

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu publiquement le 22 septembre 2017 à 15 heures
Par Mme Julie DELVOYE Epouse HEIREMANS

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Mise en place d'une consultation pharmaceutique lors de l'initiation d'un
anticancéreux oral : étude de faisabilité dans le service d'onco-dermatologie
du CHU de Lille.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin, Pharmacien, Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie - Centre Hospitalier Universitaire, Lille.

Directeur de mémoire :

Monsieur le Docteur Nicolas Simon, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie - Centre Hospitalier Universitaire, Lille.

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Frédéric Marçon, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier - Faculté de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire, Amiens.

Monsieur le Professeur Laurent Mortier, Dermatologue, Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier, Faculté de médecine - Centre Hospitalier Universitaire, Lille.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Frédéric Marçon,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assuré de tout mon respect et de toute ma considération.

A Monsieur le Professeur Laurent Mortier,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je vous adresse mes plus sincères et respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Nicolas Simon,

Je vous remercie très sincèrement pour votre encadrement et votre disponibilité. Merci pour votre exigence qui m'a permis de devenir meilleure. Grâce à vous, j'ai pu acquérir une expérience en pharmacie clinique oncologique, discipline passionnante dans laquelle j'espère encore pouvoir évoluer à l'avenir.

A Monsieur le Docteur Damien Lannoy,

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos encouragements que j'ai beaucoup appréciés.

A Michèle,

Je te remercie pour la passion, la rigueur et l'exigence que tu m'as transmises ainsi que pour toute l'aide que tu m'as apportée. J'ai beaucoup appris à tes côtés.

A toute l'équipe du service de dermatologie du CHRU de Lille,

Je vous remercie pour votre accueil et pour votre gentillesse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A toute l'équipe de l'UPCC du CHRU de Lille,

J'ai passé de très bons semestres à vos côtés, j'ai beaucoup apprécié de travailler avec vous.

A l'équipe du CRPV de Lille,

Je vous remercie pour les données apportées et pour le semestre passé à vos côtés.

Au Docteur Nathalie Leiber et toute l'équipe de l'UPO du CLCC de Caen,

Je vous remercie pour le second semestre formidable que j'ai passé avec vous. Grâce à vous, j'ai découvert l'univers de l'oncologie qui me plaît tant.

A tous les pharmaciens, préparateurs, médecins et infirmiers avec qui j'ai travaillé,

Je vous remercie pour tout ce que j'ai appris au cours de ces 4 années d'internat qui ont été d'une grande richesse.

A ma famille et tout particulièrement,

A Nicolas,

Ton amour m'a porté tout au long de ces 9 années, merci pour ton soutien, ta patience et ta compréhension.

A mes parents,

Je vous remercie de m'avoir transmis de vraies valeurs et le goût du travail, vous avez toujours cru en moi et vous m'apportez un soutien sans faille, je vous en suis tellement reconnaissante. Je vous dédie ce travail.

A Mamie,

Tous les moments passés avec toi me sont très précieux.

A mes amis, et plus particulièrement,

A Vivi, Antoine et Manon,

Vivi, je te remercie pour les bougies de Versailles, l'huile de coude, la place de la Concorde et pour tous nos fous rires. De Lille à la rue de Rivoli, tu as toujours été présente. Amis de longue date, vous avez fait de moi l'heureuse marraine de votre merveilleuse petite fille, je vous remercie du fond du cœur.

A Chloé,

De Lille à Caen, en passant par Paris, nous avons toujours su être présentes l'une pour l'autre.

A Julie,

J'ai passé de très bons moments avec toi durant 3 années d'internat. Tu es une personne formidable et je suis heureuse de te compter parmi mes amies. Je me rappellerai de nos samedis de garde à deux, tu m'as tellement fait rire ! Merci pour ton soutien dans cette dernière ligne droite. On ne reste pas loin l'une de l'autre pour la suite, on a réussi !

A Perrine, Lisa, Charlotte, Nadine et Sophie,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble depuis la deuxième année et merci d'avoir toutes été présentes le jour de mon mariage malgré la distance géographique qui nous sépare.

A tous les patients que j'ai rencontrés,

Je me rappellerai de chacun d'entre vous.

A toutes les personnes

que je n'ai pas citées mais à qui je pense et à toutes celles qui seront présentes le jour de ma soutenance.

Table des matières

Index des tableaux	12
Index des figures	13
Table des annexes	Erreur ! Le signet n'est pas défini.
Liste des abréviations	15
Partie I : Le mélanome métastatique	16
1) Epidémiologie, étiologies et physiopathologie	16
a) Epidémiologie	16
b) Etiologies.....	16
1) Facteurs environnementaux	16
2) Facteurs individuels.....	17
3) Facteurs génétiques	17
c) Physiopathologie.....	17
2) Diagnostic.....	20
3) Classification.....	21
4) Stratégie thérapeutique.....	23
5) Les traitements actuels du mélanome métastatique	24
a) Immunothérapies.....	25
1) Anti-CTLA4.....	25
2) Anti-PD1	26
b) Les thérapies ciblées	31
1) Les inhibiteurs de BRAF	31
2) Les inhibiteurs de MEK.....	33
3) Association anti-RAF/anti-MEK	35
c) Voie orale versus voie injectable	37
Partie II : Mise en place d'une consultation pharmaceutique de primo-prescription d'un anticancéreux oral dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Lille : étude de faisabilité.	39
1) Introduction.....	39
2) Objectifs	39
3) Matériel et méthodes	40
a) Structuration de l'activité	40
1) Parcours de soins du patient.....	40
2) Management par la qualité.....	40
3) Elaboration des outils.....	41

b)	Déroulement de l'activité	42
1)	Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient	42
2)	Inclusion des patients.....	42
3)	Préparation de la consultation pharmaceutique	42
4)	Déroulement de la consultation pharmaceutique	43
c)	Evaluation de l'activité	46
1)	Critères de faisabilité	46
2)	Evaluation des données des consultations pharmaceutiques	46
4)	Résultats.....	48
a)	Analyse de la faisabilité de l'activité	48
1)	Durée de la consultation pharmaceutique.....	48
2)	Satisfaction des médecins	49
b)	Analyse des données cliniques	50
1)	Description de la population	50
2)	Evaluation des données des consultations pharmaceutiques	53
5)	Discussion.....	60
6)	Perspectives	65
Conclusion.....		66
Références bibliographiques		67
Annexes		74

Index des tableaux

Tableau 1 Classification TNM du mélanome.....	22
Tableau 2 Stades cliniques du mélanome	23
Tableau 3 Effets indésirables du pembrolizumab et de l'ipilimumab.....	29
Tableau 4 Effets indésirables du nivolumab et de l'ipilimumab.....	30
Tableau 5 Principaux effets indésirables du dabrafénib.....	32
Tableau 6 Principaux effets indésirables du vémurafénib.....	33
Tableau 7 Principaux effets indésirables de l'association dabrafénib + tramétinib ...	34
Tableau 8 Principaux effets indésirables de l'association vémurafénib + cobimétinib...	35
Tableau 9 Effets indésirables cutanés : étude COBRIM	37
Tableau 10 Effets indésirables cutanés : étude COMBI-d	37
Tableau 11 Résumé des caractéristiques des patients inclus	52
Tableau 12 Liste des médicaments concernés par les interactions médicamenteuses relevées.....	55
Tableau 13 Liste des médicaments concernés par les interactions médicamenteuses relevées lors du suivi à un mois	57
Tableau 14 Effets indésirables présentés au cours du premier mois de traitement..	59

Index des figures

Figure 1 Voies de signalisation cellulaire des mélanocytes impliquées dans le développement d'un mélanome	19
Figure 2 Stratégie thérapeutique du mélanome métastatique selon les recommandations de l'ESMO 2015 et du NCCN version 3.2016.....	24
Figure 3 Mécanisme d'action des anticorps anti-CTLA-4.....	26
Figure 4 Mécanisme d'expression des ligands du PD-L1 et mécanisme d'action des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1	27
Figure 5 Mécanisme d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK.....	31
Figure 6 Parcours de soins du patient atteint de mélanome métastatique lors de l'initiation d'une TCO au CHU de Lille	40
Figure 7 Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient.....	42
Figure 8 Déroulement de la consultation pharmaceutique	43
Figure 9 Durée de la consultation pharmaceutique.....	48
Figure 10 Opinion des médecins sur l'activité pharmaceutique mise en place	49
Figure 11 Description de l'étude.....	50
Figure 12 Interventions pharmaceutiques	54
Figure 13 Mécanismes d'interactions	56
Figure 14 Sujets d'interrogation des patients	58

Table des annexes

Annexe 1 Fiche récapitulative "Diagnostic pharmaceutique"	74
Annexe 2 Fiche de bon usage du dabrafénib destinée aux patients.....	76
Annexe 3 Fiche de bon usage du vémurafénib destinée aux patients.....	78
Annexe 4 Fiche de bon usage du tramétinib destinée aux patients	80
Annexe 5 Fiche de bon usage du cobimétinib destinée aux patients	82
Annexe 6 Fiche de bon usage du dabrafénib destinée aux professionnels de santé....	84
Annexe 7 Fiche de bon usage du vémurafénib destinée aux professionnels de santé	86
Annexe 8 Fiche de bon usage du tramétinib destinée aux professionnels de santé.....	88
Annexe 9 Fiche de bon usage du cobimétinib destinée aux professionnels de santé	90
Annexe 10 Questionnaire de satisfaction pour les médecins.....	92

Liste des abréviations

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

FEVG : Fraction d' Ejection Ventriculaire Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

IP : Intervention Pharmaceutique

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

LDH : Lactate deshydrogénase

MAPK : *Mitogen Activated Protein Kinase*

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

ONS : *Oncology Nursing Society*

P-gp : Glycoprotéine P

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

TCO : Thérapie Ciblée Orale

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : rayons Ultra-Violet

Partie I : Le mélanome métastatique

1) Epidémiologie, étiologies et physiopathologie

a) Epidémiologie (1)(2)(3)

En 2015, avec 14 325 nouveaux cas diagnostiqués en France dont 51 % survenant chez la femme et un taux d'incidence standardisé monde de 13,6 pour 100000 hommes et 13,5 pour 100000 femmes, le mélanome cutané se place au 9^e rang des cancers. Il représente 3,4% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez l'homme et 4,2% chez la femme. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et 61 ans chez la femme. De par une forte augmentation de son incidence entre 1980 et 2005, avec une augmentation annuelle de 3 à 7%, le mélanome est un problème majeur de santé publique. Un ralentissement de cette croissance semble observé pour la période allant de 2005 à 2012 mais reste cependant à confirmer. En 2015, 1773 décès étaient imputables au mélanome ce qui représente 1,1% de l'ensemble des décès par cancer. S'il est de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué précocement, il reste de pronostic sombre au stade métastatique. D'après les données du SEER program (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) aux Etats-Unis, la survie relative à 5 ans est de 98,4% au stade localisé, 62,4% au stade loco-régional et 17,9% au stade métastatique (4). Ces données encouragent donc à améliorer le dépistage de ce cancer au stade précoce.

b) Etiologies (5)(6)

Plusieurs facteurs jouent un rôle dans la survenue d'un mélanome.

1) Facteurs environnementaux

L'exposition aux rayons ultra-violet (UV) est le seul facteur de risque environnemental identifié. Il s'agit des antécédents d'expositions intermittentes mais avec brûlures solaires et aussi de l'exposition chronique aux rayonnements UV naturels et artificiels notamment par l'utilisation des cabines de bronzage (7). Les campagnes d'information de la population générale sur les risques liés aux UV, telles

que la journée nationale annuelle de prévention et de dépistage gratuit des cancers de la peau, sont essentielles pour prévenir ce facteur de risque. Par ailleurs, diminuer l'exposition aux rayonnements UV artificiels et naturels fait partie des actions du Plan Cancer 2014-2019.

2) Facteurs individuels

Les individus de phototypes I et II c'est-à-dire ayant une peau très claire ou claire, des cheveux blonds ou roux et des yeux de couleur claire présentent un risque plus élevé de développer un mélanome. Ce sont des individus dont la peau brûle au soleil et ne bronze pas ou peu.

Les autres facteurs de risques individuels sont un grand nombre de nævi ou d'éphélides, un ou plusieurs nævi atypiques et un nævus congénital géant dont la taille est supérieure à 20 cm.

Les antécédents personnels et familiaux de mélanome cutané constituent également un facteur de risque.

3) Facteurs génétiques (8)(9)

Dans 10% des cas, il s'agit d'une forme familiale et des mutations délétères ont été identifiées dans certains gènes dont le gène CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) dans 20 à 40% des cas et plus rarement le gène CDK4 (*cyclin-dependent kinase 4*). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur de forte pénétrance. CDKN2A code pour deux protéines : p16 qui régule la réplication cellulaire en inhibant CDK4 nécessaire à la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, et p14 qui intervient dans l'apoptose.

Certains variants du gène MC1R (*melanocortin-1-receptor*) codant pour la MSH (*melanocyte-stimulating hormone receptor- α*) peuvent être également associés à un sur-risque de mélanome.

c) Physiopathologie (5)(6)

Le mélanome cutané est une tumeur maligne se développant aux dépens des cellules pigmentaires de la peau situées dans l'épiderme : les mélanocytes. Dans 70

à 80% des cas, il apparaît sur une peau saine, sans particularité cutanée (apparition *de novo*) sous la forme d'une lésion pigmentée (ou non). Il résulte de la transformation maligne d'un nævus dans les autres cas.

Il existe plusieurs formes anatomo-cliniques de mélanome cutané :

- Mélanome cutané superficiel extensif (SSM) (60 à 70% des cas) résultant plutôt d'une exposition intermittente au soleil avec brûlures,
- Mélanome nodulaire (10% à 20% des cas),
- Mélanome de Dubreuilh (10% des cas) survenant sur les zones photo-exposées chez le sujet âgé, notamment le visage, et résultant d'une exposition chronique au soleil,
- Mélanome acrolentigineux (2% des cas) localisé sur les paumes des mains et les plantes des pieds, et sous les ongles.

Il existe également des mélanomes oculaires et muqueux beaucoup plus rares.

Le mélanome se développe selon un mode bi-phasique et débute par une phase d'extension horizontale au sein de l'épiderme qui évolue sur plusieurs mois à plusieurs années sans risque métastatique. Puis il s'étend verticalement avec envahissement du derme superficiel puis du derme profond et de l'hypoderme. Cette phase verticale invasive est à haut risque métastatique. En effet, la présence de vaisseaux lymphatiques et sanguins dans le derme profond et l'hypoderme va permettre une extension ganglionnaire et métastatique du mélanome.

Le mélanome nodulaire déroge à cette règle puisqu'il observe d'emblée une phase verticale synchrone de la phase horizontale et est très rapidement invasif ce qui lui confère un pouvoir métastatique important.

Plusieurs altérations des voies de signalisation cellulaire des mélanocytes sont impliquées dans le développement d'un mélanome. Elles impliquent les gènes clés de régulation de ces voies et notamment la voie des MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) et PI3K-AKT(10–12) (Figure 1).

La voie des MAPK intervient dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. La mutation du gène BRAF est retrouvée dans 40 à 60% des mélanomes et affecte la protéine BRAF. Physiologiquement, la protéine kinase BRAF (*Murine sarcoma viral (v-raf) oncogene homolog B1*) est activée par Ras et va induire la

phosphorylation de la protéine MEK puis ERK. La mutation du gène BRAF entraîne une activation constitutive de la protéine kinase BRAF indépendamment de Ras conduisant à une hyperactivité de la voie des MAPK. La mutation la plus fréquente (90% des cas) est la mutation V600E conduisant à la substitution d'une valine par un acide glutamique au niveau du 600^{ème} codon. Les mutations V600K et V600R peuvent être également retrouvées. La mutation de NRAS est retrouvée dans 15 à 30% des mélanomes et entraîne également une hyperactivation de la voie des MAPK.

La voie de la PI3K-AKT est aussi souvent hyperactivée. Elle régule la prolifération, la croissance et la survie cellulaire. PI3K (phosphoinositol-3-kinase), activée par Ras, catalyse la phosphorylation de PIP2 en PIP3 qui agit comme second messenger en se liant et en activant AKT qui activera la transcription cellulaire.

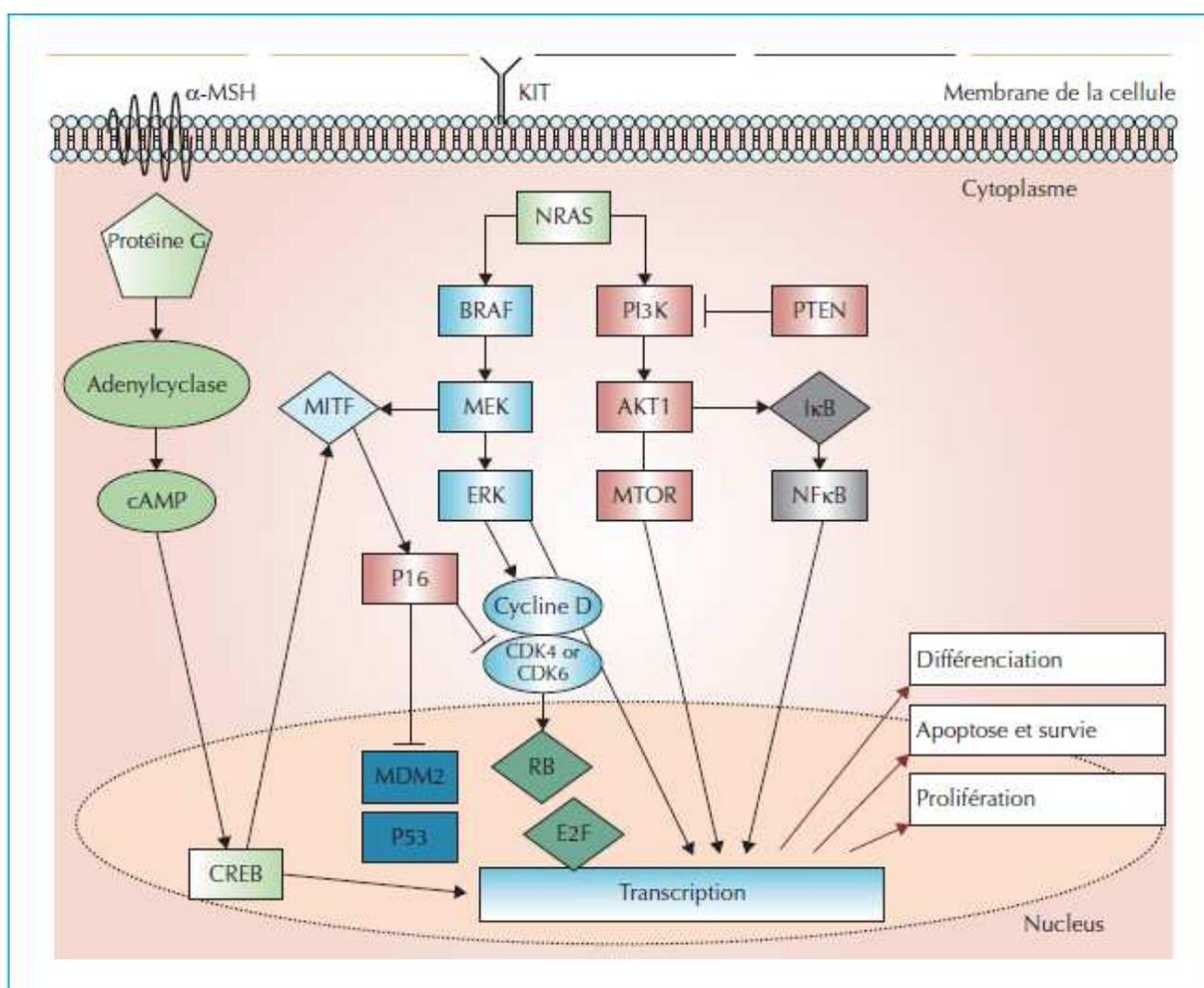


Figure 1 Voies de signalisation cellulaire des mélanocytes impliquées dans le développement d'un mélanome (13)

2) Diagnostic (5)(6)

L'orientation du diagnostic est clinique et repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée nouvellement apparue à l'aide de la règle ABCDE : asymétrie, bordure, couleur, diamètre et évolution. Une lésion susceptible d'être un mélanome :

- Est de forme asymétrique
- A des bords irréguliers, encochés, polycycliques
- Est de couleur hétérogène
- A une taille supérieure à 6 mm
- Change d'aspect, de taille, de couleur et d'épaisseur.

Un nævus différent des autres nævi du patient doit également attirer l'attention (signe du « vilain petit canard »).

Le dermoscope, constitué d'une lentille grossissante et permettant la visualisation des structures épidermiques et dermiques accessibles et non accessibles à l'œil nu, peut apporter une aide au diagnostic dans les cas complexes. Il doit être utilisé par un dermatologue formé à cette pratique. Il peut permettre la prise de photographies permettant de suivre l'évolution dans le temps (14).

L'examen clinique doit également comprendre l'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'autres lésions.

La palpation des aires ganglionnaires et un examen général doivent être pratiqués à la recherche d'une extension du mélanome.

Le diagnostic de certitude du mélanome est histologique. Il repose sur un examen anatomopathologique réalisé sur exérèse complète de la lésion suspecte qui précise :

- le type anatomo-clinique du mélanome,
- l'indice de Breslow déterminant l'épaisseur de la tumeur,
- le nombre de mitoses pour les mélanomes fins (indice de Breslow ≤ 1 mm),
- le nombre d'ulcérations.

L'examen anatomopathologique n'est pas réalisé sur une biopsie car le risque de faux négatifs est trop important.

3) Classification

La classification pTNM avec stades de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC) révisée en 2009 est celle actuellement utilisée (15) (Tableaux 1 et 2).

Elle permet de définir le stade du mélanome (I à IV) à l'aide de l'épaisseur de la tumeur (T) déterminée par l'indice de Breslow et de la présence ou non d'ulcération, du nombre de ganglions envahis (N) et du nombre de métastases (M).

Les stades I et II correspondent aux formes localisées sans envahissement ganglionnaire ni métastases.

Le stade III correspond à une extension loco-régionale du mélanome.

Le stade IV correspond au stade métastatique.

T	Epaisseur (indice de Breslow)	Ulcération/mitoses
T1	≤ 1 mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2 mm	a: sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01-4 mm	a: sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4 mm	a: sans ulcération b : avec ulcération
N	Nombre de ganglions envahis	
N0	0	NA
N1	1	a : micro-métastases b : macro-métastases
N2	2-3	a : micro-métastases b : macro-métastases c : métastases cutanées en transit ou satellites sans ganglion métastatique
N3	≥ 4 métastases cutanées en transit ou satellites avec ganglion métastatique	
M	Site des métastases	Taux sérique de LDH
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Cutané/sous cutané	Normal
M1b	Poumon	Normal
M1c	Toute autre métastase viscérale Toute métastase à distance	Normal Elevé

Tableau 1 Classification TNM du mélanome (15)

Stade	
IA	T1a N0 M0
IB	T1b ou T2a N0 M0
IIA	T2b ou T3a N0 M0
IIB	T3b ou T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
IIIA	T1-4a ,N1a ou N2a, M0
IIIB	T1-4b, N1a ou N2a, M0
	T1-4a, N1b ou N2b, M0
	T1-4a, N2b ou N2c, M0
IIIC	T1-4b, N1b ou N2b ou N2c, M0
	Tous T, N3, M0
IV	Tous T, tous N, M1

Tableau 2 Stades cliniques du mélanome (15)

4) Stratégie thérapeutique (16)(17)

Comme pour tout cancer, la prise en charge thérapeutique du mélanome est pluridisciplinaire et la décision thérapeutique est prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Pour les formes localisées, la stratégie thérapeutique repose essentiellement sur l'exérèse chirurgicale. Nous ne développerons pas cette stratégie dans le cadre de cette thèse.

La prise en charge thérapeutique des formes avancées non résecables ou métastatiques a considérablement évolué ces dernières années. Si avant, elle reposait uniquement sur l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques telles que la dacarbazine et la fotémustine, la mise sur le marché des immunothérapies et des thérapies ciblées a révolutionné la stratégie thérapeutique. Aujourd'hui, la détermination du statut BRAF est essentielle pour orienter le choix du traitement. La mutation BRAF est retrouvée dans 40 à 60% des mélanomes. La mutation BRAFV600E est la plus fréquemment rencontrée (90% des cas) (18).

En présence de la mutation BRAF, le traitement de première ligne sera une bithérapie ciblée associant un anti-RAF et un anti-MEK et en cas d'échec ou d'intolérance, une seconde ligne par immunothérapie par anti-PD1 sera envisagée. La place des anti-PD1 en première ligne, en alternative aux thérapies ciblées, est actuellement débattue (16). Cependant, pour les patients présentant une évolution lente de la maladie, les anti-PD1 peuvent être privilégiés (17).

En l'absence de la mutation BRAF, une immunothérapie par anti-PD1 sera instaurée en première ligne puis en cas d'inefficacité ou d'intolérance, une immunothérapie par anti-CTLA-4 peut être une option en seconde ligne bien qu'il n'existe pas de données attestant de l'efficacité de l'anti-CTLA-4 après évolution sous anti-PD1 (Figure 2).

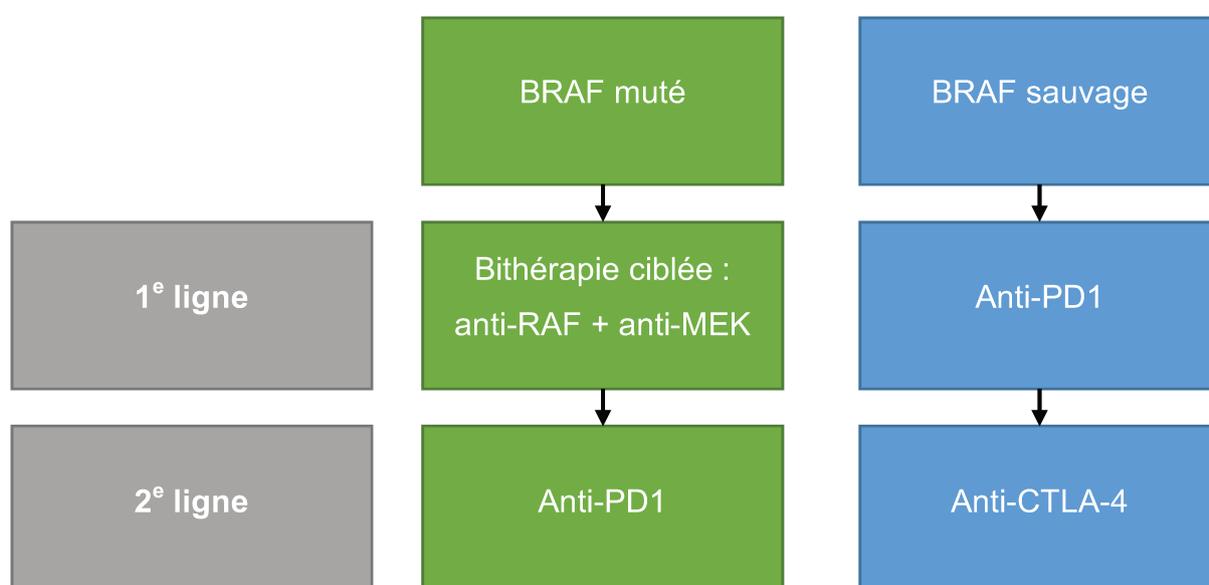


Figure 2 Stratégie thérapeutique du mélanome métastatique selon les recommandations de l'ESMO 2015 et du NCCN version 3.2016 (16)(17)

5) Les traitements actuels du mélanome métastatique

La mise sur le marché de l'ipilimumab (Yervoy®) en 2011 puis, plus récemment, des anti-PD1 (pembrolizumab, Keytruda® et nivolumab, Opdivo®), ainsi que des inhibiteurs de BRAF (vémurafénib, Zelboraf® et dabrafénib, Tafinlar®) et des inhibiteurs de MEK (cobiméinib, Cotellic® et tramétinib, Mekinist®), a considérablement étoffé l'arsenal thérapeutique disponible.

a) Immunothérapies

Une relation étroite entre système immunitaire et mélanome est décrite et il a été constaté (11) :

- Une incidence du mélanome plus importante chez les patients immunodéprimés
- Des régressions spontanées de la maladie.

1) *Anti-CTLA4*

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le ligand CTLA-4 exprimé à la surface des lymphocytes T. Physiologiquement, lorsque le lymphocyte T reconnaît la cellule présentatrice de l'antigène, le CD28 se lie au récepteur B7 pour activer le lymphocyte T. Suite à cette reconnaissance, le CTLA-4 est exprimé à la surface du lymphocyte T. Le CTLA-4 est également un ligand du récepteur B7 mais a une plus forte affinité pour celui-ci que le ligand CD28. La liaison de la molécule CTLA-4 au récepteur B7 des cellules présentatrices de l'antigène entraîne une inactivation des lymphocytes T et permet de réguler l'amplitude de l'activation initiale des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. En levant ce frein physiologique, l'ipilimumab vient diminuer la tolérance du système immunitaire face aux cellules tumorales et les lymphocytes T vont ainsi pouvoir les reconnaître et les éliminer (Figure 3) (19).

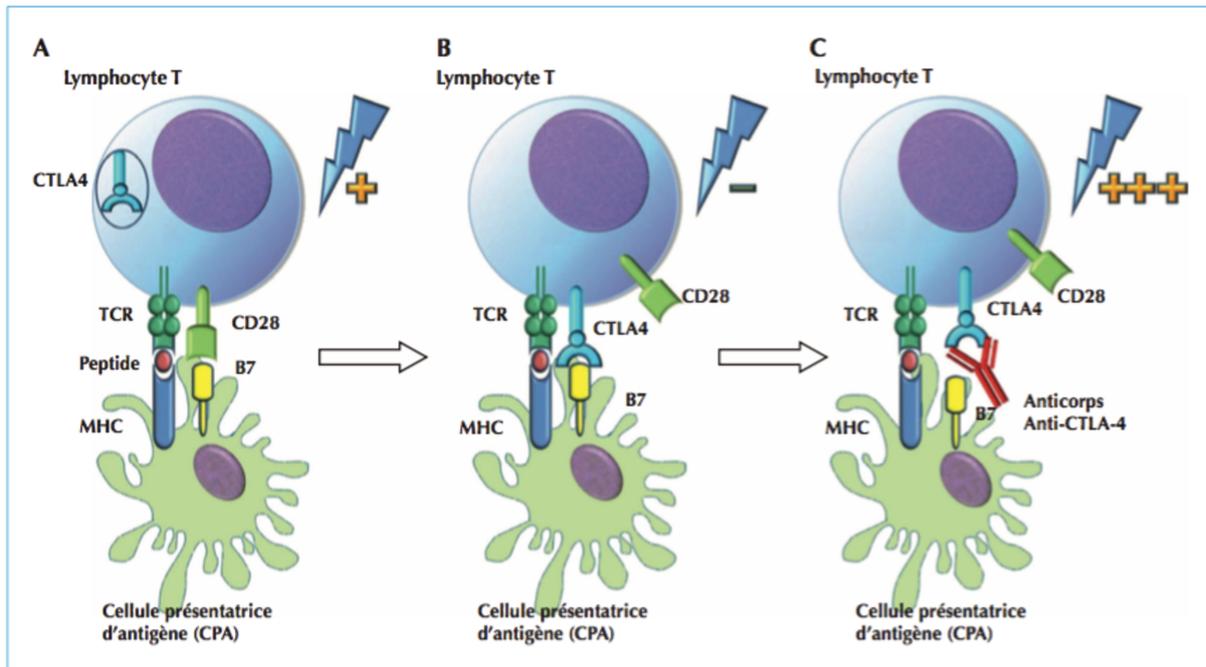


Figure 3 Mécanisme d'action des anticorps anti-CTLA-4 (19) A) Activation lymphocytaire par la liaison MCH-peptide antigénique-TCR et co-stimulation par les co-récepteurs CD28 et B7. B) Après stimulation du TCR, le CTLA4 est transporté à la surface cellulaire et se couple avec le récepteur B7 pour inhiber l'activation du lymphocyte T. C) Les anticorps anti-CTLA-4 bloquent le récepteur CTLA-4, permettant l'activation lymphocytaire T.

Il est administré par voie intraveineuse à la posologie de 3 mg/kg tous les 21 jours.

De par la réactivation du système immunitaire qu'il entraîne, les effets indésirables de l'ipilimumab sont principalement d'ordre immunologique et ne sont pas négligeables puisque 10 à 15 % sont des effets indésirables sévères de grade 3 ou 4 (20).

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- gastro-intestinaux : diarrhées et colites pouvant être sévères,
- cutanés : rash et prurit,
- hépatiques : augmentation des transaminases, hépatites,
- endocriniens : hypophysites et thyroïdites.

2) Anti-PD1

Le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) sont deux anticorps monoclonaux inhibiteurs du récepteur PD-1. Celui-ci est exprimé par les lymphocytes

T mais aussi les lymphocytes B après activation. La liaison de PD-1 avec son ligand PD-L1 entraîne l'inactivation des lymphocytes et régule les réponses inflammatoires au sein des tissus périphériques. Les cellules tumorales expriment PD-L1 à leur surface suite à la production de signaux inflammatoires engendrée par la réponse immunitaire anti-tumorale. Ainsi, en se liant au récepteur PD-1 du lymphocyte T, les cellules tumorales échappent au système immunitaire. En bloquant le récepteur PD-1, le nivolumab et le pembrolizumab vont permettre l'activation des lymphocytes T qui vont pouvoir reconnaître et éliminer les cellules tumorales et permettre également la production d'anticorps par les lymphocytes B (Figure 4) (19)(21).

Le nivolumab et le pembrolizumab sont administrés par voie intraveineuse à la posologie de 3 mg/kg toutes les 2 semaines pour le nivolumab et de 2 mg/kg toutes les 3 semaines pour le pembrolizumab.

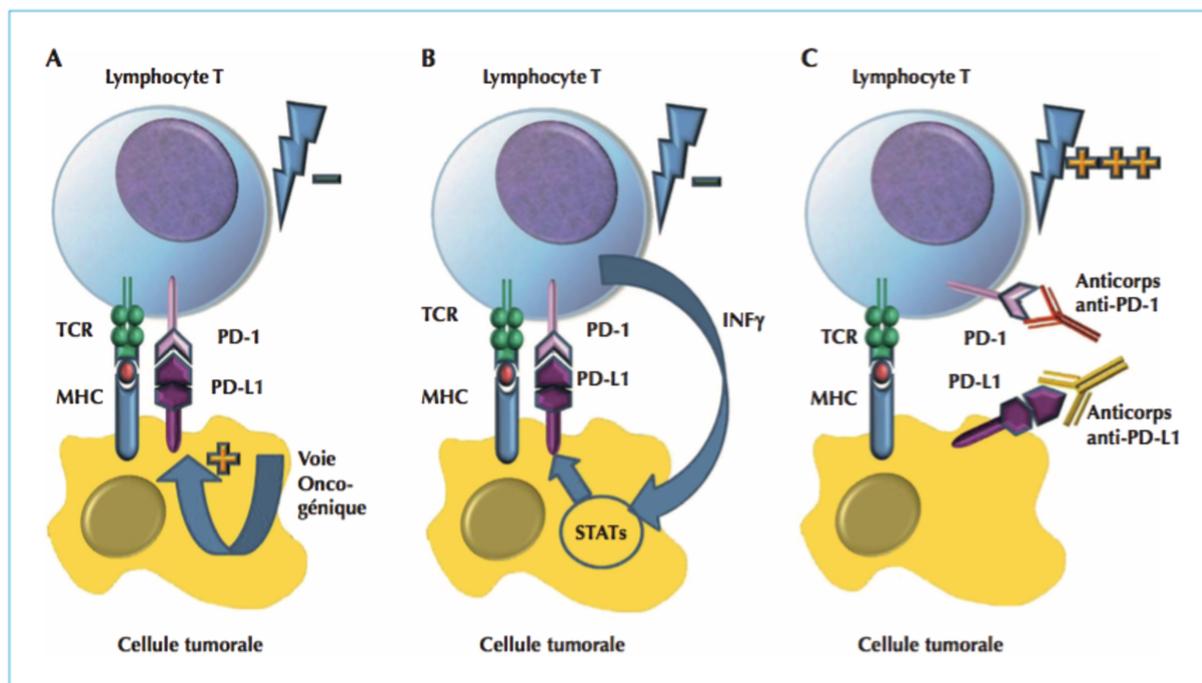


Figure 4 Mécanisme d'expression des ligands du PD-L1 et mécanisme d'action des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1. A) Résistance constitutive au système immunitaire : l'activation de voies de signalisations oncogéniques entraîne la surexpression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale et empêche l'activation lymphocytaire. B) Résistance acquise au système immunitaire : l'expression de PD-L1 est induite à la surface de la cellule tumorale par des signaux inflammatoires (IFN) produits par la réponse immunitaire antitumorale qui activent les facteurs de transcriptions STAT (Signal transducer and activator of transcription) et empêchent l'activation lymphocytaire. C) en bloquant le récepteur (PD-1) ou son ligand (PD-L1), les anticorps vont empêcher l'inhibition de la voie PD1/PD-L1 et permettre l'activation du lymphocyte T.

Alors que l'ipilimumab agit sur l'activation initiale des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques, les anti-PD1 vont agir dans les tissus périphériques et notamment au niveau des métastases.

Ces médicaments présentent une efficacité supérieure à celle de l'ipilimumab avec, par ailleurs, un meilleur profil de tolérance avec une fréquence moindre des effets indésirables de grade 3 et 4 (22)(23)(24). La comparaison des profils d'effets indésirables est résumée dans les tableaux 3 et 4.

Les immunothérapies ont une efficacité retardée et une progression de la maladie peut être observée au cours des premiers mois de traitement.

	Pembrolizumab (n = 277)		Ipilimumab (n = 256)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Effets indésirables liés au traitement	72,9	10,1	73,0	19,9
Asthénie	19,1	0,4	15,2	1,2
Nausées	11,2	0,4	8,6	0,4
Diarrhées	14,4	1,1	22,7	3,1
Colites	3,6	2,5	8,2	7,0
Rash	13,4	0	14,5	0,8
Prurit	14,1	0	25,4	0,4
Vitiligo	11,2	0	1,6	0
Hypothyroïdie	8,7	0	2,0	0
Hyperthyroïdie	3,2	0	2,3	0,4
Hépatite	1,8	1,8	1,2	0,4
Hypophysite	0,7	0,4	2,3	1,6

Tableau 3 Effets indésirables du pembrolizumab et de l'ipilimumab (23)

	Nivolumab (n = 313)		Ipilimumab (n = 311)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Effets indésirables liés au traitement	99,4	43,5	99,0	55,6
Asthénie	34,2	1,3	28,0	1,0
Nausées	13,1	0	16,1	0,6
Diarrhées	19,2	2,2	33,1	6,1
Colites	1,3	0,6	11,6	8,7
Rash	25,9	0,6	32,8	1,9
Prurit	18,8	0	35,4	0,3
Hypothyroïdie	8,6	0	4,2	0
Augmentation ALAT	3,8	1,3	3,9	1,6
Augmentation ASAT	3,8	1,0	3,5	0,6

Tableau 4 Effets indésirables du nivolumab et de l'ipilimumab (24)

b) Les thérapies ciblées

1) Les inhibiteurs de BRAF

Le dabrafénib (Tafinlar®) et le vémurafénib (Zelboraf®) sont des inhibiteurs de la protéine kinase BRAF mutée. En inhibant cette protéine, les inhibiteurs de BRAF viennent inhiber l'hyperactivation de la voie des MAPK et bloquer la progression du mélanome (Figure 5).

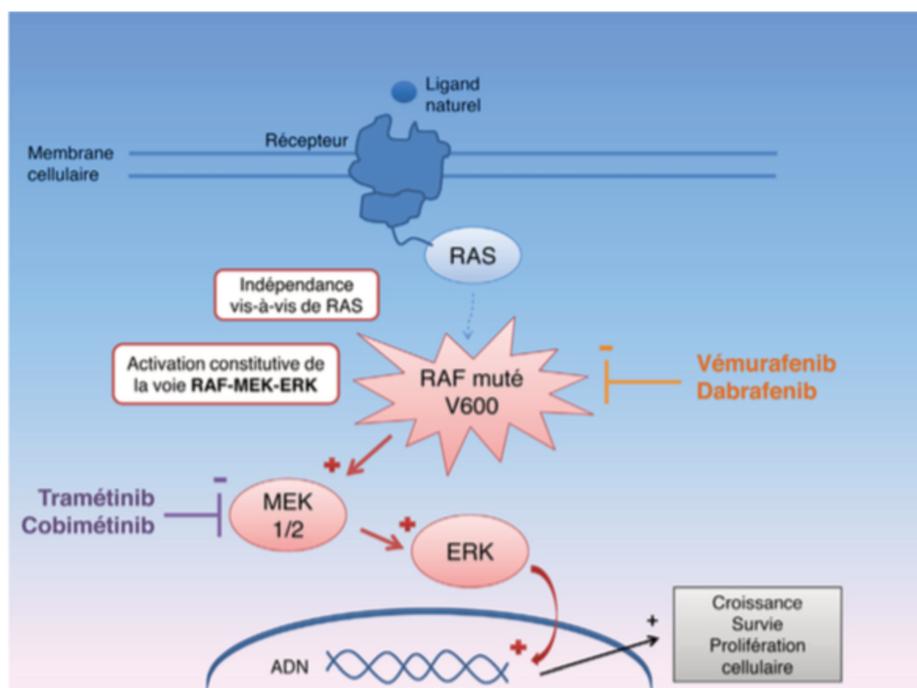


Figure 5 Mécanisme d'action des inhibiteurs de BRAF et de MEK (25)

Ils présentent des modalités d'administration différentes des immunothérapies puisqu'ils sont administrés par voie orale à la posologie de 960 mg x 2 par jour pour le vémurafénib et 150 mg x 2 par jour pour le dabrafénib, tous les jours à la même heure. La prise de dabrafénib avec de la nourriture retarde son absorption et réduit sa biodisponibilité, il convient donc de le prendre une heure avant ou deux heures après un repas. Un intervalle de 12 heures entre deux prises doit être respecté.

Ils agissent rapidement dans un délai médian de 6 semaines (26).

Ils présentent principalement les effets indésirables suivants (27)(28)(29) (Tableaux 5 et 6) :

- Cutanés : photosensibilité, kératose actinique, hyperkératose, éruption maculo-papuleuse, carcinome épidermoïde cutané,
- Arthralgies,
- Asthénie,
- Nausées, diarrhées,
- Fièvre (pour le dabrafénib).

	Dabrafénib (n =187)		Dacarbazine (n = 63)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hyperkératose	12	< 1	0	0
Syndrome d'érythrodyesthésie palmo- plantaire	6	2	0	0
Carcinome épidermoïde cutané/kératoacanthome	2	4	0	0
Arthralgie	5	< 1	0	0
Asthénie	3	0	5	0
Fièvre	8	3	0	0

Tableau 5 Principaux effets indésirables du dabrafénib (29)

	Vémurafénib (n = 337)		Dacarbazine (n = 287)	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Photosensibilité	37	4	5	0
Rash	32	9	2	0
Carcinome épidermoïde cutané	0	19	0	< 1
Kératoacanthome	< 1	10	0	< 1
Papillome	28	< 1	< 1	0
Arthralgie	50	6	3	1
Nausées	36	2	43	2

Tableau 6 Principaux effets indésirables du vémurafénib (27)

Métabolisés par les cytochromes P450 (CYP3A4 pour le vémurafénib, CYP3A4 et CYP2C8 pour le dabrafénib), ils sont à risque d'interactions médicamenteuses. Le dabrafénib est un inducteur puissant du CYP3A4, le vémurafénib est un inhibiteur puissant du CYP1A2, un inducteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp).

2) Les inhibiteurs de MEK

Le cobimétinib (Cotellic[®]) et le tramétinib (Mékinist[®]) sont des inhibiteurs de la protéine MEK, protéine située en aval de la protéine BRAF dans la voie des MAPK. Cette inhibition empêche la phosphorylation de la protéine ERK et *in fine*, bloque la prolifération et la survie des cellules tumorales (Figure 6).

Ils sont également administrés par voie orale à la posologie de 2 mg une fois par jour tous les jours pour le tramétinib et de 60 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une période de 7 jours sans traitement pour le cobimétinib. Comme le dabrafénib, le tramétinib doit être pris une heure avant ou deux heures après un repas.

Ils présentent un profil de toxicité similaire à celui des inhibiteurs de BRAF auquel s'ajoutent le risque de rétinopathies et de troubles visuels et le risque de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (30) (Tableaux 7 et 8).

	Dabrafénib + tramétinib (n = 209)		Dabrafénib + placebo (n = 211)	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Choriorétinopathie	< 1	0	< 1	0
Vision floue	2	0	2	0
Diminution FEVG	4	< 1	2	< 1
Fièvre	51	6	28	2
Fatigue	35	2	35	1
Nausées	30	0	26	1
Diarrhée	24	1	14	1
Arthralgies	24	< 1	27	0

Tableau 7 Principaux effets indésirables de l'association dabrafénib + tramétinib (31)

	Vémurafénib + cobimétinib (n =247)		Vémurafénib + placebo (n = 248)	
	Grades 1-2 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades1-2 (%)	Grades 3-4 (%)
Choriorétinopathie	12	< 1	< 1	0
Décollement de la rétine	6	3	0	0
Diminution FEVG	7	1	2	1
Diarrhée	50	6	28	0
Nausées	39	1	23	1
Vomissements	20	1	12	1
Asthénie	28	4	28	3
Arthralgies	30	2	35	5

Tableau 8 Principaux effets indésirables de l'association vémurafénib + cobimétinib (32)

Le cobimétinib est métabolisé par le CYP3A4, le tramétinib est peu métabolisé par les CYP450. Ils ne possèdent pas de potentiel d'induction ou d'inhibition enzymatique. Ce sont des substrats de la P-gp.

3) Association anti-RAF/anti-MEK

La durée de réponse avec un traitement par un anti-RAF en monothérapie est limitée, avec une survie sans progression de 6 mois en moyenne, du fait de l'apparition de résistances secondaires par différents mécanismes (26)(33)(34) :

- Réactivation de la voie des MAPK par apparition de mutations activatrices de NRAS et de MEK, de variants d'épissage de BRAF, par amplification de

BRAF ou par expression de la protéine COT (*Cancer Osaka Thyroid kinase*) activant la protéine ERK par un mécanisme dépendant de MEK mais indépendant de RAS ;

- Activation de la voie de survie cellulaire PI3K/AKT/mTOR par activation des récepteurs de tyrosine-kinase PDGFR β , IGF-1R et FGFR3 ou par délétion du gène suppresseur de tumeur PTEN ;
- Modification du micro-environnement tumoral.

L'association d'un anti-BRAF à un anti-MEK permet de retarder l'apparition de ces résistances et présente une meilleure efficacité avec un gain sur la survie sans progression et sur la survie globale ainsi qu'un meilleur taux de réponse objective (31)(32)(35).

En effet, dans l'étude de phase III COBRIM évaluant la supériorité de l'association vémurafénib-cobimétinib par rapport au vémurafénib seul, la médiane de survie sans progression était de 9,9 mois dans le groupe vémurafénib-cobimétinib versus 6,2 mois dans le groupe vémurafénib seul (HR = 0,51 ; IC 95% 0,39-0,68). Le taux de réponse globale a été significativement plus élevé dans le groupe de l'association que dans le groupe vémurafénib seul : 67,6% versus 44,8% soit une différence de 22,8% (IC 95% ; 14,1-31,6 ; $p < 0,001$).

Un autre essai de phase III, l'étude COMBI-d, comparant l'association dabrafénib-tramétinib au dabrafénib seul a montré un bénéfice sur la survie sans progression : 9,3 mois dans le groupe association versus 8,8 mois dans le groupe dabrafénib seul (HR = 0,75 ; IC 95% 0,57-0,99) et un gain sur le taux de réponse globale : 69% dans le groupe association versus 53% dans le groupe témoin.

De plus, l'association à un anti-MEK diminue la survenue des effets indésirables cutanés (36). En effet, les études de phases III COBRIM et COMBI-d ont montré une fréquence de survenue des effets indésirables cutanés plus faible avec l'association anti-RAF/anti-MEK comparativement à un anti-RAF en monothérapie (Tableaux 9 et 10).

	Vémurafénib + cobimétinib (N = 254)	Vémurafénib seul (N = 239)
Carcinome épidermoïde cutané (CEC)	2,8%	11%
Kératoacanthomes	1%	8,4%

Tableau 9 Effets indésirables cutanés : étude COBRIM (32)

	Dabrafénib + tramétinib (N = 209)	Dabrafénib seul (N = 211)
Carcinome épidermoïde cutané (CEC)	2%	9%
Hyperkératoses	3%	32%
Papillome	1%	22%
Syndrome main-pied	5%	27%

Tableau 10 Effets indésirables cutanés : étude COMBI-d (31)

c) Voie orale versus voie injectable

L'évolution de la stratégie thérapeutique du mélanome métastatique, avec l'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées orales, est venue modifier le paysage thérapeutique.

Alors que les immunothérapies sont administrées par voie injectable en milieu hospitalier sous la surveillance des professionnels de santé, l'administration à domicile des thérapies ciblées par voie orale confère une grande responsabilité au patient qui devient encore plus acteur de sa santé.

L'adhésion au traitement doit être optimale car une sous-adhésion (oubli volontaire ou involontaire d'une prise, non-respect du rythme d'administration, diminution de

dose...) entraîne une diminution de l'efficacité du traitement tandis qu'une sur-adhésion (administration de prises supplémentaires) entraîne une augmentation du risque de toxicité. Par ailleurs, pour ces traitements très coûteux, l'adhésion médicamenteuse est aussi un enjeu médico-économique. La littérature montre que l'adhésion aux anticancéreux oraux est très variable et se situe entre 20% et 100% (37–40).

De plus, ces médicaments à marge thérapeutique étroite peuvent entraîner des effets indésirables potentiellement sévères que les patients doivent gérer à domicile et de nombreuses interactions médicamenteuses (41), comme nous venons de le voir.

Tous ces arguments doivent conduire les professionnels de santé à mieux accompagner les patients sous thérapie ciblée orale (TCO) afin de faciliter la gestion de ces traitements en ville.

Partie II : Mise en place d'une consultation pharmaceutique de primo-prescription d'un anticancéreux oral dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Lille : étude de faisabilité.

1) Introduction

Comme écrit précédemment, l'essor des anticancéreux per os qui regroupent les chimiothérapies cytotoxiques par voie orale, l'hormonothérapie et surtout les thérapies ciblées par voie orale est grandissant. En 2020, ils pourraient représenter 50% des traitements anticancéreux selon le Plan Cancer 2014-2019.

Contrairement aux anticancéreux injectables, il n'existe pas de pratique standardisée pour la prescription, la dispensation et l'administration des anticancéreux oraux ce qui peut être source d'erreurs (42)(43) conduisant l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et l'*Oncology Nursing Society* (ONS) à publier en 2013 des recommandations pour sécuriser l'administration et la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux (44). Par ailleurs, les objectifs 3.1 à 3.4 du Plan Cancer 2014-2019 visent à sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales en France. Ces recommandations préconisent fortement une prise en charge pluri-professionnelle du patient et le développement de l'éducation et de l'information de ce dernier afin qu'il puisse être acteur de sa prise en charge.

C'est dans ce contexte qu'il est apparu nécessaire pour les dermatologues du Centre Hospitalier Universitaire de Lille de mettre en place des consultations pharmaceutiques afin de réduire les risques iatrogènes inhérents à ces nouvelles thérapies.

Afin d'implanter ces consultations dans le service, une phase préparatoire d'observation du parcours patient dans le service et de création de tous les outils nécessaires à cette nouvelle activité a été effectuée.

2) Objectifs

L'objectif de ce travail est donc d'étudier la faisabilité et l'utilité d'une consultation pharmaceutique de primo-prescription d'un anticancéreux par voie orale

dans le but de sécuriser la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique en onco-dermatologie.

3) Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de faisabilité incluant les patients consécutivement hospitalisés au CHU de Lille.

a) Structuration de l'activité

1) Parcours de soins du patient

Une phase d'observation dans le service de dermatologie a été réalisée afin d'identifier le parcours de soins du patient résumé ci-dessous (Figure 6).



Figure 6 Parcours de soins du patient atteint de mélanome métastatique lors de l'initiation d'une TCO au CHU de Lille

2) Management par la qualité

Afin de structurer l'activité et harmoniser les pratiques, un manuel qualité a été rédigé. Il se compose d'une procédure spécifique décrivant la consultation pharmaceutique de primo-prescription d'un anticancéreux par voie orale et les grandes étapes de celle-ci :

- Entretien patient
- Conciliation médicamenteuse
- Analyse d'ordonnance
- Intervention pharmaceutique

Ces étapes font l'objet de fiches d'instruction spécifiques à chacune d'entre elles et sont intégrées dans le système qualité du processus « Pharmacie clinique » du CHU.

3) *Elaboration des outils*

- Fiche récapitulative « Diagnostic pharmaceutique »

Un document permettant de recueillir les données obtenues lors de la consultation pharmaceutique a été élaboré à partir du document déjà utilisé dans l'établissement pour la conciliation médicamenteuse (Annexe 1).

La première partie s'intéresse aux antécédents du patient, à son mode de vie et son traitement chronique éventuel.

La seconde partie aborde spécifiquement la thérapie ciblée orale et permet l'évaluation de l'adhésion du patient au traitement.

La troisième partie permet d'établir le bilan médicamenteux optimisé puis l'analyse des interactions médicamenteuses.

A l'issue de la consultation pharmaceutique, ce document est archivé dans le dossier médical du patient.

- Fiches de bon usage des thérapies ciblées orales

En l'absence de documents à jour disponibles, des fiches de bon usage relatives aux quatre thérapies ciblées orales utilisées dans le mélanome métastatique ont été élaborées. Pour chaque médicament, deux fiches ont été conçues : l'une destinée au patient et l'autre aux professionnels de santé.

Ces fiches regroupent les informations principales concernant la TCO : indication, posologie et modalités d'administration, interactions médicamenteuses, effets indésirables et conseils de bon usage. Elles détaillent l'intervalle entre deux prises, les prises par rapport aux repas et la conduite à tenir en cas d'oubli, de vomissement ou de survenue des principaux effets indésirables.

Celle destinée au patient lui est remis à la fin de l'entretien pharmaceutique.

Celles destinées aux professionnels de santé sont envoyées au médecin traitant et au pharmacien d'officine avec le courrier relatif à la consultation pharmaceutique. Elles sont également mises à disposition des internes en médecine, des oncologues et des infirmiers dans le service de soins.

Ces fiches ont été validées par les équipes médicale et pharmaceutique (Annexes 2 à 9).

b) Déroulement de l'activité

1) Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient

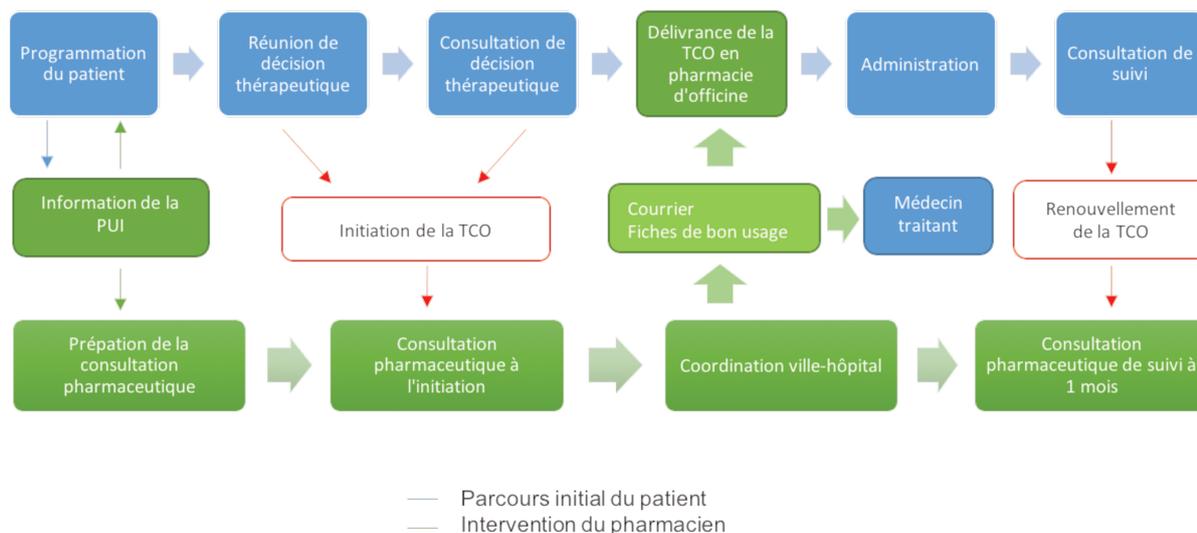


Figure 7 Intégration de l'activité dans le parcours de soins du patient

2) Inclusion des patients

Les patients ont été inclus sur une période de 7 mois de janvier 2017 à août 2017. Ces patients sont atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et chez qui un traitement par thérapie ciblée par voie orale est initié. Les patients déjà en cours de traitement par TCO ont été inclus en cours d'étude. Ont été inclus les patients adultes suivis dans le service de dermatologie.

L'inclusion des patients a été réalisée comme suit : le service informait la pharmacie lors d'initiation de la TCO. En parallèle, l'interne en pharmacie contactait toutes les semaines l'infirmière programmatrice du service pour connaître le planning de la semaine suivante.

3) Préparation de la consultation pharmaceutique

Après avoir obtenu l'identité des patients, le travail consistait à rechercher dans le dossier médical informatisé du patient les informations utiles à la consultation : les antécédents médicaux et chirurgicaux, le mode de vie et le

traitement habituel du patient ainsi que le compte-rendu de la réunion de décision thérapeutique mentionnant la thérapie ciblée orale qui sera initiée.

4) Déroulement de la consultation pharmaceutique

Le schéma du déroulement est présenté ci-dessous (Figure 8).



Figure 8 Déroulement de la consultation pharmaceutique

- Entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique avait lieu le jour de l'initiation de la TCO après la consultation médicale. Il était réalisé dans la chambre du patient par l'interne en pharmacie.

Après s'être présenté, l'interne en pharmacie précisait l'objectif de l'entretien ainsi que son déroulement au patient. Il recueillait le consentement du patient par oral.

La première partie de l'entretien s'intéressait aux antécédents médicaux du patient, à sa consommation d'alcool et de tabac, ainsi qu'à son traitement habituel et aux éventuels traitements pris en automédication.

La seconde partie de l'entretien était dédiée à la TCO. Le mécanisme d'action, la posologie, les modalités d'administration et les effets indésirables ainsi que les mesures de prévention et la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables étaient présentés et discutés. Les modalités de prises parfois complexes étaient fortement détaillées, et notamment la prise par rapport aux repas et l'intervalle entre deux prises. L'interne en pharmacie expliquait au patient la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement mais également l'intérêt d'une bonne adhésion au traitement : la perte d'efficacité du traitement en cas d'oubli ou de non-prise et le risque de toxicité en cas de prises supplémentaires.

Il sensibilisait le patient au concept d'interactions médicamenteuses ainsi qu'aux conséquences de celles-ci et insistait sur la nécessité d'éviter l'automédication et de signaler à son médecin traitant ou son pharmacien référent tout changement dans son traitement habituel.

Pour finir, l'interne en pharmacie vérifiait la compréhension par le patient des informations transmises puis lui remettait la fiche de bon usage et la parcourait avec lui. L'intervenant veillait à avoir une démarche d'écoute tout au long de l'entretien. Il sollicitait le patient pour qu'il exprime ce qu'il pense et les difficultés qu'il peut rencontrer, et répond à toutes ses questions. A la fin de l'entretien, il informait le patient de la date du prochain entretien.

Un second entretien était réalisé 1 mois après l'instauration de la thérapie ciblée par voie orale afin d'assurer le suivi du patient. L'adhésion du patient à la TCO était alors évaluée et les éventuels effets indésirables présentés par le patient étaient recueillis. L'interne en pharmacie interrogeait de nouveau le patient sur son traitement habituel afin d'avoir connaissance des éventuelles modifications.

- Conciliation médicamenteuse

La Haute Autorité de Santé (HAS) a défini en 2015 la conciliation médicamenteuse comme étant « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts » (45). Cette définition rejoint celle de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) établie en 2013 (46).

Plusieurs sources d'informations ont été utilisées pour établir la liste la plus exhaustive possible de tous les traitements du patient pris à domicile incluant les traitements pris en automédication (médicaments en vente libre et autres thérapeutiques telles que la phytothérapie et les compléments alimentaires) : c'est le bilan médicamenteux optimisé (BMO).

Outre les informations récupérées auprès du patient lors de l'entretien pharmaceutique, l'interne en pharmacie s'appuyait sur plusieurs autres sources d'informations : la pharmacie d'officine, le médecin traitant, les prescriptions

médicamenteuses, les médicaments apportés par le patient ou encore le dossier médical. Au moins trois sources d'informations doivent être utilisées pour considérer l'information fiable.

Le croisement des données issues de ces différentes sources d'informations permet d'établir le bilan médicamenteux optimisé.

- Analyse de l'ordonnance médicamenteuse

Après avoir établi le BMO, l'interne en pharmacie effectuait l'analyse de l'ordonnance incluant l'analyse des interactions médicamenteuses entre le traitement chronique du patient et la TCO. L'analyse portait sur les interactions pharmacocinétiques mais aussi sur les interactions pharmacodynamiques.

Pour se faire, plusieurs bases de données ont été utilisées : Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et l'application web DDI-predictor.

En fonction des interactions médicamenteuses retrouvées, l'interne en pharmacie proposait au médecin un suivi clinico-biologique, une modification de posologie, un changement ou un arrêt de traitement avec la possibilité d'orienter vers un médecin spécialiste pour réévaluation du traitement.

- Coordination ville-hôpital

Afin d'assurer la continuité des soins entre l'hôpital et la ville, l'intervenant a rédigé un courrier destiné au médecin traitant et au pharmacien référent du patient regroupant les principales informations de la consultation pharmaceutique (Annexe 10).

La première partie du courrier apporte des informations sur la TCO instaurée et précise la posologie ainsi que les principaux effets indésirables. La seconde partie rappelle le traitement à domicile pris par le patient et informe des éventuelles interactions médicamenteuses avec la TCO. Le courrier, étant individualisé, précise les différentes informations à rappeler au patient et la nécessité de toujours proscrire l'automédication.

Le courrier était envoyé par voie postale en complément du courrier médical et les fiches de bon usage adéquates y étaient jointes.

Une copie était archivée dans le dossier médical du patient.

c) Evaluation de l'activité

1) Critères de faisabilité

- Durée de la consultation pharmaceutique

Le temps passé pour chacune des étapes de l'activité a été mesuré : la préparation de la consultation pharmaceutique, l'entretien pharmaceutique, la conciliation médicamenteuse, l'analyse des interactions médicamenteuses et la rédaction des courriers.

Les résultats sont exprimés en minutes (moyenne \pm écart-type, Q1, Q3).

- Satisfaction des médecins

Un questionnaire visant à évaluer la satisfaction des médecins sur cette activité a été établi. Il se compose de 5 questions. Pour 3 questions, l'évaluation s'est faite selon l'échelle de Likert en 5 points : tout à fait d'accord, plutôt d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, plutôt pas d'accord ou pas d'accord. Pour les 2 autres questions, il s'agissait d'une question ouverte concernant leurs attentes sur cette activité pharmaceutique et d'une question à choix multiples portant sur les évolutions possibles de l'activité (Annexe 10).

Les questions portaient sur :

- Les attentes des médecins et notre capacité à y répondre ;
- Les moyens mis en place ;
- L'utilité de poursuivre l'activité ;
- Les évolutions possibles de l'activité.

2) Evaluation des données des consultations pharmaceutiques

- Suivi et taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques

Le pourcentage et le type d'interventions pharmaceutiques (IP) effectuées ont été évalués et les interventions pharmaceutiques ont été cotées selon l'outil Act-IP développé par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (47).

Le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques a aussi été évalué.

- Réponses aux questions des patients

Les sujets d'interrogation des patients ont été recensés.

- Adhésion au traitement

L'adhésion au traitement a été évaluée selon le score de Morisky-Green à 8 items (48)(49).

	Oui	Non
1- Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
2- Ces 2 dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre traitement ?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
3- Vous est-il déjà arrivé de diminuer la dose ou d'arrêter votre traitement, sans en informer votre médecin, car vous vous sentiez moins bien en le prenant ?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
4- Lorsque vous voyagez ou que vous vous absentez, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter votre traitement ?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
5- Avez-vous pris votre traitement hier ?	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
6- Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
7- Le fait de devoir prendre un traitement tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il de vous sentir contrarié par le fait de devoir prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
8- Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/> Jamais (1) <input type="checkbox"/> De temps en temps (0,75) <input type="checkbox"/> Parfois (0,5) <input type="checkbox"/> Régulièrement (0,25) <input type="checkbox"/> Toujours (0)	

L'adhésion est considérée :

- bonne si le score est égal à 8 ;
- moyenne si le score est compris entre 6 et 8 ;
- mauvaise si le score est inférieur à 6.

- Tolérance du traitement

Les effets indésirables présentés au cours du premier mois de traitement ont été relevés.

4) Résultats

a) Analyse de la faisabilité de l'activité

1) *Durée de la consultation pharmaceutique*

Le temps moyen total de la consultation pharmaceutique était de :

- A l'initiation : 144 ± 51 min, 100 min, 180 min ;
- A un mois : 87 ± 37 min, 73 min, 108 min.

L'évaluation de la durée de la consultation pharmaceutique à l'initiation et de celle de suivi à 1 mois est présentée ci-dessous (Figure 9).

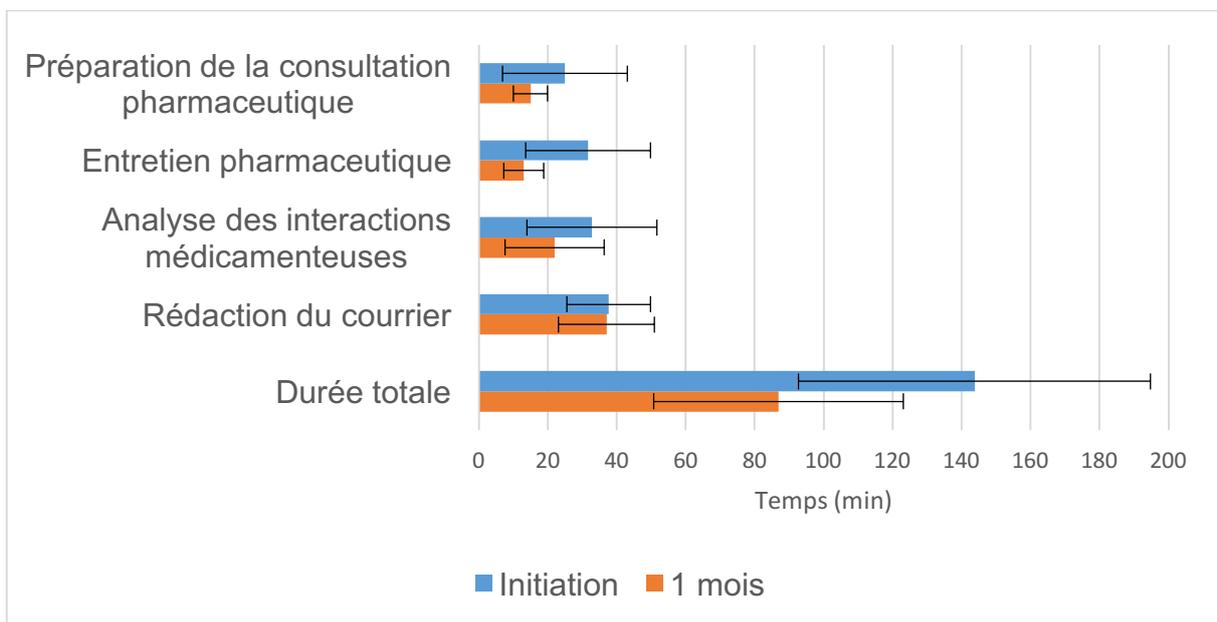


Figure 9 Durée de la consultation pharmaceutique

2) Satisfaction des médecins

2 médecins sur 5 ont répondu au questionnaire.

Les attentes des médecins vis-à-vis de cette activité étaient d'optimiser la prise en charge des patients au travers d'un échange avec l'équipe pharmaceutique. Ils souhaitent une information du patient sur le bon usage de la TCO et la détection des éventuelles interactions médicamenteuses.

Concernant la mise en place de l'activité, les premières réponses des médecins sont présentées ci-dessous (Figure10).

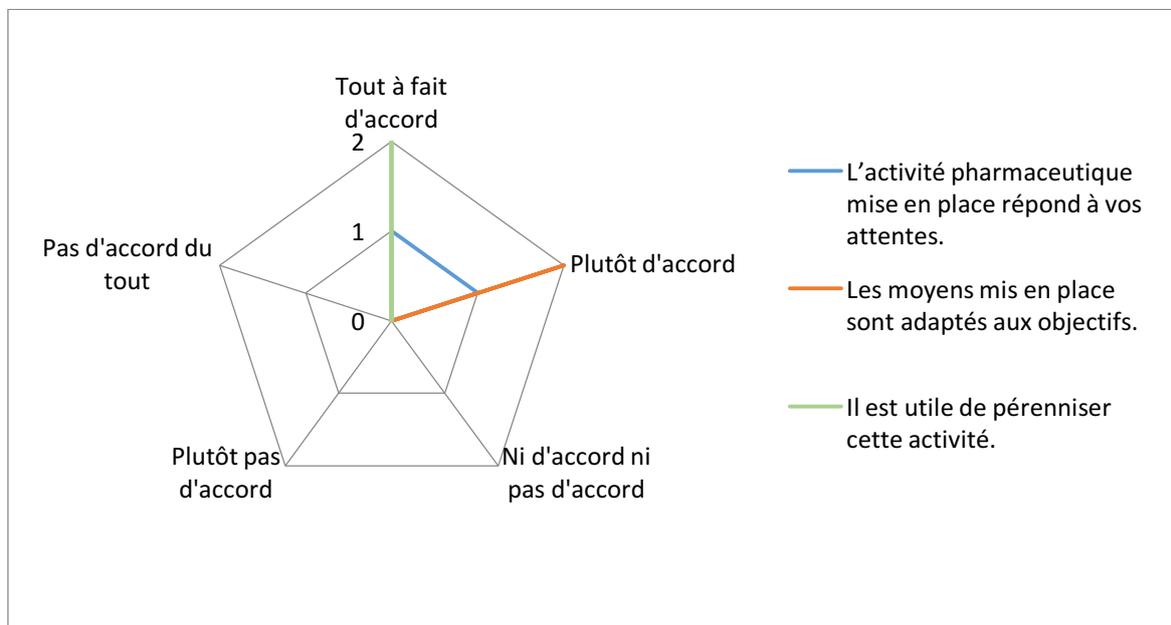


Figure 10 Opinion des médecins sur l'activité pharmaceutique mise en place

Concernant les perspectives possibles de l'activité, les dermatologues sont très demandeurs d'une activité similaire pour les patients sous immunothérapies et envisagent d'autres consultations de suivi après celles à un mois ainsi qu'un programme d'éducation thérapeutique pour les patients sous anticancéreux oraux.

b) Analyse des données cliniques

1) Description de la population

Au total, 16 patients (5 hommes et 11 femmes) ont bénéficié de la consultation pharmaceutique de primo-prescription d'un anticancéreux oral :

- 12 patients ont été inclus à l'initiation de la TCO ;
- 4 patients ont été inclus en cours de traitement.

3 patients ont bénéficié de la consultation pharmaceutique à 1 mois.

Pour 4 patients, le suivi est en cours et la consultation pharmaceutique à 1 mois n'a pas encore eu lieu.

Pour 1 patiente, la consultation pharmaceutique à 1 mois n'a pas été réalisée complètement. Une conciliation a été réalisée mais l'évaluation de l'adhésion n'a pas été faite compte tenu des effets indésirables présentés.

La TCO a été arrêtée dans 5 cas pour iatrogénie (Figure 11).

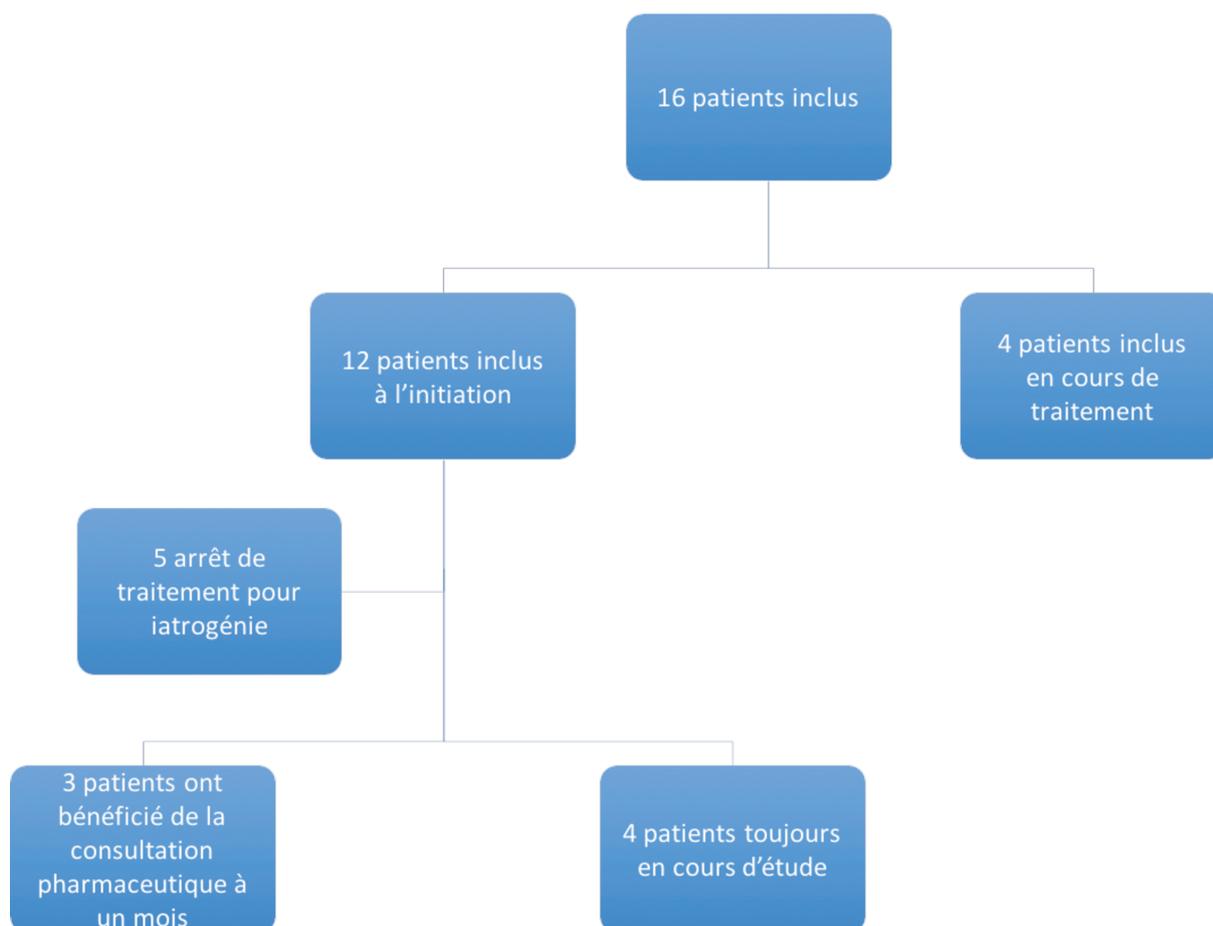


Figure 11 Description de l'étude

L'âge moyen était de 54 ± 15 ans (min : 32 ans ; max : 78 ans).

Parmi ces 16 patients :

- La TCO était la première ligne de traitement dans 4 cas,
- 12 patients avaient déjà bénéficié d'une ou plusieurs lignes de traitement :
 - o une des lignes de traitement comprenait une TCO dans 6 cas,
 - o la/les précédentes lignes de traitement ne comprenait pas de TCO dans 6 cas.

La TCO introduite était le dabrafénib associé au tramétinib pour 10 patients, et le vémurafénib associé au cobimétinib pour 6 patients.

En plus de la thérapie ciblée orale, 15 patients avaient un traitement chronique comportant en moyenne $6,7 \pm 3,4$ médicaments (min : 2; max : 14) lors de l'initiation.

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 11.

Caractéristiques	Nombre de patients
Sexe (H/F)	5/11
Age (années)	
Moyenne \pm écart-type	54,3 \pm 15,0
Médiane	50
Min	32
Max	78
Lignes antérieures	
0	4
1	5
2	5
> 2	2
Thérapie ciblée orale initiée	
- Dabrafénib + tramétinib	10
- Vémurafénib + cobimétinib	6
Nombre de médicaments associés	
Total	98
• Consultation pharmaceutique de primo-prescription	
- Initiation	
Total	80
Moyenne \pm écart-type	6,7 \pm 3,4
Min	2
Max	14
- 1 mois	
Total	18
Moyenne \pm écart-type	8 \pm 5,7
Min	4
Max	14
• Consultation pharmaceutique en cours de traitement	
- Total	22
- Moyenne \pm écart-type	5,5 \pm 4,4
- Min	2
- Max	12

Tableau 11 Résumé des caractéristiques des patients inclus

2) Evaluation des données des consultations pharmaceutiques

Ont été effectuées :

- 12 consultations pharmaceutiques à l'initiation ;
- 3 consultations pharmaceutiques de suivi à 1 mois ;
- 4 consultations pharmaceutiques pour des patients déjà en cours de traitement par TCO.

- Analyse des interventions pharmaceutiques

- A l'initiation et pour les patients inclus en cours de traitement

Au total, 35 interventions pharmaceutiques ont été réalisées (Figure 12) :

- 1 concernait une erreur de prescription : prescription de l'association dabrafénib + tramétinib au lieu de l'association vémurafénib + cobimétinib ;
- 9 concernaient le rappel de la posologie et des modalités d'administration aux internes en médecine ;
- 25 concernaient des interactions médicamenteuses et ont conduit à :
 - 2 arrêts de traitements ;
 - 1 ajout de thérapeutique ;
 - 1 échange de thérapeutique ;
 - 3 optimisations des modalités d'administration ;
 - 13 propositions de suivi clinique ;
 - 5 réévaluations de la prescription par le médecin traitant.

24 IP sur 25 ont été acceptées par les médecins du service.

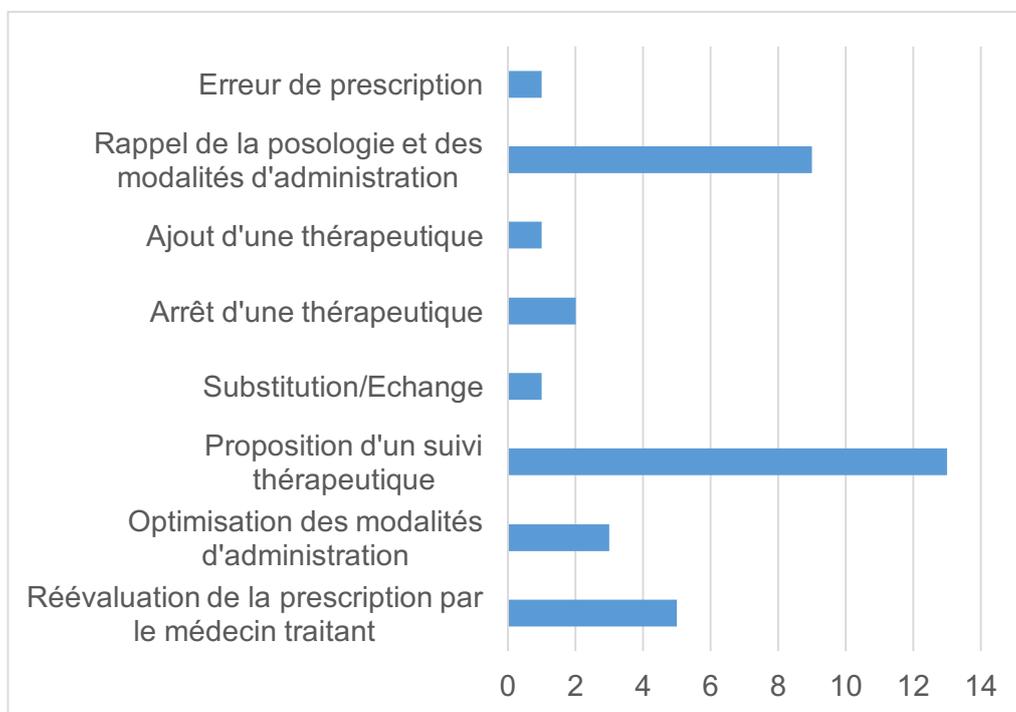


Figure 12 Interventions pharmaceutiques

➤ Lors du suivi

Sept interventions pharmaceutiques ont été réalisées pour les 3 patients vus.

Elles concernaient toutes des interactions et ont conduit à :

- 1 arrêt de traitement ;
- 3 propositions de suivi clinique ;
- 3 réévaluations de la prescription par le médecin traitant.

En regard des nombreuses interactions médicamenteuses retrouvées, nous avons souhaité les analyser en détail.

- Analyse des interactions médicamenteuses

➤ A l'initiation et pour les patients déjà en cours de traitement

Sur les 102 médicaments associés, 25 faisaient l'objet d'une interaction médicamenteuse soit 24,5%. Ces interactions ont concerné 15 patients sur 16.

Les interactions retrouvées sont listées dans le tableau suivant (Tableau 12).

Classe ATC	N
Glucocorticoïdes	3
Médicaments des troubles de l'acidité	
- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	6
- Antiacides	1
Système cardio-vasculaire	
- Inhibiteurs calciques	2
- Antagonistes de l'angiotensine II	1
- Inhibiteurs de l'HMG-Coa réductase	2
Anxiolytiques	
- Dérivé de la benzodiazépine	2
Antidépresseurs	
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	1
Hypnotiques et sédatifs	
- Médicaments reliés aux benzodiazépines	2
Antipsychotiques	1
Contraceptifs oestroprogestatifs	1
Nutrition entérale	1
Autre	
- Cannabis	1
- Jus de pamplemousse	1
Total	25

Tableau 12 Liste des médicaments concernés par les interactions médicamenteuses relevées

Les mécanismes d'interactions retrouvés sont représentés ci-dessous (Figure 13). Sont représentées en orange les interactions pharmacodynamiques et en bleu les interactions pharmacocinétiques.

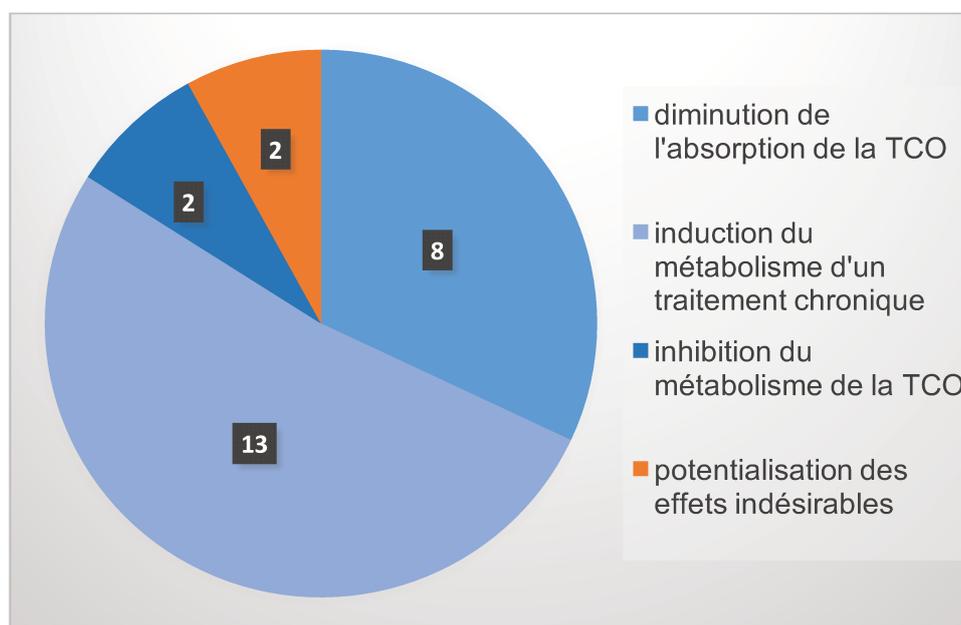


Figure 13 Mécanismes d'interactions

Les risques associés à ces interactions étaient :

- Un risque d'inefficacité de la thérapie ciblée orale (n = 8) ;
- Une potentialisation des effets indésirables (n = 4) ;
- Un risque d'inefficacité d'un traitement concomitant (n = 13).

Dans un cas, l'interne en médecine souhaitait instaurer de l'ésooméprazole chez un patient traité par glucocorticoïde et a sollicité l'avis de l'interne en pharmacie. Il a été décidé conjointement d'évaluer la tolérance de la corticothérapie et de ne pas instaurer l'IPP. Nous avons rappelé dans le courrier, qu'en cas de nécessité, un antiacide topique (hydroxyde d'aluminium, de magnésium) est à instaurer en première intention, sauf diagnostic avéré, en veillant à respecter un intervalle de 2 heures avec la prise de la TCO.

➤ Lors du suivi

Sept interactions ont été relevées pour les 3 patients vus.

Les interactions sont décrites ci-dessous (Tableau 13).

Classe ATC	N
Glucocorticoïdes	1
Antiémétiques et antinauséux	
- Antagonistes de la sérotonine (5HT3)	1
- Antagonistes de la dopamine	1
Inhibiteurs de la pompe à protons	2
Antidépresseurs	
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	1
Anxiolytiques	1

Tableau 13 Liste des médicaments concernés par les interactions médicamenteuses relevées lors du suivi à un mois

Les mécanismes de ces interactions sont :

- Pharmacodynamiques (n = 2) avec une potentialisation des effets indésirables de la TCO ;
- Pharmacocinétiques :
 - Au niveau de l'absorption (n = 2)
 - Au niveau de l'étape de biotransformation : induction du métabolisme d'un traitement chronique autre que la TCO (n = 3).

Les risques associés à ces interactions étaient :

- Une potentialisation des effets indésirables dont une **contre-indication ayant entraîné un effet indésirable** (n = 2) ;
- Un risque d'inefficacité de la TCO (n = 2) ;
- Une diminution de l'efficacité du traitement chronique associé (n = 3).

La contre-indication retrouvée concernait un anxiolytique instauré par le médecin traitant durant le premier mois de traitement entraînant une interaction pharmacodynamique avec la TCO provoquant un allongement de l'intervalle QTc.

- Réponses aux questions des patients

Lors de la consultation pharmaceutique, l'interne en pharmacie a pu répondre aux questions posées par les patients. Les sujets abordés ont été les suivants (Figure 14).

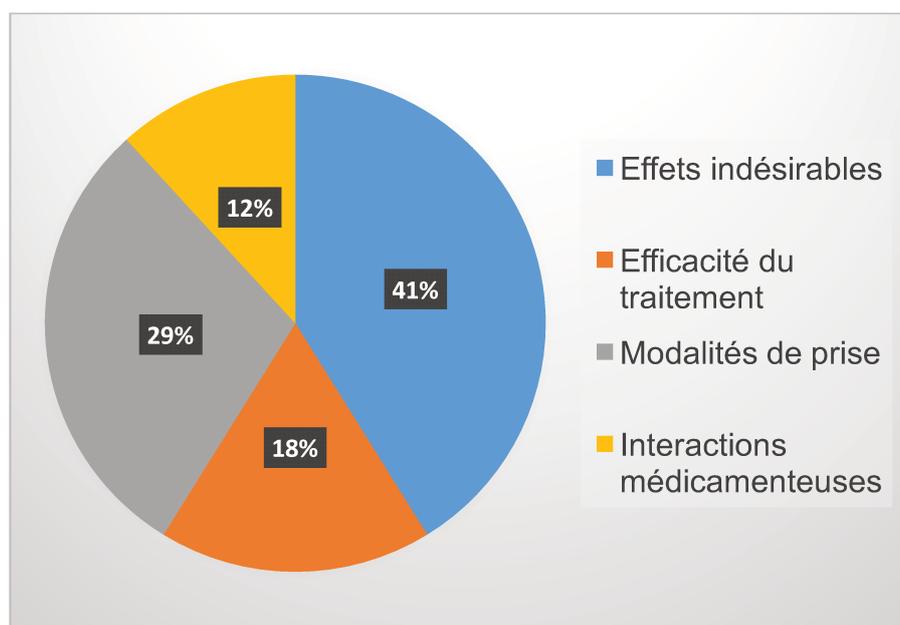


Figure 14 Sujets d'interrogation des patients

Les questions sur les effets indésirables ont porté principalement sur l'alopécie et la photosensibilité.

Une patiente en progression, précédemment incluse dans un protocole d'essai clinique, a souhaité savoir si la thérapie ciblée orale instaurée faisait encore l'objet d'essais cliniques.

- Evaluation de l'adhésion médicamenteuse et de la connaissance du traitement

L'adhésion a été évaluée lors de la consultation pharmaceutique de suivi à 1 mois réalisée pour 3 patients et lors de la consultation d'initiation pour un patient qui était déjà traité par dabrafénib et pour lequel le tramétinib était introduit.

Elle a aussi été évaluée pour les patients inclus en cours de traitement.

Les scores de Morisky ont été les suivants :

- 4 patients avaient un score à 8, l'adhésion au traitement est considérée comme bonne ;
- 3 patientes avaient un score à 7, et 1 patiente avait un score de 6,75 : l'adhésion au traitement est considérée comme moyenne.

Six patients avaient une connaissance partielle du traitement et ont eu besoin de nouvelles informations notamment concernant les effets indésirables.

- Analyse de la tolérance du traitement

Les effets indésirables retrouvés au cours du premier mois de traitement ont été les suivants (Tableau 14).

Effets indésirables	Nombre de patients
Troubles généraux - DRESS syndrome	2
Affections cutanées - Rash maculo-papuleux - Sécheresse de la peau	3 2
Affections oculaires - Trouble de l'acuité visuelle	3
Affections gastro-intestinales - Nausées, vomissements	3
Affections hépatiques - Elévation des transaminases	1
Affections musculo-squelettiques - Arthralgies	2
Affections cardiaques - Allongement de l'intervalle QT	1

Tableau 14 Effets indésirables présentés au cours du premier mois de traitement

Parmi ces effets indésirables, 6 sont des effets indésirables graves ayant entraîné une hospitalisation et ont conduit à un arrêt temporaire ou définitif de traitement pour 5 patients (arthralgies, DRESS syndrome et rash maculo-papuleux).

5) Discussion

Cette étude de faisabilité permet de mettre en évidence plusieurs éléments positifs liés à une prise en charge pluridisciplinaire des patients faisant intervenir l'équipe pharmaceutique.

L'entretien pharmaceutique fournit des informations au patient qui doivent lui permettre une bonne compréhension du schéma posologique et des modalités d'administration de la TCO pouvant être complexes. Le cobimétinib doit être administré 21 jours sur 28 suivis de 7 jours sans traitement, l'association dabrafénib-tramétinib doit se prendre à jeun alors que ce n'est pas nécessaire pour le vémurafénib. Certains patients ont déjà été traités par thérapie ciblée orale et le risque de confusion entre les différentes associations existe. Cet entretien a été l'occasion de répondre aux questions des patients notamment concernant les effets indésirables et l'efficacité du traitement. Les fiches de bon usage remises aux patients à la fin de l'entretien sont un appui supplémentaire pour aider leur compréhension.

Des études menées aux Etats-Unis et au Canada montrent que ces consultations pharmaceutiques permettent une meilleure compréhension du schéma thérapeutique (50)(51)(52). L'équipe de Laugueux et al. souligne également que cet entretien pharmaceutique permet d'allonger le temps d'écoute dédié aux patients (50). Par ailleurs, ces études rapportent une satisfaction des patients qui indiquent que l'intervention d'un pharmacien permet d'améliorer leur compréhension du traitement et les aide à gérer les effets indésirables à domicile (53)(54). Les patients soulignent aussi la capacité du pharmacien à répondre à leurs questions (51)(52)(55) et l'utilité de l'intervention d'un pharmacien lors de l'initiation du traitement (52). Ces éléments ont été perçus lors de nos consultations mais n'ont pas fait l'objet d'une étude spécifique.

Grâce à la conciliation médicamenteuse, les autres traitements chroniques du patient ont été pris en compte. L'analyse pharmaceutique complète de l'ensemble des traitements a mis en évidence de nombreuses interactions médicamenteuses car elles concernaient plus de 90% des patients. Un quart des interactions retrouvées concernaient les anti-acides, et notamment les IPP. L'absorption des anti-RAF et anti-MEK, principalement le dabrafénib et le cobimétinib, est dépendante du pH gastrique d'où l'interaction avec les IPP. Le dabrafénib est le plus affecté par

cette interaction (56). Une étude réalisée aux Etats-Unis a estimé que 29,2% des patients atteints de mélanome recevaient un médicament modifiant le pH, principalement les IPP (57). Il est donc nécessaire d'évaluer la réelle indication des IPP chez les patients. Toutefois, peu d'études ont évalué l'impact clinique de la prise d'un IPP avec la thérapie ciblée orale et cela mériterait d'être investigué (57).

Par ailleurs, les autres interactions retrouvées concernent certains antiémétiques : métabolisés par le CYP3A4, les anti-BRAF induisent leur métabolisme et diminuent leurs concentrations plasmatiques. Sans connaissance de cette interaction, les nausées et vomissements risquent d'être mal contrôlés pouvant entraîner une diminution de l'adhésion du patient pour son traitement.

Ces interactions sont nombreuses avec les anticancéreux oraux et une étude rétrospective de Van Leeuwen et al. retrouve 1359 interactions chez 426 patients sur les 898 patients inclus soit pour 46% des patients traités par anticancéreux oraux et chez 143 patients, une interaction majeure a été détectée (58) ce qui rejoint nos résultats.

Pour la suite de ce travail, l'impact clinique des interventions pharmaceutiques, et notamment des interactions médicamenteuses, sera évalué à l'aide de l'échelle CLEO, outil de la SFPC récemment développé (59).

Face à ces patients souvent polymédiqués et au nombre d'interactions médicamenteuses retrouvées, la conciliation médicamenteuse apparaît indispensable.

Pour ces traitements administrés à domicile, une bonne coordination doit exister entre tous les acteurs de santé intervenant dans le parcours de soins du patient et notamment entre l'hôpital et la ville puisque les anticancéreux oraux sont plus en plus disponibles en officine et administrés à domicile. Cependant, les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine ne sont pas tous formés et informés pour la bonne prise en charge de ces patients. Dans une enquête menée en 2010 au Canada auprès de 352 pharmaciens d'officine, seuls 5,4% d'entre eux estimaient avoir reçu une formation adéquate et seuls 19% se sentaient à l'aise pour la délivrance de ces médicaments (60).

Dans une étude Franco-Norvégienne, seuls 47% des médecins français interrogés déclaraient connaître suffisamment les effets indésirables des anticancéreux alors qu'ils étaient amenés à gérer ces effets indésirables chez 55% de leurs patients (61). Dans la thèse de L.Rodier en 2014 s'intéressant aux attentes des médecins généralistes dans la prise en charge des patients atteints de cancer, 88% d'entre eux

jugeaient utile pour leur pratique l'usage de fiches conseils sur les effets indésirables (62).

Notre courrier individualisé pour chaque patient à destination du médecin traitant, et du pharmacien d'officine permet d'assurer la continuité des soins entre l'hôpital et la ville. Il reprend la thérapie ciblée instaurée ainsi que sa posologie et ses potentiels effets indésirables. L'analyse pharmaceutique incluant les autres traitements du patient permet de les informer des éventuelles interactions médicamenteuses. Les fiches de bon usage jointes au courrier permettent de compléter les informations transmises et de faciliter :

- la prise en charge des effets indésirables pour le médecin traitant ;
- la délivrance des anticancéreux oraux par le pharmacien d'officine.

Dans le but d'un partage des informations, ces fiches ont été communiquées au réseau régional de cancérologie du Nord-Pas-de-Calais.

De plus, une étude prospective menée aux Etats-Unis auprès de 410 pharmaciens ayant montré le bénéfice d'un programme éducatif (63), nous pourrions envisager l'organisation de soirées d'échange et/ou de session d'enseignement dans le cadre de la formation continue.

Un suivi à 1 mois a été mis en place afin d'évaluer l'adhésion et la tolérance au traitement.

Globalement, l'adhésion s'est révélée bonne chez les patients pour qui elle a pu être évaluée. L'adhésion au traitement chez les patients traités par anticancéreux oraux est très variable, allant de 20% à 100% (37–40) mais les données de la littérature montrent une amélioration de l'adhésion au traitement lorsqu'une consultation pharmaceutique est mise en place (53)(54)(64)(65).

Nous retrouvons une forte iatrogénie puisque pour 5 patients, les effets indésirables ont conduit à une hospitalisation et à un arrêt de traitement au bout d'un mois. Une étude de Ribed et al. montre que plus de 80% des patients ont présenté des effets indésirables lors du premier mois de traitement (53). De plus, la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), rapporte 1042 cas graves avec les thérapies ciblées orales utilisées dans la prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique : 80 pour le dabrafénib, 42 pour le tramétinib, 759 pour le vémurafénib et 161 pour le cobimétinib.

Lors de cette consultation pharmaceutique à 1 mois, de nouvelles interactions ont été détectées dont une interaction ayant entraînée un effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement concomitant à la TCO.

Ces éléments montrent l'intérêt d'un suivi pharmaceutique à distance de l'initiation de la thérapie ciblée orale.

Cette consultation de suivi a été placée à 1 mois de l'initiation du traitement, soit au premier renouvellement, mais au vu de l'iatrogénie retrouvée durant le mois de traitement, un suivi avant le premier renouvellement mériterait d'être discuté. La mise en place d'un suivi téléphonique durant la première semaine de traitement pourrait permettre une réduction des effets indésirables et une diminution des hospitalisations comme le montrent les études de Molassiotis et al et de Craven et al. (64)(66,67). Ce suivi pourrait être réalisé en collaboration avec les infirmières qui réalisent déjà un suivi téléphonique pour les patients sous anticancéreux injectables. Au vu des interventions pharmaceutiques réalisées à un mois (53)(68), nous pouvons nous poser la question de la mise en place d'autres consultations pharmaceutiques de suivi. De plus, dans la littérature, nous retrouvons une diminution de l'adhésion au traitement au cours du temps sans consultation pharmaceutique (53)(69). En effet, dans l'étude de Ribed et al., le nombre de patients observants est de 87,9% et 80,6% respectivement à un mois et six mois de traitement dans le groupe interventionnel tandis qu'il passe de 82,4% à 60,5% dans le groupe contrôle. Une différence significative de 20% entre les deux groupes est observée à six mois ($p > 0,001$).

Dans plusieurs études, des suivis sont réalisés pour évaluer l'adhésion et la tolérance au traitement, comme nous l'avons fait à un mois. Cependant, il n'existe pas de temps défini pour ces consultations de suivi placées arbitrairement à 1 mois, 3 mois et/ou 6 mois et il serait intéressant d'étudier le moment le plus opportun pour ces consultations de suivi (53)(68)(70).

Cette activité, telle qu'elle a été structurée, permet l'intervention d'un pharmacien à chaque étape du parcours patient, de la prescription à l'administration. Dans la littérature, rares sont les études visant à sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux qui couvrent l'ensemble du circuit. La plupart permettent une sécurisation d'un point donné du circuit (la prescription, la dispensation ou l'administration) (64). Une enquête publiée en 2016 montre que le risque existe à chaque étape du parcours patient et qu'il est majoré lorsqu'une bithérapie est prescrite, ce qui est le cas dans la prise en charge du mélanome métastatique. Il est donc indispensable de sécuriser chaque étape du parcours du patient (71).

De plus, cette activité répond pleinement aux recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) qui préconise la mise en place, en amont des consultations de primo-prescription, de packs de documentation dédiés et l'intervention d'un pharmacien de la PUI (pharmacie à usage intérieur) suite à la consultation médicale pour procurer des conseils pharmaceutiques au patient. L'INCa recommande également la mise en place de supports de suivi et de liaison afin d'éviter une rupture de soins entre l'hôpital et la ville (72). L'activité répond également aux recommandations de l'ASCO et de l'ONS qui préconisent une information du patient sur l'administration, les possibles interactions médicamenteuses et la mise à disposition d'une information écrite ou électronique au patient ainsi que l'évaluation de l'adhésion et de la tolérance du traitement anticancéreux (44).

Pour trouver les moyens nécessaires pour pérenniser cette activité indispensable à la sécurisation de la prise en charge des patients, le temps dédié à l'activité a été évalué. La réalisation de cette activité est chronophage et prend beaucoup de temps à l'initiation comme lors du suivi à un mois.

Nos données rejoignent celles de la littérature puisqu'au CLCC de Rennes, l'entretien pharmaceutique dure 30 minutes et la durée de l'analyse des interactions médicamenteuses est comprise entre 15 et 60 min (50). L'équipe de Crespo et al. a rapporté une durée d'une heure pour la préparation et l'entretien pharmaceutique (52).

Le temps de rédaction du courrier représente une part importante de la durée de la consultation pharmaceutique malgré la réalisation d'un masque au préalable. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse d'un courrier individualisé pour chaque patient et les informations diffèrent, surtout en ce qui concerne son traitement médicamenteux. De plus, ce temps inclut la discussion avec le pharmacien sénior, les consultations pharmaceutiques ayant été réalisées par une interne en pharmacie. La durée de la consultation pharmaceutique est très variable et notamment pour :

- l'entretien pharmaceutique :
 - o certains patients avaient déjà été traités antérieurement par thérapie ciblée orale et d'autres non, le niveau initial de connaissances n'est donc pas le même ;
 - o certains patients sont demandeurs de plus d'informations que d'autres ;
- l'analyse des interactions médicamenteuses : selon le nombre de médicaments concomitants à la thérapie ciblée orale et la complexité des interactions, le temps d'analyse varie.

La variabilité de la durée de l'activité montre qu'une consultation pharmaceutique individualisée est particulièrement appropriée et s'adapte aux besoins de chaque patient.

La limite principale de cette étude est le petit échantillon. Il n'a pas été défini un nombre de sujets cibles car l'instauration de la thérapie ciblée orale dépend du diagnostic et de la stratégie thérapeutique. Le mélanome reste une maladie rare et comme nous l'avons vu précédemment, les thérapies ciblées orales sont instaurées au stade métastatique pour les mélanomes porteurs de la mutation BRAF représentant 40 à 60% des mélanomes. De plus, dans certains cas, une autre stratégie thérapeutique est envisagée telle que l'association immunothérapie et radiothérapie en première ligne afin de réserver la thérapie ciblée en cas de progression rapide du fait de son délai d'action plus court. Néanmoins, ces chiffres concordent avec les données de la littérature. Dans l'étude réalisée par le CLCC de Rennes, sur les 130 consultations pharmaceutiques réalisées entre le 1^{er} février 2014 et le 31 décembre 2015, 5 concernaient le dabrafénib et 4 concernaient le vémurafénib ce qui représentait 6,9% de l'ensemble des consultations réalisées (50). Un autre biais est le choix de l'évaluation de l'adhésion : il s'agit d'une méthode déclarative qui n'est pas basée sur des faits quantifiables. Cependant, aucune méthode d'évaluation de l'adhésion n'est recommandée en oncologie et chacune possède ses limites (38). De plus, ce paramètre n'a pu être évalué que pour un petit nombre de patients et les chiffres demandent à être confirmés sur un échantillon plus grand.

6) Perspectives

A la demande des médecins, un suivi après la consultation pharmaceutique à 1 mois pourrait être mis en place, tout comme un suivi téléphonique au cours du premier mois de traitement. Dans les évolutions possibles de l'activité, le développement d'un programme d'éducation thérapeutique associé à ces consultations pharmaceutiques individuelles pourrait être envisagé.

Dans la prise en charge du mélanome métastatique, l'essor des TCO est important mais également celui des formes injectables avec l'arrivée des immunothérapies. Les dermatologues souhaiteraient donc la mise en place d'une activité pharmaceutique également pour les patients sous immunothérapies.

Après optimisation de l'activité en dermatologie, elle pourrait être étendue aux autres spécialités médicales dans lesquelles l'essor des formes orales est important, telles que l'hématologie ou la pneumologie. Ceci est un argument pour déployer la pharmacie clinique spécialisée en oncohématologie.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de mélanome métastatique a considérablement évolué ces dernières années avec notamment la mise sur le marché des thérapies ciblées par voie orale.

Ce travail confirme qu'une pluridisciplinarité permet de sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux et confirme la pertinence de l'intervention d'un pharmacien en regard des nombreuses problématiques médicamenteuses.

Ce modèle de consultation pharmaceutique développé en dermatologie est reproductible et pourrait être développé dans d'autres services.

Références bibliographiques

1. Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France sur la période 1980-2012. [Internet]. [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013 [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-Tumeurs-solides>
3. Institut national du cancer. Les cancers en France. Edition 2016, collection Les Données; 2017.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. 2016 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=16&pageSEL=sect_16_table.08.html
5. Haute Autorité de Santé. Guide ALD n°30 - Mélanome cutané [Internet]. 2012 [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf
6. Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Ann Dermatol Vénéréologie. juin 2015;142:S201-24.
7. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345(jul24 2):e4757-e4757.
8. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. Clinical germline genetic testing for melanoma. Lancet Oncol. 2004;5(5):314–319.
9. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: A review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):1055-67.
10. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. Nature. 2007;445(7130):851-7.

11. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*. 2014;346(6212):945-9.
12. Pejškova S, Dzokic G, Tudzarova-Gjorgova S, Panov S. Molecular Biology and Genetic Mechanisms in the Progression of the Malignant Skin Melanoma. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2016 Nov 1;37(2-3):89-97
13. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2014;383(9919):816-27.
14. HAS. Dermatoscopie pour surveillance cutanée [Internet]. 2007 [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_dermoscopie.pdf
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S -j., Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
16. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, U. Keilholz. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v126-32.
17. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(8):945-58.
18. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(9):809–819.
19. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-Checkpoints: les nouvelles immunothérapies anticancéreuses. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(6):601–610.
20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723.
21. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther*. 2015;37(4):764-82.
22. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
23. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.

- Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
 25. Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye M-F, Bauler S. Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. *Ann Pharm Fr*. 2016;74(5):335-49.
 26. Roux J, Pages C, Lebbé C. Thérapies moléculaires ciblées (hors immunothérapie). *Bull Cancer (Paris)*. 2014;101:S25-36.
 27. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15:323-32.
 28. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3205-11.
 29. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9839):358-365.
 30. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14.
 31. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.
 32. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
 33. Capovilla M. Effets secondaires carcinogènes et résistances aux thérapies ciblées anti-BRAF. *Ann Pathol*. 2013;33(6):375-85.
 34. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J, et al. BRAF Inhibitor Resistance Mechanisms in Metastatic Melanoma: Spectrum and Clinical Impact. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1965-77.

35. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703.
36. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1103.
37. Kavookjian J, Wittayanukorn S. Interventions for adherence with oral chemotherapy in hematological malignancies: A systematic review. *Res Soc Adm Pharm*. 2015;11(3):303-14.
38. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652-661.
39. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66.
40. Middendorff G, Elsey R, Lounsbery B, Chadwell R. Impact of a specialty pharmacy case management service on adherence in patients receiving oral antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2017.
41. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, Leboucher G. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. *Pharm Hosp*. 2009;44(1):36-44.
42. Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ*. 2007;334(7590):407-9.
43. Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magne N, Merrouche Y, et al. Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey. *Ann Oncol*. 2014;25(2):500-4.
44. Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2013;9(2S):5s-13s.
45. HAS. Initiative des HIGH 5s. Medication Reconciliation. Rapport d'expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. 2015.
46. SFPC. Réaliser une conciliation des traitements médicamenteux à l'admission du patient hospitalisé. Guide de gestion des risques associés aux

produits de santé. 2013.

47. Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci.* 2006;28(4):181-8.

48. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008;10(5):348-354.

49. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults: Validation of a French Version of MMAS. *J Clin Hypertens.* 2012;14(7):429-34.

50. Laugueux A, Legendre P, Fetique L, Bellay R, Menard P, Harry M, Jary A, Bertrand C. Consultations pharmaceutiques chez des patients traités par chimiothérapie orale. *J Pharm Clin.* 2016;35(3):140-5.

51. McKee M, Frei BL, Garcia A, Fike D, Soefje SA. Impact of clinical pharmacy services on patients in an outpatient chemotherapy academic clinic. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(4):387-94.

52. Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(4):243-8.

53. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(2):280-8.

54. Walter C, Mellor JD, Rice C, Kirsa S, Ball D, Duffy M, et al. Impact of a specialist clinical cancer pharmacist at a multidisciplinary lung cancer clinic: Pharmacist in lung cancer clinic. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(3):e367-74.

55. Riu G, Gaba L, Victoria I, Molas G, do Pazo F, Gómez B, et al. Implementation of a pharmaceutical care programme for patients receiving new molecular-targeted agents in a clinical trial unit. *Eur J Cancer Care.* 2016

56. Van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, Peric R, Reyners AKL, Imholz ALT, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: An Evaluation of Treatment Options. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(7):683-8.

57. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, DuVall SL, et al. Prevalence of Acid-Reducing Agents (ARA) in Cancer Populations and ARA Drug-

Drug Interaction Potential for Molecular Targeted Agents in Clinical Development. *Mol Pharm.* 2013;10(11):4055-62.

58. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer.* 2013;108(5):1071-8.

59. Vo TH. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool. Thèse de doctorat. Université Grenoble Alpes; 2015.

60. Abbott R, Edwards S, Whelan M, Edwards J, Dranitsaris G. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(1):29-39.

61. Demagny L, Holtedahl K, Bachimont J, Thorsen T, Letourmy A, Bungener M. General practitioners' role in cancer care: a French-Norwegian study. *BMC Res Notes.* 2009;2(1):200.

62. L.Rodier. Fiches Conseils sur les effets indésirables des traitements anti-cancéreux : attentes des médecins généralistes de la région Nord-Pas-de-Calais. Thèse d'exercice. Université Lille 2 - Faculté de médecine; 2014.

63. Charpentier MM, Orr KK, Taveira TH. Improving Pharmacist Knowledge of Oral Chemotherapy in the Community. *Ann Pharmacother.* 2012;46(9):1205-11.

64. Zerillo JA, Goldenberg BA, Kotecha RR, Tewari AK, Jacobson JO, Krzyzanowska MK. Interventions to Improve Oral Chemotherapy Safety and Quality: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017

65. Morgan KP, Muluneh B, Deal AM, Amerine LB. Impact of an integrated oral chemotherapy program on patient adherence. *J Oncol Pharm Pract.* 2017.

66. Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a Home Care Nursing Program in the Symptom Management of Patients With Colorectal and Breast Cancer Receiving Oral Chemotherapy: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6191-8.

67. Craven O, Hughes CA, Burton A, Saunders MP, Molassiotis A. Is a nurse-led telephone intervention a viable alternative to nurse-led home care and standard care for patients receiving oral capecitabine? Results from a large prospective audit in patients with colorectal cancer: Nurse-led telephone follow-up in oral chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013;22(3):413-9.

68. Wong S-F, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E.

Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(11):960-5.

69. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review: Adherence to oral treatment in cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(1):22-35.

70. Kimura M, Go M, Iwai M, Usami E, Teramachi H, Yoshimura T. Evaluation of the role and usefulness of a pharmacist outpatient service for patients undergoing monotherapy with oral anti-cancer agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2017; 23(6):413-21.

71. Renet S, Maritaz C, Lotz J-P, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103(4):345-52.

72. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux, réponse saisine. Institut National Du Cancer. 2016.

Etiquette patient :

Nom du pharmacien :

Durée totale :

BILAN MEDICAMENTEUX ET ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Bilan médicamenteux				Sources d'informations				Interactions médicamenteuses						
DCI (ou spécialité)	Forme	Dosage	Posologie	Dossier patient	Entretien patient	Pharmacien d'officine			Médicament 1	Médicament 2	Effet attendu	Proposition d'optimisation thérapeutique		
												Descriptif	Acceptée	Non acceptée
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Annexe 2 Fiche de bon usage du dabrafénib destinée aux patients

	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/001
	Fiche patient	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Dabrafénib (Tafinlar®) 50 mg et 75 mg

Prescription et délivrance

Ce médicament est prescrit et renouvelé par **votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie médicale ou en cancérologie** pour le traitement de votre mélanome. Il peut être prescrit **en association au tramétinib (Mekinist®)** .

Il est disponible en **pharmacie de ville** .

Conservation

A température ambiante. **Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants** .

Mode d'emploi

Posologie habituelle : 150 mg en **2 prises** par jour soit 2 gélules de 75 mg le matin et 2 gélules de 75 mg le soir, **tous les jours à la même heure** en respectant un intervalle de 12 heures entre les 2 prises.

Les gélules sont à avaler avec un grand verre d'eau **1 heure avant ou 2 heures après le repas** .

Ne pas boire de jus de pamplemousse pendant le traitement .

Ne pas croquer, ni ouvrir les gélules .

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue .

Que faire en cas d'oubli ... ?

En cas d'oubli d'une prise de moins de 6 heures : prenez la prise.

En cas d'oubli d'une prise de plus de 6 heures : ne prenez pas la prise. Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**

... Et en cas de vomissement ?

Ne reprenez pas la prise.

Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose** .

Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments ou plantes.

Signalez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments ou plantes que vous prenez (même ceux pris sans ordonnance) et ne prenez pas de nouveaux médicaments sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien .

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement

Effets indésirables

Ne soyez pas inquiets à la lecture de ces effets secondaires, ils ne sont pas systématiques.

❖ Photosensibilité

Des coups de soleil peuvent apparaître. **Il est nécessaire de se protéger des rayons du soleil.**

Nos conseils

- ✓ Évitez l'exposition au soleil
- ✓ En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

En cas de réaction cutanée importante : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Atteinte cutanée

Une rougeur, des éruptions cutanées à type d'acné et un épaissement de la peau peuvent apparaître.

Nos conseils

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Fatigue

Il est normal d'être fatigué au cours du traitement.

Nos conseils

- ✓ Respectez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Troubles digestifs

Des diarrhées peuvent survenir ainsi que des nausées et vomissements.

Nos conseils

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Évitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Douleurs articulaires et musculaires

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1 g/j).

❖ Fièvre

En cas de fièvre (> 38°C) : **contactez votre médecin.**

-  **Prévenez votre médecin en cas de :**
- Essoufflement, gonflement au niveau des jambes
 - Fièvre, toux

 Pensez à noter les effets secondaires rencontrés et parlez-en à votre oncologue lors de votre prochaine consultation.

Annexe 3 Fiche de bon usage du vémurafénib destinée aux patients

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle S3P Institut de Pharmacie	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/002
	Fiche patient	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Vémurafénib (Zelboraf®) 240 mg

Prescription et délivrance

Ce médicament est prescrit et renouvelé par **votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie médicale ou en cancérologie** pour le traitement de votre mélanome. Il peut être prescrit **en association au cobimétinib (Cotellic®)**.

Il est disponible en **pharmacie de ville**.

Conservation

A température ambiante, dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. **Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.**

Mode d'emploi

Posologie habituelle : 1920 mg en **2 prises** par jour soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir, **tous les jours à la même heure** en respectant un intervalle de 12 heures entre les 2 prises.

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau.

Ne pas boire de jus de pamplemousse pendant le traitement.

Ne pas écraser, ni couper, ni mâcher, ni croquer les comprimés.

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue.

Que faire en cas
d'oubli ... ?

En cas d'oubli d'une prise de moins de 8 heures : prenez la prise.

En cas d'oubli d'une prise de plus de 8 heures : ne prenez pas la prise.
Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

... Et en cas de
vomissement ?

Ne reprenez pas la prise.
Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments ou plantes.

Signalez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments ou plantes que vous prenez (même ceux pris sans ordonnance) et ne prenez pas de nouveaux médicaments sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

Ne soyez pas inquiets à la lecture de ces effets secondaires, ils ne sont pas systématiques.

❖ Photosensibilité

Des coups de soleil peuvent apparaître. **Il est nécessaire de se protéger des rayons du soleil.**

Nos conseils

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
- En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

En cas de réaction cutanée importante : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Atteinte cutanée

Une rougeur, des éruptions cutanées à type d'acné et un épaissement de la peau peuvent apparaître.

Nos conseils

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Fatigue

Il est normal d'être fatigué au cours du traitement.

Nos conseils

- ✓ Prévoyez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Troubles digestifs

Des diarrhées peuvent survenir ainsi que des nausées et vomissements.

Nos conseils

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Douleurs articulaires et musculaires

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1 g/j).

📞 Prévenez votre médecin en cas de :

- Essoufflement, gonflement au niveau des jambes
- Fièvre, toux

✍ Pensez à noter les effets secondaires rencontrés et parlez-en à votre oncologue lors de votre prochaine consultation.

Annexe 4 Fiche de bon usage du tramétinib destinée aux patients

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle S3P Institut de Pharmacie	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/004
	Fiche patient	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Tramétinib (Mékinist®) 0.5 et 2 mg

Prescription et délivrance

Ce médicament est prescrit et renouvelé par **votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie médicale ou en cancérologie** pour le traitement de votre mélanome. Il peut être prescrit **en association au dabrafénib (Tafinlar®)** .

Il est disponible en **pharmacie de ville** .

Conservation

Avant ouverture : à une température comprise entre +2°C et +8°C

Après ouverture : à température ambiante (< 30°C) pendant 30 jours dans son emballage, à l'abri de la lumière.

Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

Mode d'emploi

Posologie habituelle : 2 mg/j soit 1 comprimé de 2 mg en **une prise** , tous les jours, le matin ou le soir en même temps que la prise du dabrafénib (Tafinlar®), toujours à **la même heure** .

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau **1 heure avant ou 2 heures après le repas** .

Ne pas écraser, ni couper, ni mâcher, ni croquer les comprimés.

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue.

Que faire en cas
d'oubli ... ?

En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures : prenez la prise.

En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures : ne prenez pas la prise.
Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose** .

... Et en cas de
vomissement ?

Ne reprenez pas la prise.

Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose** .

Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments ou plantes.

Signalez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments ou plantes que vous prenez (même ceux pris sans ordonnance) et ne prenez pas de nouveaux médicaments sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

Ne soyez pas inquiets à la lecture de ces effets secondaires, ils ne sont pas systématiques.

❖ Photosensibilité

Des coups de soleil peuvent apparaître. **Il est nécessaire de se protéger des rayons du soleil.**

Nos conseils

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

En cas de réaction cutanée importante : contactez votre médecin ou votre pharmacien

❖ Atteinte cutanée

Une rougeur, des éruptions cutanées à type d'acné et un épaissement de la peau peuvent apparaître.

Nos conseils

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Fatigue

Il est normal d'être fatigué au cours du traitement.

Nos conseils

- ✓ Respectez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veuillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Troubles digestifs

Des diarrhées peuvent survenir ainsi que des nausées et vomissements.

Nos conseils

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien

❖ Douleurs articulaires et musculaires

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1 g/j).

❖ Troubles visuels

Si votre vision devient floue ou si d'autres troubles visuels apparaissent : **contactez votre médecin.**

- ☎ **Prévenez votre médecin en cas de :**
- Essoufflement, gonflement au niveau des jambes
 - Fièvre, toux
 - Troubles visuels

✍ Pensez à noter les effets secondaires rencontrés et parlez-en à votre oncologue lors de votre prochaine consultation.

Annexe 5 Fiche de bon usage du cobimétinib destinée aux patients

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle S3P Institut de Pharmacie</p>	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/003
	Fiche patient	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Cobimétinib (Cotellic®) 20 mg

Prescription et délivrance

Ce médicament est prescrit et renouvelé par **votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie médicale ou en cancérologie** pour le traitement de votre mélanome. Il est prescrit **en association au vémurafénib (Zelboraf®)** .

Il est disponible en **pharmacie de ville** .

Conservation

A température ambiante. **Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants** .

Mode d'emploi

Posologie habituelle : 60 mg/j soit 3 comprimés en **une prise** , le matin ou le soir en même temps que la prise du vémurafénib (Zelboraf®), toujours à la **même heure** , pendant **21 jours consécutifs** . Puis **une période de 7 jours sans traitement doit être respectée** .

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau.

Ne pas boire de jus de pamplemousse pendant le traitement .

Ne pas écraser, ni couper, ni mâcher, ni croquer les comprimés .

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue .

Que faire en cas
d'oubli ... ?

En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures : prenez la prise.

En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures : ne prenez pas la prise.
Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose** .

... Et en cas de
vomissement ?

Ne reprenez pas la prise.

Prenez la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose** .

Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments ou plantes.

Signalez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments ou plantes que vous prenez (même ceux pris sans ordonnance) et ne prenez pas de nouveaux médicaments sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien .

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

Ne soyez pas inquiets à la lecture de ces effets secondaires, ils ne sont pas systématiques.

❖ Photosensibilité

Des coups de soleil peuvent apparaître. **Il est nécessaire de se protéger des rayons du soleil.**

Nos conseils

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

En cas de réaction cutanée importante : contactez votre médecin ou votre pharmacien

❖ Atteinte cutanée

Une rougeur, des éruptions cutanées à type d'acné et un épaissement de la peau peuvent apparaître.

Nos conseils

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Fatigue

Il est normal d'être fatigué au cours du traitement.

Nos conseils

- ✓ Respectez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veuillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien.

❖ Troubles digestifs

Des diarrhées peuvent survenir ainsi que des nausées et vomissements.

Nos conseils

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

Si les signes persistent : contactez votre médecin ou votre pharmacien

❖ Douleurs articulaires et musculaires

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1 g/j).

❖ Troubles visuels

Si votre vision devient floue ou si d'autres troubles visuels apparaissent : **contactez votre médecin.**

- ☎ **Prévenez votre médecin en cas de :**
- Essoufflement, gonflement au niveau des jambes
 - Fièvre, toux
 - Troubles visuels

✍ Pensez à noter les effets secondaires rencontrés et parlez-en à votre oncologue lors de votre prochaine consultation.

Annexe 6 Fiche de bon usage du dabrafénib destinée aux professionnels de santé

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle S3P Institut de Pharmacie</p>	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/005
	Fiche professionnels de santé	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Dabrafénib (Tafinlar®) 50 mg et 75 mg

Indication AMM

Le dabrafénib est indiqué **en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600.**

La mutation BRAF entraîne une activation constitutive de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases). En inhibant la protéine BRAF mutée, le dabrafénib bloque la survie et la prolifération cellulaire.

Prescription et délivrance

Médicament soumis à **prescription hospitalière**.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie.
Il est disponible en **pharmacie de ville**.

Conservation

A température ambiante.
A conserver hors de la portée des enfants.

Posologie et modalités d'administration

Posologie habituelle : **150 mg en 2 prises par jour** soit 2 gélules de 75 mg le matin et 2 gélules de 75 mg le soir, **tous les jours à la même heure** en respectant un **intervalle de 12 heures entre les 2 prises**.

Les gélules sont à avaler entières avec un grand verre d'eau **1 heure avant ou 2 heures après les repas**.

Ne pas boire de jus de pamplemousse pendant toute la durée du traitement.

En cas d'oubli d'une prise :

Moins de 6 heures après la prise oubliée : prendre la prise.

Plus de 6 heures après la prise oubliée : ne pas prendre la prise.
Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

En cas de vomissement :

Ne pas prendre la prise.
Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

Conseils à donner aux patients :

Ne pas croquer, ni ouvrir les gélules.
Ne pas arrêter le traitement et ne pas modifier la posologie sans l'avis de l'oncologue.

Interactions médicamenteuses

Le dabrafénib est métabolisé par le **CYP3A4** et le **CYP2C8**.

C'est un **inducteur enzymatique puissant du CYP3A4**.

Impact du dabrafénib sur les autres médicaments	Impact des autres médicaments sur le dabrafénib
Risque de diminution des concentrations des immunosuppresseurs, contraceptifs oestroprogestatifs, ondansétron et warfarine	Risque de diminution des concentrations du dabrafénib par : - Les modificateurs du pH gastrique (IPP, anti-H2, hydroxyde d'aluminium ou de magnésium) - Les inducteurs enzymatiques (dont le millepertuis)
	Augmentation des concentrations du dabrafénib par les inhibiteurs enzymatiques (dont le jus de pamplemousse)

Risque de majoration des effets indésirables du dabrafénib avec :

- Médicaments photosensibilisants
- Médicaments à risque de torsades de pointes.

Attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

Conseils à donner aux patients :

- Pas d'automédication
- Signaler au médecin ou au pharmacien tous les médicaments ou plantes pris même ceux en vente libre.

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser **2 méthodes efficaces de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt**.

Effets indésirables

❖ Photosensibilité

Conseils aux patients

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
- ✓ En cas d'exposition :
 - ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
 - ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
 - ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
 - ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

❖ Atteinte cutanée

Des érythèmes, des éruptions cutanées à type d'acné et une hyperkératose peuvent apparaître.

Conseils aux patients

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Tumeurs cutanées

Bénignes : papillome
Malignes : carcinome épidermoïde cutané

❖ Arthralgies, myalgies

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1g/j)

❖ Asthénie

Conseils aux patients

- ✓ Respectez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veuillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

❖ Fièvre

Interruption du dabrafénib si T°C > 38.5°C.

Conseils aux patients

- ✓ En cas de fièvre > 38°C : contactez votre médecin.

❖ Troubles digestifs : diarrhées, nausées et vomissements

Conseils aux patients

- En cas de diarrhée
 - ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
 - ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
 - ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
 - ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
 - ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

❖ Allongement de l'intervalle QTc

ECG avant instauration du traitement, après 1 mois de traitement et après toute modification de posologie
Au cours du traitement : si QTc > 500 ms et différence > 60 ms par rapport à la valeur avant instauration → arrêt définitif.

✍ Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du médicament.

Annexe 7 Fiche de bon usage du vémurafénib destinée aux professionnels de santé

 Pôle S3P Institut de Pharmacie	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/006
	Fiche professionnels de santé	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Vémurafénib (Zelboraf®) 240 mg

Indication

Le vémurafénib est indiqué en monothérapie ou en association au cobimétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600**.

La mutation BRAF entraîne une activation constitutive de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases). En inhibant la protéine BRAF mutée, le vémurafénib bloque la survie et la prolifération cellulaire.

Prescription et délivrance

Médicament soumis à **prescription hospitalière**.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie.
 Il est disponible en **pharmacie de ville**.

Conservation

A température ambiante, dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
 A conserver hors de la portée des enfants.

Posologie et modalités d'administration

Posologie habituelle : **1920 mg en 2 prises par jour** soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir, **tous les jours à la même heure** en respectant un **intervalle de 12 heures entre les 2 prises**.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau.
Ne pas boire de jus de pamplemousse pendant toute la durée du traitement.

En cas d'oubli d'une prise :

Moins de 8 heures après la prise oubliée : prendre la prise.
Plus de 8 heures après la prise oubliée : ne pas prendre la prise.
 Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

Conseils à donner aux patients :

Ne pas écraser, ni couper, ni mâcher, ni croquer les comprimés.
 N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue.

En cas de vomissement :

Ne pas reprendre pas la prise.
 Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

Interactions médicamenteuses

Le vémurafénib est métabolisé par le **CYP3A4**.
 C'est un **inhibiteur enzymatique du CYP1A2** et un **inducteur enzymatique du CYP3A4**.
 C'est un **inhibiteur de la P-gp**.

Impact du vémurafénib sur les autres médicaments	Impact des autres médicaments sur le vémurafénib
Risque de diminution des concentrations des contraceptifs oestroprogestatifs, immunosuppresseurs	Diminution des concentrations du vémurafénib par les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (dont le millepertuis)
Augmentation des concentrations de warfarine, digoxine, agomélatine, duloxétine, mélatonine, théophylline et caféine	Augmentation des concentrations du vémurafénib par les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 (dont le jus de pamplemousse)

Risque de **majpration** des effets indésirables du vémurafénib avec :

- Médicaments photosensibilisants
- Médicaments à risque de torsades de pointes.

Attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

Conseils à donner aux patients :

- Pas d'automédication
- Signaler au médecin ou au pharmacien tous les médicaments ou plantes pris même ceux en vente libre.

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.
 Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser une **méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt**.

Effets indésirables

❖ Photosensibilité

Conseils à donner aux patients

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

❖ Atteinte cutanée

Des érythèmes, des éruptions cutanées à type d'acné et une hyperkératose de la peau peuvent apparaître.

Conseils à donner aux patients

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Asthénie

Conseils à donner aux patients

- ✓ Prévoyez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

❖ Tumeurs cutanées

Bénignes : papillome
Malignes : carcinome épidermoïde cutané

❖ Arthralgies et myalgies

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1g/j)

❖ Toxicité hépatique

Bilan hépatique avant l'instauration du traitement puis tous les mois pendant le traitement.
Si survenue de perturbations et selon le grade : réduction de dose, arrêt temporaire ou définitif du vémurafénib.

❖ Troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements

Conseils à donner aux patients

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

❖ Toxicité cardiaque : allongement de l'intervalle QTc

ECG avant instauration du traitement, après 1 mois de traitement et après toute modification de posologie
Au cours du traitement : si QTc > 500 ms et différence > 60 ms par rapport à la valeur avant instauration → arrêt définitif.

✍ Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du médicament.

Annexe 8 Fiche de bon usage du tramétinib destinée aux professionnels de santé

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle S3P Institut de Pharmacie</p>	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/008
	Fiche professionnels de santé	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Tramétinib (Mekinist®) 0,5 et 2 mg

Indication AMM

Le tramétinib est indiqué **en monothérapie ou en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.**

La mutation BRAF entraîne une activation constitutive de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases). L'inhibition de la protéine MEK en aval de BRAF conduit à une inhibition de la phosphorylation de ERK. Le tramétinib bloque la voie des MAPK et *in fine*, la prolifération et la survie cellulaire.

Prescription et délivrance

Médicament soumis à **prescription hospitalière**.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie.

Il est disponible en **pharmacie de ville**.

Conservation

Avant ouverture : à une température comprise entre +2°C et +8°C

Après ouverture : à température ambiante (< 30°C) pendant 30 jours dans son emballage, à l'abri de la lumière.

A conserver hors de la portée des enfants.

Posologie et modalités d'administration

Posologie habituelle : **2 mg/j** soit 1 comprimé de 2 mg en **une prise**, tous les jours, le matin ou le soir en même temps que la prise du dabrafénib (Tafinlar®), toujours à **la même heure**.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau **1 heure avant ou 2 heures après le repas**.

En cas d'oubli d'une prise :

Moins de 12 heures après la prise oubliée : prendre la prise.

Plus de 12 heures après la prise oubliée : ne pas prendre la prise.
Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

En cas de vomissement :

Ne pas reprendre la prise.

Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

Conseils à donner aux patients :

Ne pas écraser, ni couper, ni mâcher, ni croquer les comprimés.

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue.

Interactions médicamenteuses

Le tramétinib n'est pas métabolisé par le CYP450, il est un **substrat de la P-gp**.

Les **inhibiteurs de la P-gp** peuvent augmenter les concentrations du tramétinib.

Risque de majoration des effets indésirables du tramétinib avec les médicaments photosensibilisants.

Attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

Conseils à donner aux patients :

Pas d'automédication.

Signalez au médecin ou au pharmacien tous les médicaments ou plantes pris même ceux en vente libre.

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser **2 méthodes efficaces de contraception pendant tout la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt**.

Effets indésirables

❖ Photosensibilité

Conseils à donner aux patients

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
- En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

❖ Atteinte cutanée

Des érythèmes, des éruptions cutanées à type d'acné et une hyperkératose peuvent apparaître.

Conseils à donner aux patients

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Asthénie

Conseils à donner aux patients

- ✓ Respectez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veuillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

❖ Troubles digestifs : diarrhées, nausées et vomissements

Conseils à donner aux patients

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

❖ Tumeurs cutanées

Bénignes : papillome
Malignes : carcinome épidermoïde cutané

❖ Arthralgies, myalgies

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1g/j)

❖ Troubles visuels : vision floue, rétinopathies

Recherche d'apparition ou d'aggravation de troubles visuels ou à chaque consultation.
Examen ophtalmologique si apparition ou aggravation de troubles visuels.

❖ Pneumopathies interstitielles

Survenue précoce : dans les 15 premiers jours après l'instauration du traitement.
Le patient doit contacter son médecin en cas de toux, dyspnée.
Si confirmation du diagnostic : arrêt définitif du tramétinib.

❖ Toxicité cardiaque : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Contrôle de la FEVG avant l'initiation du traitement, après le premier mois de traitement puis tous les 3 mois.
Si diminution de la FEVG symptomatique ou < 40% : suspension temporaire du traitement puis adaptation de la posologie ou arrêt définitif.

❖ Toxicité hépatique

Surveillance de la fonction hépatique toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement.

✍ Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du médicament.

Annexe 9 Fiche de bon usage du cobimétinib destinée aux professionnels de santé

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle S3P Institut de Pharmacie</p>	DOCUMENT	DOC/PHA/CLI/DERM/007
	Fiche professionnels de santé	V : 01
		Date : 01/02/2017
		Page 1 sur 2

Votre traitement : Cobimétinib (Cotellic®) 20 mg

Indication AMM

Le cobimétinib est indiqué en association au vémurafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

La mutation BRAF entraîne une activation constitutive de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases). L'inhibition de la protéine MEK en aval de BRAF conduit à une inhibition de la phosphorylation de ERK. Le cobimétinib bloque la voie des MAPK et *in fine*, la prolifération et la survie cellulaire.

Prescription et délivrance

Médicament soumis à **prescription hospitalière**.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou en cancérologie.

Il est disponible en **pharmacie de ville**.

Conservation

A température ambiante.

A conserver hors de la portée des enfants.

Posologie et modalités d'administration

Posologie habituelle : **60 mg/j** soit 3 comprimés en **une prise**, le matin ou le soir en même temps que la prise du vémurafénib (Zelboraf®), toujours à la même heure, pendant **21 jours consécutifs**. Puis une période de **7 jours sans traitement doit être respectée**.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un grand verre d'eau.

Ne pas boire de jus de pamplemousse pendant toute la durée du traitement.

En cas d'oubli d'une prise :

Moins de 12 heures après la prise oubliée : prendre la prise.

Plus de 12 heures après la prise oubliée : ne pas prendre la prise.

Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

En cas de vomissement :

Ne pas reprendre la prise.

Prendre la prochaine prise à l'heure habituelle **sans doubler la dose**.

Conseils à donner aux patients :

Ne pas écraser, ni couper, ni mâcher, ni croquer les comprimés.

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas la posologie sans l'avis de votre oncologue.

Interactions médicamenteuses

Le cobimétinib est métabolisé par le **CYP3A4** et est un **substrat de la P-gp**.

Les **inducteurs enzymatiques du CYP3A4** (dont le millepertuis) diminuent les concentrations du cobimétinib.

Les **inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4** (dont le jus de pamplemousse) augmentent les concentrations du cobimétinib.

Les **inhibiteurs de la P-gp** peuvent augmenter les concentrations du cobimétinib.

Risque de majoration des effets indésirables avec les médicaments photosensibilisants.

Attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

Conseils à donner aux patients :

Pas d'automédication.

Signalez au médecin ou au pharmacien tous les médicaments ou plantes pris même ceux en vente libre.

Grossesse/Allaitement

A éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser **2 méthodes efficaces de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt**.

Effets indésirables

❖ Photosensibilité

Conseils à donner aux patients

- ✓ Evitez l'exposition au soleil
En cas d'exposition :
- ✓ Protégez-vous avec une crème solaire indice FPS 50 et un baume pour les lèvres indice FPS>30. Renouvelez l'application toutes les 2 heures.
- ✓ Portez des vêtements couvrants et des chaussures fermées
- ✓ Portez des lunettes de soleil et un chapeau à bords larges
- ✓ Attention aux trajets en voiture : la vitre ne vous protège pas du soleil !

❖ Atteinte cutanée

Des érythèmes, des éruptions cutanées à type d'acné et une hyperkératose peuvent apparaître.

Conseils à donner aux patients

- ✓ Utilisez une base lavante sans parfum de pH voisin de celui de la peau (dit « pH neutre »)
- ✓ Hydratez bien votre peau

❖ Asthénie

Conseils à donner aux patients

- ✓ Respectez des temps de repos dans la journée
- ✓ Veillez à avoir une bonne hygiène de vie
- ✓ Conservez une activité modérée

❖ Troubles digestifs : diarrhées, nausées et vomissements

Conseils à donner aux patients

- En cas de diarrhée
- ✓ Buvez fréquemment (2L d'eau/jour), sauf avis médical contraire
- ✓ Privilégiez les aliments pauvres en fibres : féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), carottes cuites, banane
- ✓ Evitez le café, les fruits et légumes crus, le lait, le pain complet
- En cas de nausées et vomissements
- ✓ Faites plusieurs petits repas dans la journée
- ✓ Mangez ce qui vous fait plaisir et envie.

❖ Tumeurs cutanées

Bénignes : papillome
Malignes : carcinome épidermoïde cutané

❖ Arthralgies, myalgies

Elles cèdent généralement avec la prise de paracétamol (dans la limite maximale de 4 prises de 1g/j)

❖ Troubles visuels : vision floue, rétinopathies

Recherche d'apparition ou d'aggravation de troubles visuels ou à chaque consultation.
Examen ophtalmologique si apparition ou aggravation de troubles visuels.

❖ Pneumopathies interstitielles

Survenue précoce : dans les 15 premiers jours après l'instauration du traitement.

Le patient doit contacter son médecin en cas de toux, dyspnée.

❖ Toxicité cardiaque : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Contrôle de la FEVG avant l'initiation du traitement, après le premier mois de traitement puis tous les 3 mois.
Si diminution de la FEVG symptomatique ou < 40% : suspension temporaire du traitement puis adaptation de la posologie ou arrêt définitif.

❖ Toxicité hépatique

Bilan hépatique avant l'instauration du traitement puis tous les mois pendant le traitement.
Si survenue de perturbations et selon le grade : réduction de dose, arrêt temporaire ou définitif.

 Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du médicament.

Annexe 10 Questionnaire de satisfaction pour les médecins

Mise en place d'une consultation pharmaceutique à l'initiation d'un anticancéreux oral en dermatologie : questionnaire de satisfaction

Dans le cadre de ma thèse et de la mise en place de cette activité, je vous remercie de bien vouloir prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.

1) Quelles étaient vos attentes par rapport à cette activité pharmaceutique ?

--

2) L'activité pharmaceutique mise en place répond à vos attentes.

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	---	---	--

3) Les moyens mis en place sont adaptés aux objectifs.

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	---	---	--

4) Il est utile de pérenniser cette activité.

Tout à fait d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt d'accord <input type="checkbox"/>	Ni d'accord ni pas d'accord <input type="checkbox"/>	Plutôt pas d'accord <input type="checkbox"/>	Pas du tout d'accord <input type="checkbox"/>
--	---	---	---	--

5) Quelles pourraient être les évolutions futures de cette activité ?

Mise en place d'un suivi pharmaceutique après la consultation pharmaceutique à 1 mois

Mise en place d'une activité pharmaceutique pour les immunothérapies

Programme d'éducation thérapeutique pour les patients sous anticancéreux oraux

Autre :



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DELVOYE Epouse HEIREMANS Julie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 29 09 2017 à 15h00 Amphithéâtre ou salle : CURIE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : SIMON

Prénom : Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 21/02/17
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : DECAUDIN

Prénom : Bertrand

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 25/09/2017
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. GUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2016/2017

Nom : DELVOYE Epouse HEIREMANS

Prénom : Julie

Titre du mémoire / thèse : Mise en place d'une consultation pharmaceutique lors de l'initiation d'un anticancéreux oral : étude de faisabilité dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Lille

Mots-clés : pharmacie clinique oncologique, mélanome métastatique, anticancéreux oraux, consultation pharmaceutique, conciliation médicamenteuse, entretien pharmaceutique, interactions médicamenteuses

Résumé : La prise en charge du mélanome métastatique a considérablement évolué ces dernières années avec notamment, la mise sur le marché des thérapies ciblées orales (TCO). Avec ces médicaments administrés à domicile, de nouvelles problématiques pharmacothérapeutiques apparaissent telles que la gestion des effets indésirables, l'adhésion au traitement et le risque d'interactions médicamenteuses avec les autres traitements pris par le patient.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la faisabilité et l'utilité d'une consultation pharmaceutique pour sécuriser la prise en charge des patients sous TCO. Au total, 16 patients ont été inclus : 12 patients à l'initiation de la TCO et 4 patients en cours de traitement. Une consultation pharmaceutique de suivi à un mois a été réalisée pour évaluer l'adhésion et la tolérance du patient au traitement et 3 patients en ont bénéficié.

La durée totale de l'activité pharmaceutique a été estimée à 144 min à l'initiation et 87 min lors du suivi. Trente-cinq interventions pharmaceutiques ont été réalisées à l'initiation dont 25 concernaient des interactions médicamenteuses.

Cette activité s'est révélée chronophage et le temps passé est très variable d'un patient à l'autre mais elle permet d'informer les patients sur le bon usage de ces médicaments et grâce à la conciliation médicamenteuse, de nombreuses interactions médicamenteuses ont pu être détectées et ont fait l'objet d'interventions pharmaceutiques.

Ce travail montre qu'une prise en charge pluridisciplinaire avec l'intervention d'un pharmacien est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces patients. Une optimisation de chacune des étapes de l'activité est envisagée afin de réduire le temps passé par patient en conservant le même niveau de prestation.

Membres du jury :

Président :

Décaudin Bertrand, Pharmacien, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Directeur de mémoire :

Simon Nicolas, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Assesseur(s) :

Marçon Frédéric, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire, Amiens

Mortier Laurent, Dermatologue, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Faculté de Médecine – Centre Hospitalier Universitaire, Lille