problème de tolérance. Au contraire, dans certains cas, la prise en charge est surclassée, alors que le patient ne déclare aucun terrain particulier et qu'aucune justification n'est retrouvée dans le dossier médical. Dans les deux cas, ces prises peuvent être justifiées mais un travail d'harmonisation des pratiques demeure nécessaire.

La prise des prémédications est non conforme dans environ un cas sur six. Cette prise non adaptée est liée à une mauvaise observance de la part du patient dans la moitié des cas, ce qui souligne l'importance du suivi et de l'accompagnement thérapeutique afin que l'adhésion du patient augmente.

Notre étude a aussi permis de relier un sur risque de survenue de NV à une prise insuffisante de prémédications (69,6 % v 29,8 % ; $P < 0,01$). La juste prise et prescription des prémédications est donc essentielle et permet non seulement une diminution des effets indésirables, mais aussi une amélioration de la qualité de vie, une diminution des venues aux urgences et des surcoûts liés à des hospitalisations (64). De la même manière, une bonne gestion des HS peut permettre de continuer un traitement de première intention au lieu de rétrograder vers un autre anticancéreux, potentiellement moins efficace (54).

Harmonisation des pratiques

Oxaliplatine - L'oxaliplatine est modérément émétisante et présente un risque avéré en termes d'HS. Le mécanisme impliqué demeure globalement mal connu. Il serait a priori lié aux IgE, et quelques cas de réactions médiées par les IgG ont été décrites (24). La réaction se produit généralement après la 6^{ème} perfusion (29). Les données retrouvées dans la littérature sont parfois contradictoires, mais il semblerait que les prémédications ne seraient utiles que pour limiter les réactions de grade 1 ou 2 mais n'auraient aucun effet sur les réactions plus sévères (30,65,66). Etant donné l'utilité contestable de ces prémédications, la présence ou l'absence de prémédications sont considérées conformes dans notre étude. A l'avenir, notre objectif est d'harmoniser nos prescriptions en supprimant les prémédications contre les HS dans le cas d'administration d'oxaliplatine. Elles ne seront proposées que pour les patients ayant un terrain à risque ou des antécédents de mauvaise tolérance.

Ondansétron - Il est possible de prescrire de l'ondansétron pour prendre en charge les NV retardées, jusqu'à cinq jours après l'administration de l'anticancéreux. Cette prescription est donc considérée comme conforme dans notre travail. Cependant, Dranistaris *et al.*(2001) affirme qu'il n'est souhaitable de le prescrire qu'en dose unique pendant les 24 premières heures suivant l'administration de l'anticancéreux, car son efficacité est trop faible en regard de son prix (67).

Suite à notre recueil, nous retrouvons des prises d'ondansétron sur cinq jours chez patients patients, à chaque fois dans des situations complexes, en cas de NV résistants, après essais et échecs d'autres thérapeutiques et en l'absence d'autres médicaments dans l'arsenal thérapeutique de notre établissement. Cependant, ce type de prescription n'a permis de faire disparaître les NV chez aucun de nos patients. On peut donc se demander s'il ne serait pas pertinent de proposer du palonosétron pour ces patients et donc de l'inclure dans notre livret thérapeutique. Ce médicament a en effet démontré une meilleure efficacité que l'ondansétron dans le cas de NV résistants avec administration de chimiothérapies hautement émétisantes (68,69).

Corticoïdes – Les posologies retrouvées au cours de notre recueil ne sont pas harmonisées et varient entre 40 et 120 mg de méthylprednisolone (c'est-à-dire d'environ 7,5 à 22,5 mg en équivalent dexaméthasone). Il n'est pas toujours évident de prescrire la dose adaptée car la posologie recommandée varie à la fois selon le risque émétisant et le risque d'HS. Concernant la prise en charge des NV, une posologie précise est spécifiée dans les recommandations (12 mg de dexaméthasone ou équivalent pour le premier jour d'un protocole hautement ou modérément émétisant, 8 mg dans tous les autres cas).

Concernant les HS, la posologie recommandée est de 20 mg pour le paclitaxel et 16 mg pour le docétaxel. Les posologies recommandées pour le ramucirumab et le cetuximab ne sont pas précisées dans le RCP et sont laissées à l'appréciation du prescripteur. L'étude de Lansinger *et al.* (2021) a comparé la survenue d'HS suite à l'administration de taxanes quand la posologie est de 10 mg ou 40 mg de dexaméthasone. Aucune différence dans la survenue d'effets indésirables n'est retrouvée. Par conséquent, nous avons décidé d'harmoniser toutes les prises en charge d'HS à 10 mg de dexaméthasone (ou équivalent) pour les quatre anticancéreux cités plus haut (70). La posologie sera ajustée si le patient présente un terrain à risque.

Dans le cas où le protocole nécessite une prise en charge par corticoïdes pour gérer les NV et les HS, il convient de prescrire la posologie la plus élevée de ces deux risques et de ne pas additionner les deux posologies (71). Dans le cas où le protocole est en plus faiblement émétisant, une prescription unique de corticoïdes suffit. Un ajout d'un autre anti-émétique est inutile (72).

Anticancéreux faiblement émétisants – Après discussion entre les différents personnels médicaux impliqués, il a été décidé que les corticoïdes seraient systématiquement privilégiés dans le cas où il faudrait choisir un unique anti-émétique. Ce choix permettra d'harmoniser les pratiques et de diminuer conjointement le risque d'HS.

Substitution des prémédications en voie orale

La substitution *per os* est réalisable selon nos quatre critères fixés préalablement pour environ 60 % de patients. En se basant sur le même nombre de patients qu'au moment de notre recueil, cela représenterait un gain de 30 minutes dans la prise en charge pour sept à huit patients par jour, soit une économie de 3h30-4h sur une journée complète.

Les médicaments proposés pour le switch *per os* sont les suivants : cétirizine comme anti-H1 à la place de la dexchlorphéniramine, qui a montré son iso-efficacité tout en étant moins sédatrice (73–75) ; ondansétron *per os* comme anti 5HT3 car il s'agit du meilleur équilibre entre efficacité et coût (76), prednisolone ou dexaméthasone *per os* selon le protocole.

Ce switch *per os* ne doit cependant pas se faire au détriment du confort du patient. Les patients pour lesquels les quatre critères ne sont pas remplis resteront en voie IV. Il en va de même pour les patients traités par paclitaxel. En effet, deux schémas de prémédications sont proposés dans le RCP de ce médicament : un schéma oral avec prise de corticoïdes 12h et 6h avant la prise, et un schéma IV, avec une injection unique 30 minutes avant la perfusion de l'anticancéreux. Après discussion, nous avons décidé de maintenir les prémédications sur des formes IV pour ne pas dégrader le confort de vie des patients (77). La forme *per os*

serait légèrement plus efficace mais la balance n'est pas en faveur d'une prise orale, le risque de non observance étant très élevé car les patients devraient se réveiller la nuit avant leur rendez-vous pour prendre leurs prémédications (78).

Il est également essentiel de prévoir une solution de secours standardisée si le patient oublie de prendre ses prémédications avant le rendez-vous. En effet, plus d'un quart des patients interrogés s'inquiétaient de leur tolérance en cas d'oubli. L'étude de *Hsu et al.* (2021) propose un schéma de dexaméthasone 8 mg systématique en cas d'oubli avec une bonne efficacité et une perte de temps minime (79). Des solutions similaires seront proposées en cas d'oubli de la cétirizine ou de l'ondansétron.

Implication des différents acteurs

Ce projet d'amélioration des pratiques concernant les prémédications doit impliquer tous les acteurs ayant un rôle dans la prise, que ce soit les patients eux-mêmes, les IDE, les pharmaciens ou les praticiens.

Il convient en effet d'impliquer de manière active les patients dans leur prise en charge. Les professionnels de santé doivent les encourager à déclarer leurs effets indésirables. Dans notre étude, 20 % des prises potentiellement insuffisantes de prémédications sont liées à une absence de déclaration auprès de l'équipe soignante ou médicale. De la même manière, plus de la moitié des non-conformités sont liées à un défaut d'observance de la part du patient et pas à une prescription qui ne serait pas adaptée. Il a de plus été étudié que les patients affectés des NV ont souvent une observance imparfaite (80), ce qui souligne l'importance de l'accompagnement thérapeutique et de l'intérêt des entretiens pharmaceutiques.

Les IDE sont les professionnels de santé qui passent le plus de temps avec les patients. Ils sont donc très bien placés pour identifier les patients à risque en termes de tolérance, de compréhension de leur traitement et d'observance. Ils sont actuellement le premier recours pour leur réexpliquer le schéma thérapeutique (81,82). Au cours de notre étude, les IDE ont été sensibilisés tout au long de la réalisation du projet : présentation à l'ensemble de l'équipe du travail initial, recueil de données réalisé au moment de l'administration de la chimiothérapie, avis sur la substitution recueilli afin de s'assurer de la faisabilité du projet, retour fait a posteriori.

Les pharmaciens ont également un rôle à jouer dans l'amélioration des pratiques. Une étude réalisée par *Greaves et al.* (2009) s'est intéressée à l'impact d'une présence pharmaceutique dans les services de soins. Le fait de promouvoir le bon usage des prémédications et de faire de l'éducation thérapeutique directement auprès des patients a entraîné une diminution

de la consommation de prémédications et donc des dépenses une augmentation de la conformité face aux recommandations, une diminution de la survenue des effets indésirables à gérer par les praticiens, et ainsi a permis de prendre en charge plus de patients (80).

Ce sont également les pharmaciens qui paramètrent les protocoles de prémédications et d'anticancéreux au sein de notre établissement. Ces protocoles sont ensuite validés et si nécessaire ajustés par les médecins. Lors du déploiement du logiciel de prescription au sein de notre établissement il y a quelques années, le changement avait dû être fait rapidement et la première nécessité était de paramétrer correctement les anticancéreux. Les prémédications ne constituaient alors pas une priorité, ce qui explique que la conformité aux recommandations contre les NV n'est que de 37 % lors de notre recueil. Il appartient donc aux pharmaciens de proposer une nouvelle base de travail, conforme aux recommandations et adaptées aux pratiques de notre centre. Il serait pertinent de proposer des outils précis pour faciliter la juste prescription.

En effet, l'étude de Roila *et al.* (2004) a montré qu'un simple audit sur les prémédications avec restitution des résultats au service n'est pas suffisant pour améliorer significativement les pratiques. Seul un accompagnement réel du changement a permis de les améliorer drastiquement (83,84). Cet accompagnement peut prendre la forme d'un programme d'éducation thérapeutique ou de la mise en place de protocoles standardisés de prise en charge via le logiciel de prescription, adapté selon la nature des anticancéreux administrés. Des prémédications supplémentaires seraient alors proposées pour surclasser la prise en charge en cas de mauvaise tolérance et de terrain à risque du patient. L'objectif est de sécuriser au maximum la prescription de prémédications, et il a été montré que la prescription via un logiciel diminue le risque d'erreur (85,86).

De plus, Nolte *et al.* (87) avait étudié l'impact de la création d'une checklist afin de protocoliser la prescription de prémédications. Cette action avait permis de passer de 73 % à minimum 87 % de conformité aux recommandations, et de diminuer le budget des prémédications par plus de deux. Notre objectif est de mener un travail similaire mais de l'intégrer directement au logiciel de prescription.

CONCLUSION

L'optimisation de la prise des prémédications est un travail pluridisciplinaire impliquant notamment les médecins, les pharmaciens, les IDE et les patients eux-mêmes. Il est essentiel de solliciter tous ces acteurs pour améliorer les pratiques. Notre étude a permis de souligner l'importance de l'accompagnement thérapeutique et des entretiens pharmaceutiques pour renforcer la compréhension et l'adhésion des patients à leurs traitements, mais aussi d'un paramétrage optimal des prémédications afin de proposer une base standardisée à adapter aux besoins et aux terrains des patients. Ce « re »paramétrage permettra notamment de proposer des formes exclusivement *per os* pour les patients pour qui la substitution est possible. A terme, ce travail permettra d'améliorer les pratiques et la prise en charge de l'ensemble des patients et de fluidifier le fonctionnement de l'unité de soins.

2. ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE EVALUANT L'ATTITUDE DES PATIENTS VIS-A-VIS D'UNE SUBSTITUTION PER OS DES PREMEDICATIONS

DES PREMEDICATIONS EXCLUSIVEMENT PAR VOIE ORALE ET A DOMICILE : POUR OU CONTRE ?



Les prémédications, c'est quoi ? Ce sont des médicaments que vous prenez avant votre immuno- ou chimiothérapie pour en limiter les effets secondaires. Il peut s'agir de paracétamol (Doliprane®) contre la fièvre, d'un antiémétique contre les nausées / vomissements, d'un antiallergique contre les réactions cutanées et les picotements dans la gorge...



L'objectif de ce questionnaire est de connaître votre opinion concernant un éventuel changement dans vos prémédications : actuellement administrées par voie orale et/ou injectable en hôpital de jour, elles seraient désormais exclusivement à prendre par voie orale et chez vous, avant de venir à votre rendez-vous. Evidemment, les doses de ces médicaments seraient revues pour qu'elles soient aussi efficaces par voie orale que par voie injectable ; et si vous les oubliez, une prise à l'hôpital demeurera toujours possible !

Pour chaque affirmation, sélectionnez l'icône correspondant le mieux à votre position sur le sujet :

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

Actuellement, quel est votre degré de satisfaction concernant les prémédications orales et injectables administrées à l'hôpital ?



Etes-vous à l'aise avec la gestion de vos ordonnances à la sortie de l'hôpital de jour ?



Concernant une prise par voie orale et à votre domicile des prémédications, quels sont pour vous les avantages :

- La prise orale chez moi est plus confortable
- Je passerai moins de temps en hôpital de jour
- La charge de travail de l'équipe infirmière diminue car elle n'a pas à préparer ces médicaments (valable surtout pour les prémédications injectables)



Concernant une prise par voie orale et à mon domicile des prémédications, quels sont pour vous les freins :

- J'ai peur d'oublier ou de ne pas prendre correctement mes prémédications avant de venir en hôpital de jour
- La situation actuelle me convient parfaitement, je ne veux pas changer



Seriez-vous globalement favorable à prendre vos prémédications par voie orale, chez vous, avant de venir à l'hôpital ?



Commentaires libres :

3. ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION

Note d'information remise au patient

Titre de la recherche :
Etat des lieux des prescriptions et de la prise effective des prémédications en hôpital de jour d'oncologie médicale : une étude monocentrique observationnelle non contrôlée prospective

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes souhaite mener une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise) portant sur **les prescriptions et la prise des prémédications en hôpital de jour (HDJ) d'oncologie médicale.**

Le but de cette recherche est de recueillir des informations sur vos prémédications, c'est-à-dire les traitements que vous prenez afin de limiter les effets indésirables de vos chimio/immunothérapies (éventuelles nausées, vomissements, fièvre, réactions cutanées, picotements dans la gorge). L'objectif est d'une part de comparer les recommandations officielles sur ces prémédications, le contenu de votre (vos) ordonnance(s) et les différences éventuelles avec ce que vous prenez réellement avant de venir en HDJ ; d'autre part d'évaluer si ces médicaments pourraient être pris par voie orale, chez vous, avant de vous rendre à l'hôpital.

Les données recueillies à votre sujet seront vos caractères généraux (âge, sexe, poids, taille, temps de déplacement depuis votre domicile jusqu'au CHU), votre maladie ainsi que sa prise en charge, les prémédications que vous prenez pour en limiter les effets indésirables, votre tolérance au traitement et la présence, ou non, d'une personne vous aidant au quotidien à prendre vos médicaments.

En plus de ces données, vous aurez pour consigne de remplir deux questionnaires qui vous seront remis si vous acceptez de participer à la recherche. La durée totale estimée pour remplir ces questionnaires est de quelques minutes seulement. Vous pourrez le faire sur place ou de retour à votre domicile et les rapporter lors de votre prochain rendez-vous. En cas de refus de participation, votre prise en charge ne sera pas modifiée.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus favoriseront l'amélioration de la prise en charge des éventuels effets indésirables de votre traitement.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats et de remplir l'objectif de la recherche.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles et anonymes.

Si vous le désirez, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche, une fois que celle-ci sera achevée, auprès de Mme. Annabel GOUBIL, par mail (annabel.goubil@chu-nantes.fr) comme le prévoit l'article L1122-1 du Code de la Santé Publique.

A tout moment vous pouvez également la contacter si vous souhaitez retirer votre participation de cette étude.

Nous vous remercions de votre coopération et restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Annabel GOUBIL

4. ANNEXE 4 : AVIS GNEDS

AVIS 22-01-14
Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	Prescriptions et prise des prémédications en oncologie
--	---

Investigateur principal	Dr Nicolas Cormier
Lieu de l'étude	CHU Nantes
Type de l'étude	Monocentrique, observationnelle, prospective
Type patients/participants	Patients recevant une chimiothérapie et/ou une immunothérapie en HDJ oncologique
Nombre de patients/participants prévus	100
Objectif principal	Pertinence des prescriptions de prémédications
Objectif secondaire	Observance des patients Attitude envers des substitutions per os à domicile

Documents communiqués

Justification de l'étude	OUI
Méthodologie	OUI
Lettre d'information et lettre de consentement	OUI

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	OUI
Anonymat	OUI
CNIL	RGPD CHU Nantes

Commentaires :

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	OUI
Type consentement préférable	ORAL
Traçabilité dans le dossier	Non précisée

Commentaires : Consentement oral, puis tacite par acceptation du remplissage des questionnaires

Lettre information précisant :

Titre de l'étude	OUI
But de l'étude	OUI
Déroulement de l'étude	OUI
Prise en charge courante inchangée	OUI
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	OUI
Traçabilité dans le dossier	Non précisée

Commentaires :

Conclusion

Avis favorable	OUI
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

GNEDS : Professeur Paul BARRIERE

Nantes le 14 janvier 2022

ws - -

Nom – Prénoms : GOUBIL – Annabel, Marguerite, Yvonne

**Titre de la thèse : ETAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS ET DE LA PRISE EFFECTIVE DES
PREMEDICATIONS EN HOPITAL DE JOUR D'ONCOLOGIE MEDICALE : UNE ETUDE MONOCENTRIQUE
OBSERVATIONNELLE NON CONTRÔLEE PROSPECTIVE**

Résumé de la thèse :

Introduction - Les prémédications des anticancéreux contre les nausées et vomissements (NV) et les réactions d'hypersensibilité (HS) sont essentielles pour prendre correctement en charge les patients. Aujourd'hui, une grande partie des anticancéreux sont administrés en hôpital de jour (HDJ) et les prémédications à prendre le jour de la cure sont perfusées sur 30 minutes. Les autres pré- et post-médications sont prises par voie orale et à domicile.

Objectif - Evaluer la conformité aux recommandations de la prescription dans notre logiciel et de la prise effective des prémédications par les patients ; analyser l'attitude des patients vis-à-vis d'une substitution vers des formes exclusivement orales à domicile.

Méthode – L'étude est conduite dans l'HDJ d'oncologie médicale du CHU de Nantes, du 17 janvier au 25 février 2022. Le recueil de données consiste en un entretien individuel avec le patient associé à la remise de deux questionnaires : un questionnaire de Girerd, et un questionnaire visant à évaluer son attitude vis-à-vis d'une substitution vers des formes de prémédications orales à domicile. Ces informations sont associées aux prémédications paramétrées sur notre logiciel ainsi que le dernier compte rendu médical. Les recommandations servant de référence sont celles de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) pour les NV et des résumés des caractéristiques produits (RCP) pour les HS. Le paramétrage du logiciel est considéré conforme s'il prend en compte les recommandations de l'AFSOS et des RCP. La prise par le patient est, elle, considérée conforme si elle inclut non seulement les recommandations, mais aussi la tolérance et le terrain du patient. La conformité de cette prise est évaluée à la suite de l'entretien du patient associée aux prescriptions sur notre logiciel et celles qui sont réalisées manuellement.

Résultats – Le nombre de patients inclus est de 70. Concernant les prescriptions du logiciel, l'objectif de paramétrage est atteint dans 100% des cas pour les HS et 37% des cas pour les NV. Les prises effectives des patients sont conformes dans 51,5 % des cas et non conformes dans 17,1 % des cas. Dans 31,5 % des cas, la pertinence des prémédications prises peut être discutée. Il semble y avoir plus de risque de survenue de NV lorsque la prise de prémédications est insuffisante par rapport à une prise conforme/excessive (69.6 % v 29.8 % ; $p < 0.01$). Les disparités entre les pratiques des différents prescripteurs ont été relevées. Concernant la faisabilité de la substitution orale, elle pourrait concerner 63,5% des patients.

Conclusion - Un travail est nécessaire de la part des pharmaciens et des médecins pour « re »-paramétrer correctement les prémédications sur le logiciel de prescription. Concernant la prise des prémédications, il est important d'accompagner les patients pour augmenter leur adhérence.

Mots clés : PREMEDICATIONS ; ONCOLOGIE ; HOPITAL DE JOUR ; PER OS ; CONFORMITE AUX RECOMMANDATIONS

JURY :

Président : Madame Christine HERRENKNECHT, Professeur des Universités, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes.

Directeur : Monsieur Nicolas CORMIER, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.

Membres du jury : Monsieur Olivier DUVAL, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Santé d'Angers, CHU d'Angers.

Madame Clémentine FRONTEAU, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.

Madame Christèle LE GOUILL, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.

Madame Dahna COUPEZ, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.