

Consultations pharmaceutiques en dermatologie : Apport de l'expertise pharmaceutique chez des patients atteints de mélanome sous thérapies ciblées.

Table des matières

Glossaire	3
Figures	4
Tableaux	5
Annexes	6
I. INTRODUCTION	7
A. Les thérapies ciblées dans le mélanome.....	7
B. Le plan cancer 2014-2019	7
C. L'évaluation de l'observance thérapeutique	8
D. L'évaluation de la tolérance du traitement.....	8
E. La détection des interactions médicamenteuses.....	9
F. Les objectifs de l'étude	9
II. Matériel et méthodes	10
A. Critères d'inclusion-exclusion.....	10
B. Critères d'évaluation	10
C. Nature de l'intervention	11
D. Stratégie d'analyse des données.....	12
III. RESULTATS.....	13
A. Caractéristiques de la population	13
B. Caractéristiques de la consultation pharmaceutique	15
1. OBSERVANCE DES TRAITEMENTS	15

2. <i>TOLERANCE DU TRAITEMENT</i>	17
3. <i>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</i>	18
4. <i>INTERACTIONS AVEC DES SUPPLEMENTATIONS</i>	21
C. Corrélation entre interactions et toxicité/progression	23
1. <i>ARRET DES TC POUR TOXICITE</i>	23
2. <i>ARRET DES TC POUR PROGRESSION</i>	24
IV. DISCUSSION	25
A. Discussion des résultats sur l'observance	25
B. Discussion des résultats sur la tolérance	26
C. Discussion des résultats sur les interactions médicamenteuses / supplémentations	26
D. Limites et points forts de l'étude.....	28
V. CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE.....	31
Annexe 1. Scores d'observances Morisky et MPR	34
Annexe 2. Dossier vierge consultation du pharmacien	35
Annexe 3. Exemple de fiche de gestion des EI pour le dabrafenib	41
Annexe 4.Exemple de plan de prise des médicaments élaboré par le pharmacien.....	42
Annexe 5.Interactions médicamenteuses avec le dabrafenib	43
Annexe 6. Interactions médicamenteuses avec le vémurafenib	45
Annexe 7. Interactions médicamenteuses avec le cobimétinib	47
Annexe 8. Interactions médicamenteuses avec encorafenib/binimetinib	49

Glossaire

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
CAM :	Complementary and Alternative Medication
DT :	Dabrafenib/Trametinib
EB :	Encorafenib/Binimetinib
EI :	Effets Indésirables
EP :	Entretien Pharmaceutique
HDJ :	Hôpital De Jour
IM :	Interactions Médicamenteuses
IP :	Intervention Pharmaceutique
IPP :	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
MAPK :	MAP Kinases
MT :	Médecin Traitant
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
TC :	Thérapies Ciblées
VC :	Vémurafenib/Cobimetinib

Figures

Figure 1 : *Types des principales comorbidités cardio-vasculaires.*

Figure 2 : *Evaluation de l'observance selon le score Morisky.*

Figure 3 : *Répartition des médicaments à l'origine d'un mauvais plan de prise.*

Figure 4 : *Classes médicamenteuses impliquées dans les interactions avec la thérapie ciblée.*

Figure 5 : *Principales supplémentations impliquées dans les interactions avec la thérapie ciblée.*

Tableaux

Tableau 1 : *Caractéristiques de la population de l'étude.*

Tableau 2 : *Répartition des comorbidités des patients de l'étude.*

Tableau 3 : *Effets indésirables les plus fréquents répertoriés par les pharmaciens*

Tableau 4 : *Effets indésirables rares répertoriés*

Tableau 5 : *Effets indésirables à l'origine d'une hospitalisation et/ou réduction de dose et/ou arrêt de traitement*

Tableau 6 : *Interactions pharmacodynamiques médicamenteuses détectées par les pharmaciens*

Tableau 7 : *Types d'interactions médicamenteuses agissant sur le cytochrome P450.*

Tableau 8 : *Types d'interactions avec les suppléments agissant sur le cytochrome P450.*

Tableau 9 : *Types d'interactions pharmacodynamiques avec les suppléments.*

Annexes

Annexe 1 : *Scores d'observance Morisky et MPR.*

Annexe 2 : *Dossier vierge consultation du pharmacien.*

Annexe 3 : *Exemple de fiche de gestion des effets indésirables.*

Annexe 4 : *Exemple de plan de prise des médicaments élaboré par le pharmacien.*

Annexe 5 : *Interactions médicamenteuses avec le dabrafenib.*

Annexe 6 : *Interactions médicamenteuses avec le vémurafenib.*

Annexe 7 : *Interactions médicamenteuses avec le cobimetinib.*

Annexe 8 : *Interactions médicamenteuses avec encorafenib/binimétinib.*

I. INTRODUCTION

A. Les thérapies ciblées dans le mélanome

L'arrivée du Vemurafénib en 2012, inhibiteur de la protéine BRAF V600, première thérapie ciblée (TC) découverte dans le mélanome métastatique, a révolutionné son pronostic (1) en devenant la première arme thérapeutique efficace contre la progression tumorale.

L'association des inhibiteurs de BRAF et des inhibiteurs de MEK (Cobimetinib) en 2016 (2) a permis d'obtenir une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. Elle est recommandée en première ligne de traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques, chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 (3).

D'autres thérapies ciblées, telles que l'association Dabrafénib/Tramétinib (DT) en 2015 (4), puis Encorafénib/Binimetinib (EB) en 2019 (5), ont enrichi l'arsenal thérapeutique des oncologues.

L'étude COMBI AD (6) en 2017 a montré une survie sans récurrence supérieure dans le groupe DT comparé au groupe double placebo. S'ensuit alors l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) de l'association DT en 2019, en traitement adjuvant des mélanomes de stade III mutés BRAF V600E/K avec résection complète. Seule cette association dispose actuellement d'une AMM en France dans le mélanome de stade III.

B. Le plan cancer 2014-2019

L'expansion des TC en cancérologie ces dernières années, (50% des traitements anticancéreux en 2020) (7), a modifié les pratiques médicales antérieures : délivrance en officine de ville et administration orale, plus confortables pour le patient. La gestion des effets indésirables et le contrôle de l'observance peuvent alors échapper aux praticiens hospitaliers. Le plan cancer 2014-2019 énonce les nouveaux objectifs face à l'avènement des thérapies ciblées (7) :

- Promouvoir le développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients, axés sur l'information, l'observance, la gestion des effets indésirables associant les équipes hospitalières (médecin, pharmacien, infirmier) ;
- Définir des conditions de sécurité, de qualité de délivrance, et d'administration des traitements anticancéreux, avec une capacité de suivi des équipes hospitalières médicales et pharmaciennes, afin de mieux identifier et gérer les effets secondaires de ces traitements.

Le parcours de soin est optimisé, grâce à une coordination parfaite entre tous les intervenants hospitaliers (médecins, pharmaciens, infirmiers), et facilité par la création des hôpitaux de jour en cancérologie. Lors de chaque convocation en hôpital de jour (HDJ), le pharmacien évalue trois axes essentiels à l'efficacité des TC : l'observance, la tolérance, les interactions médicamenteuses.

C. L'évaluation de l'observance thérapeutique

L'utilisation des TC dans le mélanome est contraignante : prises à distance des repas, intervalles fixes à respecter entre chaque prise. Elle rend parfois difficile l'adhésion du patient au traitement, c'est-à-dire son degré d'acceptation de sa thérapeutique. Ces plans de prises complexes augmentent le risque de mauvaise observance, pouvant aboutir à une inefficacité ou à une toxicité de la TC.

Afin d'évaluer l'observance des patients, les pharmaciens utilisent deux scores standardisés :

- Le score Morisky (8) qui évalue de manière subjective l'observance thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques à l'aide d'un questionnaire (Annexe 1),
- Le score MPR (9) qui évalue de manière objective l'observance thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques. Il s'agit du rapport du nombre d'unités de traitement délivrées au patient sur un temps donné (généralement 1 an), sur le nombre d'unités de traitement prescrites sur cette même période (Annexe 1).

D. L'évaluation de la tolérance du traitement

Les anticancéreux oraux sont parfois considérés à tort comme moins toxiques que les injectables. Les EI sont un risque d'arrêt prématuré du traitement par le patient. Ils peuvent apparaître à dose thérapeutique, et dans des conditions normales d'utilisation des TC. Ils peuvent également résulter d'un mésusage : surdosage, ou encore intervalle de prise non respecté, souvent lié à un défaut de compréhension de la prescription du médecin par le patient. La gestion des EI repose sur la prescription concomitante de traitements préventifs et/ou symptomatiques, eux-mêmes parfois à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les TC.

E. La détection des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses (IM) méconnues sont également pourvoyeuses d'EI souvent imputables à tort, à une toxicité intrinsèque de la TC, d'où l'intérêt d'une étude pharmacologique minutieuse. Elles peuvent survenir :

- avec les autres médicaments : traitements des comorbidités, traitements symptomatiques des effets indésirables (protecteurs gastriques, pansements gastriques...)
- avec les suppléments : prise de toxiques (alcool, tabac, cannabis...), alimentation et phytothérapie (plantes à usage médicinal).

Ces IM peuvent être à l'origine d'une toxicité accrue de la TC, ou de son inefficacité, favorisant ainsi la progression de la maladie considérée à tort comme résistante à la TC, supprimant alors une arme thérapeutique efficace dans le mélanome métastatique avec mutation BRAF V600.

Les interactions médicamenteuses sont divisées en deux catégories : pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

Les interactions pharmacocinétiques modifient le devenir d'un des médicaments dans l'organisme en affectant son absorption, sa distribution, son métabolisme ou son excrétion.

Les interactions pharmacodynamiques, quant à elles, se produisent lorsque deux médicaments ont pour cible le même site d'action, et entrent en compétition.

La majorité des interactions pharmacocinétiques (les plus nombreuses) est le résultat d'une action sur les cytochromes P450, système enzymatique hépatique central dans le métabolisme médicamenteux. En cas d'inhibition des CYP450, les médicaments pris en charge par ce système s'accumulent dans l'organisme, et cela peut aboutir à leur toxicité. En cas d'induction des CYP450, les médicaments pris en charge par ce système sont éliminés plus rapidement de l'organisme, et cela peut aboutir à leur inefficacité.

F. Les objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'apport de l'expertise pharmaceutique chez les patients atteints de mélanome localement avancé ou métastatique traités par thérapie ciblée, sur la détection des EI et IM, et les conséquences sur la prise en charge.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les associations potentielles entre les IM liées à la TC et la progression de la maladie; et d'étudier les associations potentielles entre les IM liées à la TC et la toxicité de ces molécules.

II. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et quantitative, afin d'analyser toutes les consultations pharmaceutiques des patients traités par TC, en situation adjuvante ou métastatique, pour un mélanome stade III ou IV, au sein de l'HDJ du service d'onco-dermatologie de La Timone à Marseille de février 2015 à juin 2020.

L'accord pour le recueil et le traitement des données, à partir des comptes rendus d'entretiens pharmaceutiques enregistrés dans les Dossiers Patients Informatisés (DPI), a été obtenu auprès de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille et du Délégué à la Protection des Données (DPD).

A. Critères d'inclusion-exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient traité par thérapie ciblée (DC, VC, EB)
- Ayant eu au moins une consultation pharmaceutique au cours du suivi,
- Pour un mélanome en traitement adjuvant ou métastatique,
- Inclus ou non dans un essai clinique.

Le seul critère d'exclusion était :

- Traitement par thérapie ciblée dont l'indication n'était pas un mélanome.

B. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était :

- Nombre de consultations pharmaceutiques,
- Scores d'observance médicamenteuse (Morisky et MPR) (**Annexe 1**)
- Nombre d'EI détectés lors des EP,
- Nombre d'IM détectées lors des EP,
- Médicaments impliqués dans les EI,
- Médicaments impliqués dans les IM,
- Suite de prise en charge liée aux EI et IM.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- IM par mécanisme de pharmacodynamique,
- IM par mécanisme de pharmacocinétique : variation d'absorption,
- IM par mécanisme de pharmacocinétique : inhibition enzymatique,
- IM par mécanisme de pharmacocinétique : induction enzymatique,
- Arrêt de TC pour progression,
- Arrêt de TC pour toxicité.

C. Nature de l'intervention

Les consultations pharmaceutiques s'effectuaient dans le cadre de l'HDJ principalement, mais aussi au décours de consultations avec le dermatologue, à l'initiation du traitement, puis tout au long du suivi.

Seuls deux pharmaciens thésés et un interne étaient habilités à mener une consultation pharmaceutique, seuls ou en binôme pour une durée d'environ trente minutes pour chaque patient.

Une étude comparative randomisée a été menée parallèlement à la nôtre par les pharmaciens afin d'évaluer l'apport de ces consultations dans l'apparition d'effets secondaires graves, avec deux groupes distincts: un bras expérimental, avec consultations pharmaceutiques et suivi pharmaco-thérapeutique régulier, et un bras témoin avec entretiens pharmaceutiques seulement.

Plusieurs rythmes de suivi pharmaceutique pouvaient être adoptés selon le cadre du traitement :

- Pour les traitements adjuvants, les consultations pharmaceutiques s'effectuaient systématiquement à J0, puis tous les mois jusqu'à M12 ;
- Pour les traitements des mélanomes stade IV, hors essai clinique, des consultations pharmaceutiques ou entretiens pharmaceutiques, (selon le bras de randomisation des patients), s'effectuaient systématiquement à J0, puis J15, M1, M3, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement par TC ;
- Pour les traitements des mélanomes stade IV, administrés dans le cadre d'un essai clinique, les consultations pharmaceutiques s'effectuaient uniquement à J0.

Le suivi pharmaceutique se déclinait en plusieurs étapes :

1. Donner aux patients les précisions et informations concernant la thérapie orale à visée oncologique prescrite par le dermatologue,
2. Évaluer la connaissance du traitement et l'adhésion thérapeutique du patient,
3. Réaliser une conciliation médicamenteuse,
4. Réaliser une analyse pharmaco-thérapeutique afin de détecter les problèmes liés aux médicaments,
5. Établir un lien avec les différents prescripteurs (médecin traitant et spécialistes) et le pharmacien d'officine, à l'initiation mais aussi au décours du suivi.

Les différentes interventions pharmaceutiques (IP) effectuées étaient :

- Appels téléphoniques de suivi des patients et de leurs EI : redirection vers le professionnel adéquat le cas échéant (MT, service de dermatologie, urgences...),
- Remise et explication de fiches de prévention et de gestion des EI, dès la première consultation pharmaceutique (Annexe 3),
- Fax des fiches résumées des TC, des fiches de prévention et de gestion des EI, aux médecins traitants et officines référentes,
- Remise de dermo-cosmétiques à visée préventive de certains EI cutanés, (baumes émollients pour la prévention des syndromes main-pieds, dispositifs photoprotecteurs en prévention des photosensibilités...),
- Conseils sur la gestion médicamenteuse des EI, et aide à la décision de prise des traitements prescrits en « si besoin »,
- Collaboration médico-pharmaceutique, pour la révision des thérapeutiques en cas d'apparition des EI.

D. Stratégie d'analyse des données

L'exploitation statistique n'a été commencée qu'après vérification de la validité de la base de données (contrôles de cohérence). La base de données a alors été gelée. Les données consolidées ont ensuite été traitées par le statisticien. L'analyse des données a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS software version 17.0. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Une analyse de corrélation uni variée a été réalisée, avec détermination du coefficient de Pearson, afin d'étudier les corrélations entre : observance et âge, arrêt des TC pour toxicité et IM à risque de toxicité, arrêt des TC pour progression et IM à risque d'inefficacité.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Au total 178 patients ont été inclus dans notre étude de février 2015 à juin 2020. Les caractéristiques de notre population sont détaillées dans le **Tableau 1**.

	n	%
Genre		
Homme	89	50
Femme	89	50
Age (années)		
≤60	90	50
>60	88	50
IMC		
<18	4	2
18-24	87	49
25-29	50	28
30-35	28	16
>35	9	5
ECOG		
0	97	55
1	56	31
2	17	10
3	8	4
Comorbidités		
Oui	144	90
Non	34	10
Statut vital		
En vie	82	46
Décédés	96	54
Indication du traitement		
Traitement adjuvant	20	11
Traitement métastatique	158	89
Protocole thérapeutique		
Oui	53	30
Non	125	70
Nombres de lignes de TC antérieures		
1	141	79
2	31	18
3	6	3
Types de thérapies ciblées prescrites		
Dabrafenib/Trametinib	165	75
Vemurafenib/cobimetinib	45	20
Encorafenib/Binimetinib	11	5
Comédication		
Oui	129	72
Non	49	28

Tableau 1. Caractéristiques de la population de l'étude.

Les comorbidités des patients de l'étude sont énumérées dans le **Tableau 2**. Les comorbidités cardio-vasculaires étaient prédominantes (**Figure1**).

	n	%
Hypertension artérielle	52	15
Tabac	37	10
Dyslipidémie	29	9
Troubles du rythme	23	7
Artériopathies	21	6
Pathologies respiratoires	21	6
Troubles psychiatriques	19	5
Cancers/hémopathies	17	5
Diabète de type II	15	4
Pathologies infectieuses	14	4
Pathologies thyroïdiennes	13	4
Pathologies gastriques	12	3
Pathologies prostatiques	11	3
Pathologies auto-immunes	10	2
Maladies thromboemboliques veineuses	7	2
Glaucome	6	2
Valvulopathies	5	1
Insuffisance rénale chronique	4	1
Démence/Parkinson	4	1
Maladie cœliaque	1	0

Tableau 2. Répartition des comorbidités des patients de l'étude.

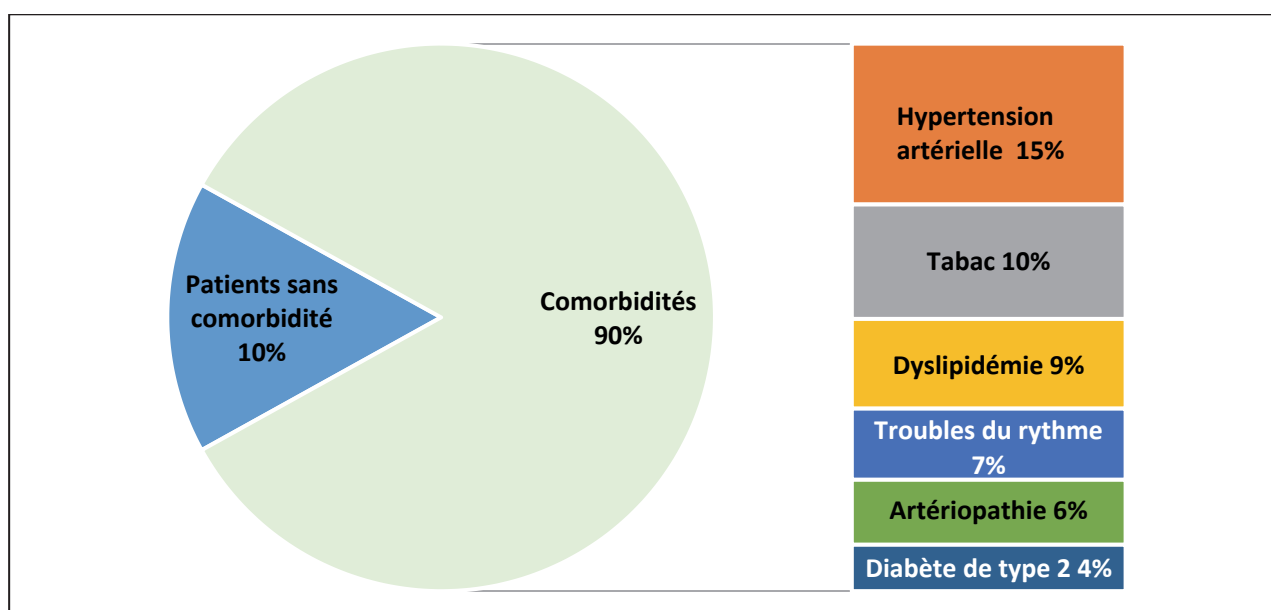


Figure 1. Principales comorbidités cardio-vasculaires.

Parmi les patients de l'étude, 53 (30%) étaient traités dans le cadre d'un essai thérapeutique. Concernant les TC prises par les patients, la durée médiane de traitement par TC était de 11 mois [min : 1 ; max : 96mois]. La médiane de survie sans progression des patients était de 2 ans [min :0 ; max : 38mois]. La TC était la première ligne thérapeutique pour 124 patients.

B. Caractéristiques de la consultation pharmaceutique

Durant le suivi, 1033 consultations ont été comptabilisées, soit une médiane de 4 consultations par patient [min : 1 ; max : 26]. Un plan de prise médicamenteux détaillé, avec les horaires correspondants, a été co-construit avec 38 patients (21 % des patients). La médiane de suivi était de 6 mois [min : 1 ; max: 59]. Le suivi était assuré par le même pharmacien dans seulement 26 % des cas.

1. **OBSERVANCE DES TRAITEMENTS**

Le score Morisky a été mesuré chez 107 patients (60 %). Parmi les patients ayant bénéficié d'un score Morisky, la médiane du score était de 1, ce qui correspond à une observance moyenne selon l'échelle utilisée.

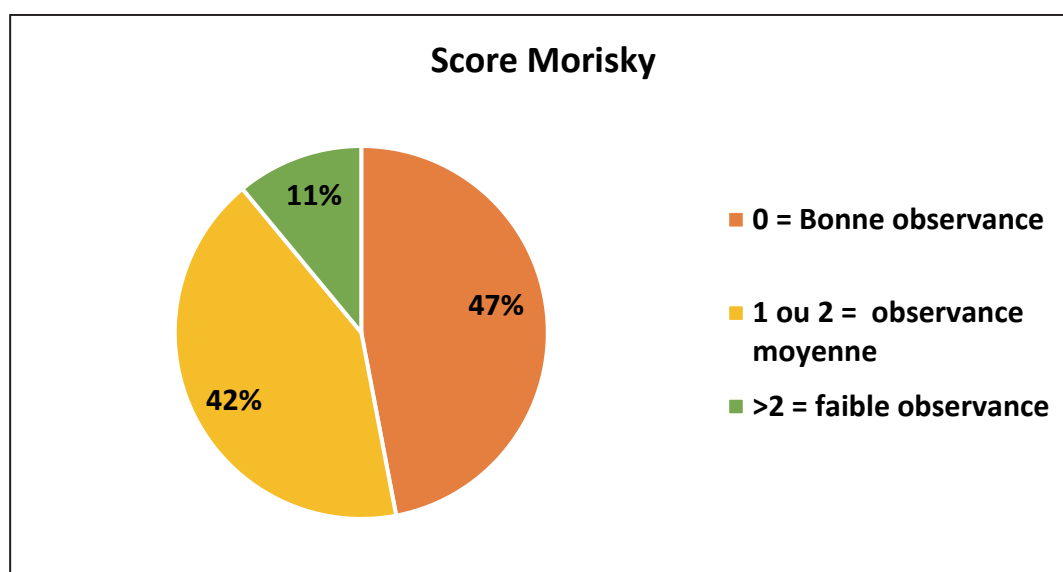


Figure 2. *Évaluation de l'observance selon le score Morisky.*

Le score Medication Possession Ratio (MPR) a été mesuré chez 81 patients (44%) :

- 90 % ont eu un score cohérent avec le score Morisky, en faveur d'une observance correcte,
- 10 % ont eu un score non cohérent, en faveur d'une observance médiocre.

Parallèlement, l'appréciation globale du pharmacien au cours des consultations de suivi a montré une observance satisfaisante du traitement chez 84 % des patients. *A contrario*, une mauvaise observance a été relevée chez 16 % des patients.

Une analyse a montré qu'il existait une corrélation, statistiquement significative, entre l'âge des patients de cette étude, et l'observance au traitement par TC évaluée par les pharmaciens : plus les patients sont âgés, et moins ils sont observants ($p=0,018$). Cependant il n'existe pas d'association statistiquement significative entre l'observance médicamenteuse, et d'autres facteurs comme le sexe ou la polymédication.

Un mauvais plan de prise a été détecté par le pharmacien chez 27 patients (15 %). Les médicaments les plus à risque de prise incorrecte étaient :

- La thérapie ciblée : 8 patients (5 %) ne prenaient pas la thérapie ciblée correctement, (intervalles de prises non respectés en cas de prise biquotidienne, et/ou prise sans être à jeun). Les patients concernés étaient traités par DT (n=6) et VC (n=2) ;
- Les IPP : 17 patients (10 %) ne prenaient pas les IPP 2 heures avant, ou 2 heures après la thérapie ciblée ;
- Les traitements personnels des patients en rapport avec **leurs comorbidités** : 1 patient pour le levothyrox, 1 patient pour les antidépresseurs.

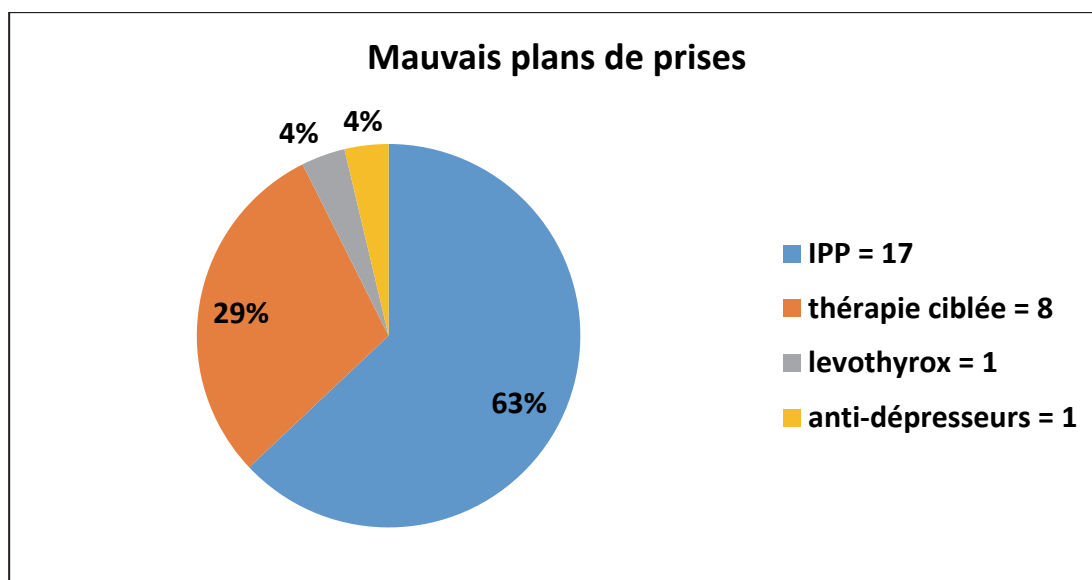


Figure 3. Répartition des médicaments à l'origine d'un mauvais plan de prise.

2. TOLERANCE DU TRAITEMENT

Des EI ont été détectés pour 153 patients (85%) et 822 effets indésirables ont été répertoriés, soit une médiane de 4 EI par patient [min:0 ; max:14].

EFFETS SECONDAIRES		N (% de patients concernés)
GENERAUX	Asthénie	98 (55)
	Fièvre	75 (42)
	Frissons	39 (22)
	Œdèmes	23 (13)
	Anorexie	21 (12)
	Dysgueusie	21 (12)
	Hypertension artérielle	14 (8)
	Hypo/hyperglycémie	5 (3)
DIGESTIFS	Nausées/Vomissements	57 (32)
	Diarrhées	53 (30)
	Constipation	28 (16)
	Douleurs abdominales	16 (9)
	Epigastralgies	5 (3)
CUTANES	Syndrome mains pieds	46 (26)
	Eruption cutanée	44 (25)
	Sécheresse cutanée	35 (20)
	Photosensibilités	24 (31)
	Sécheresse muqueuse	17 (10)
	Prurit	16 (10)
	Alopécie	12 (7)
	Aphtes	6 (3)
MUSCULO-SQUELETTIQUES	Myalgies/crampes	(26)
	Arthralgies	32 (18)
	Céphalées	26 (15)
	Paresthésies	7 (4)
	Cytopénies	8 (4)
	Hémorragies	4 (2)
OPHTALMOLOGIQUES	Uvéite	4 (2)

Tableau 3. Effets indésirables les plus fréquents répertoriés par les pharmaciens.

EFFETS SECONDAIRES		N (%)
CUTANES	Erythèmes noueux	3 (2)
	Réactions tatouages	2 (1)
	Vitiligo	1 (0,6)
OPHTALMOLOGIQUES	Occlusion veine centrale de la rétine	2 (1)
	Névrite optique rétro-bulbaire	(1)
	Chorio-rétinite	1 (1)
CARDIAQUES	Diminution fraction d'éjection	1 (1)
NEUROLOGIQUES	Dropped head syndrom	1 (1)
SEXUELS	Dysfonction éjaculation	1 (1)

Tableau 4. Effets indésirables rares répertoriés par les pharmaciens.

Le **Tableau 5** répertorie les différents types d'EI à l'origine d'une hospitalisation et/ou d'une réduction de dose et/ou d'un arrêt définitif du traitement pour chaque association de TC.

	DT	VC	EB
Type d'EI	n (% prescriptions concernées)	n(%)	n(%)
Fièvre	19 (11)	2 (4)	-
Hématologiques	10 (6)	-	-
Digestifs	7 (4)	8 (18)	1 (9)
Neuro-musculaires	5 (3)	1	-
Cutanés	4 (2)	9 (20)	-
Oculaires	4 (2)	1 (2)	1 (9)
Sarcoïdose	1 (1)	-	-
Pulmonaires	1 (1)	-	-
Relargage cytokinique	1 (1)	-	-
Cardiaques	1 (1)	1 (2)	1 (9)
Œdèmes	-	2 (4)	-
Arthralgies	-	3 (7)	-

Tableau 5. Effets indésirables à l'origine d'une hospitalisation et/ou réduction de dose et/ou arrêt de traitement

Sur 165 prescriptions de DT : les EI ont entraîné 9% d'hospitalisations, 21% de réductions de dose/arrêt temporaire de traitements et 16% d'arrêts définitifs de la TC. L'EI le plus fréquent était la fièvre (36% des cas).

Sur 45 prescriptions de VC : les EI ont entraîné 20% d'hospitalisations, 40% de réductions de dose/arrêt temporaires de traitements et 31% d'arrêts définitifs de la TC. L'EI le plus fréquent était la photosensibilisation (13% des cas).

Sur 11 prescriptions d'EB : Les EI ont entraîné 27% d'hospitalisations, 18% de réductions de dose et d'arrêts définitifs du traitement. Les EI étaient digestifs, cardiaques et oculaires.

3. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En plus de la thérapie ciblée, il existait une co-médication (au moins 1 médicament associé) chez 72 % des patients. La médiane de médicaments supplémentaires, pris en plus des thérapies ciblées, était de 4 [min : 0 ; max : 19].

Quatre-vingt-huit patients ont présenté des IM, soit 49% des patients de l'étude.

Le nombre total d'IM détectées par les pharmaciens était de 175, soit une médiane de 2 IM [min : 1 ; max : 9] par patient, dont 159 concernaient les thérapies ciblées (90% des IM).

Les IM étaient réparties équitablement entre les trois types de thérapies ciblées.

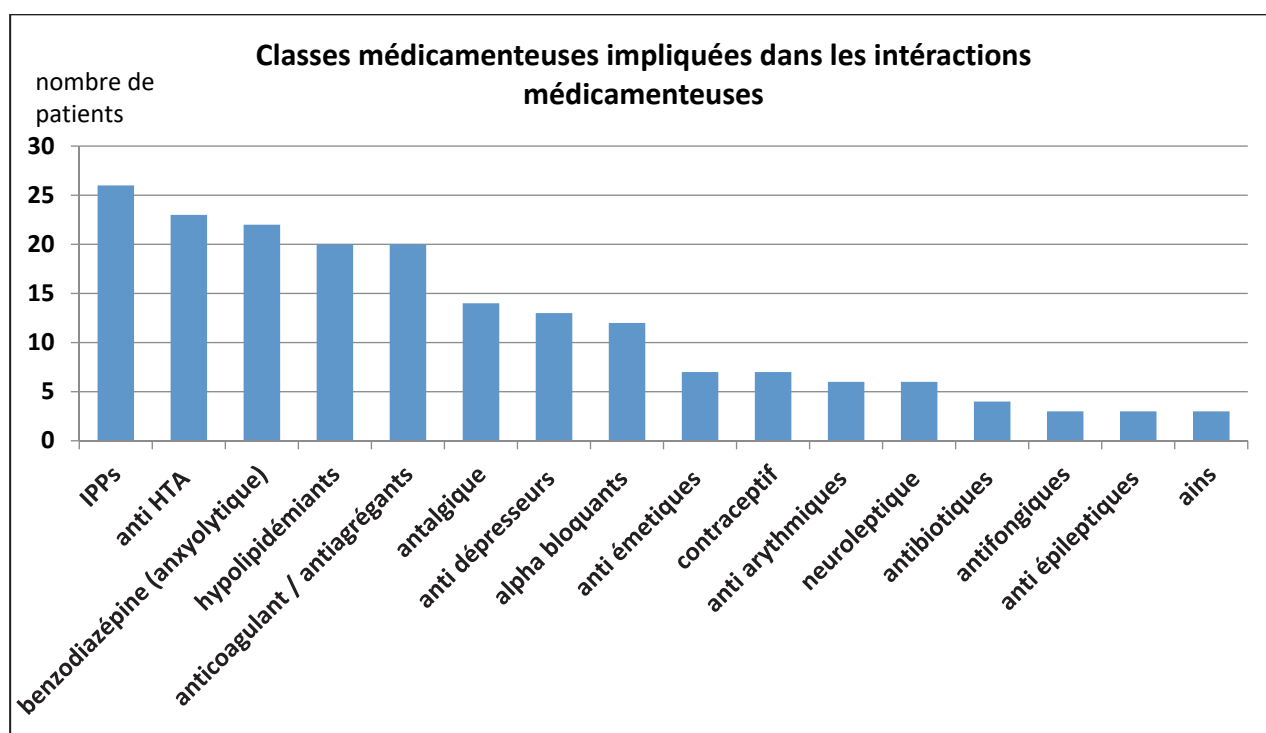


Figure 4. Classes médicamenteuses impliquées dans les interactions avec la thérapie ciblée.

Parmi ces médicaments, certains étaient à l'origine d'interactions :

- **Par malabsorption** : protecteurs gastriques uniquement (IPP principalement)
- **Pharmacodynamiques** : 11 interactions dont 8 avec les TC (**Tableau 6**)
- **Pharmacocinétiques** : avec deux types d'actions différentes sur les enzymes hépatiques de la famille des cytochromes P450 (**Tableau 7**)

Associations à l'origine de l'IM	Types d'ES rapportés, conséquences potentielles de l'IM
Celecoxib- dabrafenib	Neutropénie
Alfuzosine-trametinib	Crampes musculaires
Alprazolam-cobimetinib	Cytolyse hépatique
Loxapine- risperidone- piribédil	Tremblements
Aripiprazole- tramadol- venlafaxine	Ralentissement psychomoteur
Dabrafenib - sertraline	Insomnie
Zolpidem-métoclopramide-tramadol- ciprofloxacine-dabrafenib	Importante sédation
Ramipril-Dabrafenib	Toux sèche
Acide acétylsalicylique - prednisone	Saignements
Dabrafenib – oxycodone	Constipation
Dabrafenib – Lévétiracetam	Asthénie

Tableau 6. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques.

Type d'action sur le cytochrome CYP450	Classes thérapeutiques impliquées dans les IM de l'étude	Exemples de molécules retrouvées dans l'étude
Inhibiteurs enzymatiques	Anti-convulsivants Anti-fongiques Anti-arythmiques Antibiotiques Anti-émétiques	<i>Carbamazépine</i> <i>Fluconazole</i> <i>Ivabradine</i> <i>Metronidazole</i> , <i>Métoclopramide</i>
Inducteurs enzymatiques	Anti-dépresseurs Anticoagulants/antiplaquettaires Anti-hypertenseurs Hypolipidémiants Anxiolytiques/neuroleptiques Contraceptifs oraux Antalgiques Alpha-bloquants	<i>Amitriptiline</i> <i>Coumadine</i> , <i>Aspirine</i> <i>Amlodipine</i> <i>Atorvastatine</i> , <i>simvastatine</i> <i>Alprazolam</i> , <i>zopiclone</i> <i>Ethinylestradiol</i> <i>Tramadol</i> <i>Alfuzosine</i>

Tableau 7. Types d'interactions médicamenteuses agissant sur le cytochrome P450.

La gestion médico-pharmaceutique des interactions médicamenteuses a consisté en :

- ✓ **Une surveillance simple pour 122IM** avec à chaque nouvelle consultation :
 - La recherche d'apparition d'EI de la TC ou des autres traitements du patient,
 - La recherche d'inefficacité de la TC ou des autres traitements du patient (principalement les inhibiteurs calciques ou encore les contraceptifs),
 - La surveillance biologique (INR pour anticoagulant, CPK pour association dabrafenib et statines).
- ✓ **Un espacement des doses pour 30 IM** en rapport avec :
 - Les IPP,
 - Les protecteurs gastriques (Gaviscon[®], Maalox[®]),
 - Les bains de bouche au bicarbonate.
- ✓ **31 arrêts des médicaments interagissant avec la thérapie ciblée** dont 12 ont entraîné un switch thérapeutique. Parmi les médicaments arrêtés et non remplacés, on retrouve principalement :
 - Les anxiolytiques/psychotropes,
 - Les traitements de l'hypertrophie bénigne de prostate (alpha bloquants),
 - Les antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

✓ **3 modifications de posologie des traitements intéressant :**

- Les anticoagulants (augmentation AVK avec le dabrafenib),
- Les antipsychotiques,
- Les antidépresseurs.

4. INTERACTIONS AVEC DES SUPPLÉMENTATIONS

Cinquante patients (28%) ont déclaré prendre des suppléments après questionnement du pharmacien. Parmi celles-ci, certaines étaient à l'origine d'**interactions pharmacocinétiques**, avec deux types d'actions différentes sur les enzymes hépatiques de la famille des cytochromes P450 (**Tableau 8**) : 5 suppléments agissaient comme **inducteurs enzymatiques**, et 27 comme **inhibiteurs enzymatiques** ; le cannabis était à la fois inducteur et inhibiteur enzymatique (**Figure 5**).

Types d'actions sur le CYP450	32 suppléments au total dans notre étude
Inducteurs enzymatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool (n=13) - Millepertuis (n=2) - Cannabis (n=4) - Chardon marie (n=2) - Framboise (n=1)
Inhibiteurs enzymatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Ail (n=7) - Curcuma (n=6) - Gingembre (n=5) - Cannabis (n=4) - Pamplemousse (n=4) - Menthe (n=4) - Réglisse (n=3) - Poivre noir (n=3) - Romarin (n=2) - Resvératrol (n=1) - Cumin (n=1) - Muscade (n=1) - Thé vert (n=1) - Ginseng (n=1) - Ginko (n=1) - Lédon du Groenland (n=1) - Helichyrse (n=1) - Verveine (n=1) - Hibiscus (n=1) - Shitake (n=1) - Doluperine (n=1) - Huile de nigelle (n=1) - Harpagophyte (n=1) - Kiwi (n=1) - Agaricus (n=1) - Muscade (n=1) - Erydigest (n=1)

Tableau 8. Types d'interactions avec les suppléments agissant sur le cytochrome P450.

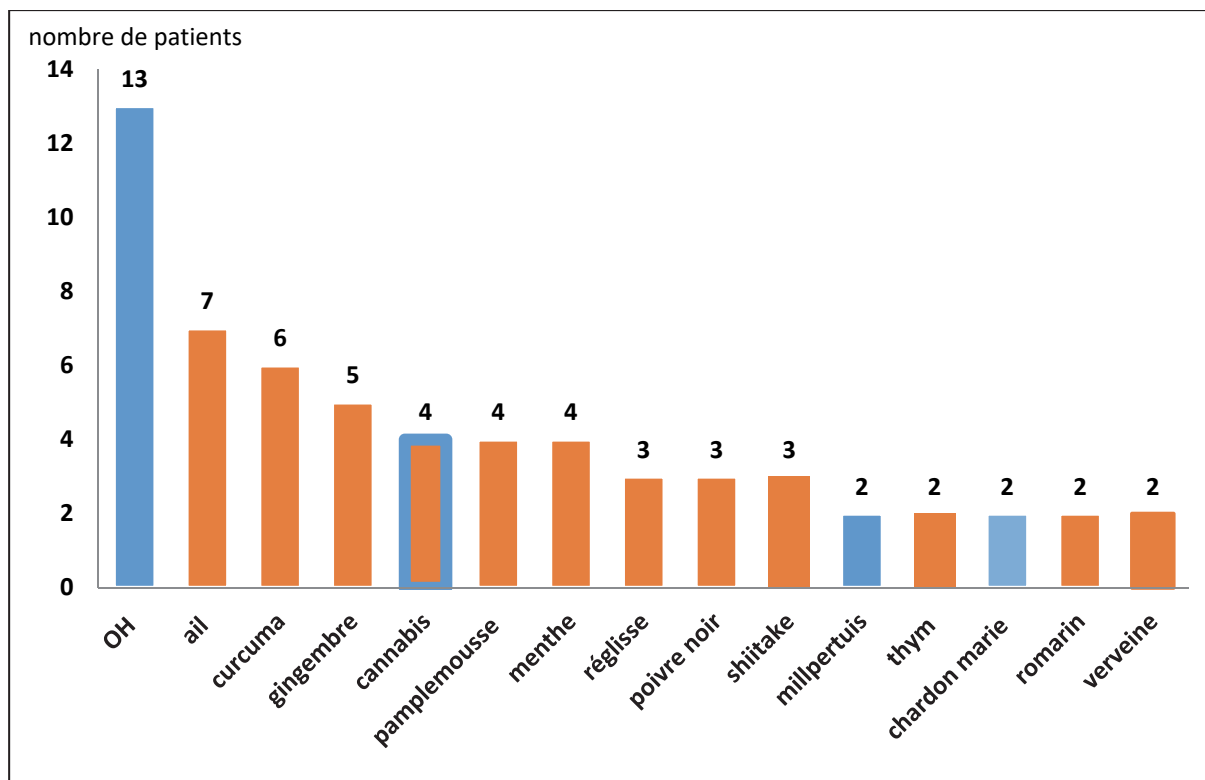


Figure 5. Principales suppléments impliqués dans les interactions avec la thérapie ciblée.

D'autres suppléments étaient à l'origine de **malabsorption** (argile uniquement) ou d'**interactions pharmacodynamiques** : 6 IM avec le dabrafenib (Tableau 9). Par exemple, deux des interactions médicamenteuses supplémentation/TC avaient été incriminées dans l'apparition de toxicités, et à l'origine d'événements biologiques :

1. Desmodium : perturbation du bilan hépatique, cédant après l'arrêt de la substance,
2. Chardon marie : thrombopénie, cédant après l'arrêt de la substance.

Associations à l'origine de l'IM	Types d'ES rapportés, conséquences potentielles de l'IM
Aubépine-dabrafenib	Effet anticoagulant, risque saignements
Desmodium – dabrafenib	Toxicité hépatique, risque de cytolyse
Huile essentielle gayktherie – dabrafenib	Effet anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, risque de saignements
Jus de cranberry – dabrafenib	
lavande – dabrafenib	
Passiflore – dabrafenib	
Chardon marie – dabrafenib	

Tableau 9. Types d'interactions pharmacodynamiques avec les suppléments.

Les actions menées par les pharmaciens devant le risque d'interaction d'une supplémentation avec la TC ont été les suivantes :

- Arrêt de la substance dans 29 cas,
- Conseils pour 17 cas,
- 2 dosages plasmatiques*,
- 2 cas avec surveillance simple.

*Concernant les deux patients avec supplémentation ayant nécessité un dosage plasmatique :

- Une interaction concernait l'association chardon-marie +DT : le dosage avait été demandé devant l'apparition de vomissements → le taux plasmatique était finalement normal, et une méningite carcinomateuse avait été diagnostiquée par la suite, expliquant les vomissements.
- Une interaction concernait l'association feuilles de framboisier/pamplemousse +DT : le dosage avait été demandé devant des neutropénies à répétition → le taux plasmatique de dabrafenib et trametinib était finalement en dessous du seuil de concentration résiduelle attendu.

C. Corrélation entre interactions et toxicité/progression

Parmi les 220 prescriptions de TC étudiées dans notre étude :

- 22% (n=48) étaient toujours en cours en juin 2020,
- 26% (n=58) ont été stoppées pour cause de toxicité,
- 52% (n=114) ont été stoppées pour cause de progression du mélanome.

1. ARRET DES TC POUR TOXICITE

Des interactions pouvant augmenter la toxicité des TC (inhibitions enzymatiques et interactions pharmacodynamiques) ont été retrouvées dans 34/220 prescriptions (15%) : parmi ces 34 interactions, 12 interactions appartenaient au groupe des TC arrêtées pour cause de toxicité. Dans ce dernier groupe, une corrélation significative (coeff Spearman=0,50, $p<0,001$) a été retrouvée, entre la présence de ce type d'interactions, et l'arrêt des TC pour toxicité.

Lors des 58 arrêts de la TC pour toxicité, des co-médications/supplémentations ont été retrouvées dans 23 prescriptions (40% des arrêts). Ces prescriptions avec co-médications/supplémentations ont été à l'origine de 12 interactions (52%) :

- 2 interactions (17%) étaient liées à des médicaments,
- 10 interactions (83%) étaient liées à des plantes ou aliments.

Parmi ces 12 interactions, 10 (83%) étaient liées à une inhibition du métabolisme des TC, impliquant le **potentiel toxique des plantes et aliments**.

2. ARRET DES TC POUR PROGRESSION

Des interactions pouvant réduire l'efficacité des TC (induction enzymatique et réduction d'absorption) ont été retrouvées dans 54/220 prescriptions (25%) : parmi ces 54 interactions, 29 interactions appartenaient au groupe des TC arrêtées pour progression. Dans ce dernier groupe, une corrélation significative (coeff Spearman=0,21, $p=0,015$) a été retrouvée, entre la présence de ce type d'interactions, et l'arrêt des TC pour progression.

Lors des 114 arrêts de TC pour progression, des co-médications/supplémentations ont été retrouvées dans 63 prescriptions, (60% des arrêts). Ces prescriptions avec co-médications/supplémentations ont été à l'origine de 29 interactions (46%) :

- 15 interactions (52%) étaient liées à des médicaments ;
- 12 interactions (41%) étaient liées à des plantes ou aliments ;
- 2 interactions (7%) étaient liées aux médicaments ET aux plantes/aliments.

Parmi les 29 interactions, 17 (59%) étaient liées à un défaut d'absorption de la TC, provenant **d'associations problématiques avec des protecteurs gastriques.**

IV. DISCUSSION

Nos résultats permettent d'évaluer l'apport de la consultation pharmaceutique chez les patients atteints de mélanome, sur la détection des EI et des IM, et leur prise en charge.

A. Discussion des résultats sur l'observance

Du fait de la gravité des cancers, les patients sont *a priori* considérés par les médecins comme adhérents au traitement (10). Dans notre étude, l'observance est bonne pour seulement la moitié des patients (score Morisky = 0), comme rapporté par l'OMS en 2003 (50%) lors du traitement de maladies chroniques graves (11). Plusieurs études, évaluant l'observance de patients atteints d'un cancer (11)(12)(13), ont montré que l'âge élevé, le sexe masculin, et l'accumulation des traitements sont autant de risques de défaut d'observance. Cependant, dans notre étude, seul l'âge présente un facteur de risque significatif de mauvaise observance, en raison d'un manque de puissance des tests réalisés (effectifs trop faibles des patients de notre analyse).

Dans notre étude, l'observance a été évaluée grâce à 3 paramètres : un score subjectif (Morisky) qui apporte une dimension cognitive et comportementale de l'adhésion du patient au traitement; un score objectif d'observance (MPR) ; et enfin l'évaluation globale par le pharmacien intégrant les scores suscités, les plans de prises, et le ressenti sur l'observance du patient. Celui-ci met en évidence un plus fort taux d'inobservance (16% *versus* 11% pour le Morisky et 10% pour le MPR) grâce une analyse plus fine et plus complète par rapport à des scores standardisés plus restrictifs.

Ces résultats sont en adéquation avec ceux de l'étude menée par Simons *et al.*, qui a montré un meilleur taux d'observance médicamenteuse chez les patients traités par capécitabine, lorsqu'ils recevaient une information écrite et orale sur leur traitement par un pharmacien (83% *versus* 48%), avec un allongement significatif de la durée du traitement comparativement au groupe témoin (14).

Le faible niveau d'observance des traitements anticancéreux, pourtant nécessaires à la survie, démontre la nécessité d'un meilleur suivi des patients traités par voie orale dans les centres hospitaliers, et l'intérêt des consultations pharmaceutiques pour s'assurer de la bonne observance du patient.

B. Discussion des résultats sur la tolérance

Les EI rapportés par les pharmaciens durant l'étude ont été nombreux et source d'hospitalisations, de réductions de dose ou d'interruption définitive de la TC.

Dans une étude menée par Robert C. *et al* (15) sur 699 patients, 33% des EI conduisaient à une réduction de dose de DT contre 21% dans notre étude. Ces meilleurs résultats pourraient résulter d'une meilleure gestion des EI par les pharmaciens, en plus des médecins, lors des consultations de suivi, et ce, dès les grades de sévérité les plus faibles.

Nous avons observé des effets indésirables inattendus sous dabrafenib/trametinib. Une dysfonction éjaculatoire transitoire pourrait être imputable au dabrafenib. Lors des essais pré-cliniques, il est rapporté comme pouvant altérer la spermatogénèse de manière irréversible et les organes reproducteurs masculins chez l'animal (16). Un syndrome neuro-musculaire rare à type de « dropped-head syndrome » réversible à l'arrêt du traitement, pourrait résulter d'une myopathie iatrogène sous anti-MEK, comme rapporté dans un case report (17).

Concernant la toxicité cutanée du vemurafenib, les EI ont entraîné 31% d'arrêt définitif du traitement chez nos patients, contre 14% dans l'étude menée par Robert C. *et al* (15). Cette différence peut s'expliquer par la photosensibilité accrue du vemurafenib, qui pose davantage de difficultés de gestion et d'accompagnement dans la région ensoleillée du Sud-Est de la France, comparée à la population générale.

Le faible échantillon de patients traités par encorafenib/cobimetinib, (commercialisation plus tardive, en 2019), rend délicate l'interprétation de nos résultats sur leurs effets indésirables.

C. Discussion des résultats sur les interactions médicamenteuses/supplémentations

Il s'agit de la première étude s'intéressant spécifiquement aux IM des TC du mélanome, mettant en évidence que 49% de nos patients présentaient des IM, dont 90% imputables aux TC. Une étude de Van Leeuwen *et al.* (18) a révélé que 46% des patients présentaient des IM avec leurs anticancéreux oraux, dont 16% étaient majeures, pouvant être responsables d'EI. Dans notre étude, les IM ont été corrélées à l'inefficacité (progression tumorale) et à la toxicité des TC, ce qui pourrait entraîner un arrêt injustifié de la TC. Le dosage plasmatique des TC ne permet pas de monitorer l'impact de ces IM en l'absence de valeurs cibles établies dans la littérature, et du fait de leur réalisation fastidieuse en pratique clinique, (peu de laboratoires ayant validé des méthodes de dosage, long délai de rendu des résultats)(19).

Les médicaments les plus fréquemment incriminés dans les IM avec les chimiothérapies conventionnelles sont les antiémétiques, les antidépresseurs, les anticoagulants et les antihypertenseurs (20). Les antiémétiques étaient peu incriminés dans notre cohorte de patients sous TC, car ces dernières sont peu émétisantes, contrairement aux autres chimiothérapies. Ces résultats sont concordants avec notre étude où les traitements des comorbidités tels que les antidépresseurs/anxiolytiques, les antihypertenseurs, les anticoagulants et les hypolipidémiants ont engendré de nombreuses IM. Ces IM sont expliquées par le rôle de substrat et d'inducteur enzymatique des TC avec le CYP450 (21). Elles étaient fréquentes dans notre population de patients dans laquelle 44% souffraient de maladies cardiovasculaires. La fréquence des IM dans notre population souligne le rôle primordial des pharmaciens, à la fois dans la détection des IM, mais surtout dans leur gestion. En effet, 31 IM ont nécessité l'arrêt définitif du traitement, et 12 ont entraîné un switch thérapeutique. L'enquête menée par les pharmaciens a donc abouti à une action médicale, soulignant l'intérêt d'une approche multidisciplinaire associant oncologue et pharmacien, afin d'optimiser le traitement anticancéreux des patients.

Le rôle prépondérant des IPP dans les IM de notre étude, non retrouvé dans les travaux précédemment cités qui étudient les chimiothérapies intraveineuses, peut s'expliquer par la pharmacocinétique différente des TC qui sont des chimiothérapies par voie orale. Les IPP inhibent la sécrétion d'acide gastrique, empêchant l'absorption correcte des TC orales. Des travaux de recherche réalisés en 2014, et étudiant les IM possibles des chimiothérapies orales, ont montré que la co-prescription d'antiacides diminuait le taux d'absorption de 9 chimiothérapies orales différentes, incluant le dabrafenib (22). La modification d'absorption des TC, à marge thérapeutique étroite, peut avoir des conséquences importantes sur l'efficacité du traitement. Raison pour laquelle ont été délivrés aux patients des plans de prise adaptés, afin de limiter l'impact négatif des antiacides (**Annexe 4**).

Aucune étude antérieure ne s'est intéressée aux risques d'interactions des TC avec les suppléments. Plusieurs études ont pourtant déjà souligné l'utilisation grandissante des CAM (Complementary and Alternative Medication) chez les patients atteints de cancer (23), avec des prévalences allant de 26% à 36% selon les études (24) similaires à nos résultats (28%). Cependant, 76 % des patients n'informent pas l'oncologue de l'utilisation des CAM (25). Moins de la moitié des oncologues discute de l'usage des plantes avec leur patient, déclarant ne pas avoir suffisamment de connaissances en phytothérapie et craignant le risque de toxicité (26).

Parmi les plantes ou aliments les plus utilisés par les patients cancéreux, on retrouve le plus fréquemment le curcuma, le gingembre (27) et l'ail (22). Notre population est majoritairement

originaire du Sud-est de la France où l'ail est un aliment très fréquemment utilisé, expliquant probablement sa première place dans notre étude. L'ail et le gingembre sont de puissants inhibiteurs du cytochrome P450, réduisant donc le métabolisme des TC, et pouvant générer des toxicités.

Malgré la fréquence d'utilisation des CAM chez les patients cancéreux et leur fort risque d'IM, il n'existe pas à ce jour de pharmacovigilance des plantes. Il existe peu de littérature concernant leur impact sur les traitements anticancéreux. Par principe de précaution, les pharmaciens recommandent le plus souvent de stopper les CAM incriminées (29 arrêts de supplémentations dans notre étude), notamment en cas d'apparition d'une toxicité (20). La consultation pharmaceutique apporte donc une plus-value sur la sécurisation de l'usage des supplémentations associées aux TC.

Plantes et alimentation mises à part, l'alcool occupe dans notre étude la première place des supplémentations à risque d'IM avec les TC. Il peut réduire la concentration sanguine des médicaments en modifiant leur absorption et leur métabolisme (induction enzymatique) (28)(29).

Les TC, à métabolisme hépatique strict, sont soumises au rôle inducteur enzymatique de l'alcool, avec un risque de diminution de leur concentration et donc de leur efficacité. Une surveillance particulière de la consommation en alcool est indispensable chez les patients traités par TC.

D. Limites et points forts de l'étude

Notre étude est descriptive, non contrôlée, souffre de biais dus à sa méthodologie. L'absence de bras contrôle (sans consultation pharmaceutique) pourrait surestimer l'observance de nos malades (consultations itératives dédiées pour tous nos patients). Le recueil rétrospectif de la prise médicamenteuse et des EI peut limiter leur décompte (biais de mémorisation du patient). A l'inverse, les EI retrouvés lors de la consultation peuvent être attribués à tort à la TC (imputabilité intrinsèque/extrinsèque) (29).

Les biais de confusions n'ont pas été pris en compte dans notre étude de corrélation entre progression, toxicité des TC, et interactions médicamenteuses. Une analyse multi variée prenant en compte les facteurs confondants potentiels (agressivité du mélanome, stade du mélanome au moment de l'introduction de la TC, nombre de lignes thérapeutiques antérieures...) pourrait enrichir cette analyse.

Malgré ces limites, cette étude est la première à évaluer l'apport de l'expertise pharmaceutique dans une large cohorte de 178 patients atteints de mélanome traités par thérapie ciblée. Des articles similaires ont énoncé les rôles supposés du « pharmacien oncologue » dans le suivi des patients traités par thérapie ciblée, particulièrement dans le mélanome (20), mais n'ont pas étudié les actions menées par le pharmacien de façon quantitative et qualitative dans la prise en charge des patients.

Ces consultations dédiées ont permis le dépistage de l'inobservance, d'EI potentiellement méconnus, et d'IM notamment liées à des supplémentations sous-estimées par les cliniciens. Au-delà de l'apport descriptif pur de cette étude, des contre-mesures immédiates individualisées et longitudinales ont été mises en place par les pharmaciens : plan de délivrance, recommandations pharmaceutiques (arrêt des supplémentations, diminution de dose, arrêt des TC en accord avec les praticiens), sensibilisation des cliniciens aux IM.

V. CONCLUSION

Les révolutions thérapeutiques dans le mélanome au cours des dernières années ont considérablement modifié la prise en charge des patients dans les centres de dermatologie en France. Devant l'émergence du nombre de prescriptions d'anticancéreux oraux, le plan cancer 2014-2019 a réorganisé l'offre de soins en multipliant le nombre d'intervenants (médecins, pharmaciens, infirmiers) afin d'optimiser l'efficacité des traitements et de répondre aux besoins multiples des patients.

Les bilans de médication réalisés par le pharmacien permettent de mettre en lumière des problématiques d'observance médicamenteuse, d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. Notre étude permet de sensibiliser les dermatologues à la nécessité d'une surveillance étroite pharmaceutique lors de la prescription d'anticancéreux oraux et d'une vérification systématique du risque d'IM avant toute nouvelle prescription chez les patients traités par TC. Le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, est un accompagnant primordial : il est une écoute supplémentaire pour le patient, et un gain de temps sur les consultations des médecins. La collaboration étroite médecin/pharmacien permet, en optimisant le traitement, de réduire les interactions médicamenteuses et les risques de toxicité et d'inefficacité des TC.

Le service de dermatologie de l'hôpital de La Timone fait partie des rares centres hospitaliers en France bénéficiant d'une expertise pharmaceutique systématique, à chaque prescription de thérapie ciblée, et tout au long du suivi des patients. Une étude complémentaire randomisée et contrôlée est en cours, afin d'évaluer l'impact d'un suivi pharmaceutique du patient sur le taux d'évènements indésirables graves.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2507-16.
2. Rahman A. Vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e535.
3. 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*. 13 nov 2014;371(20):1867-76.
4. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1 août 2015;386(9992):444-51.
5. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-15.
6. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):701-10.
7. Institut National du Cancer. (page consultée le 29/09/2020). Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous partout en France. 2015 févr, [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer2014-2019>.
8. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. sept 2004;38(9):1363-8.
9. Davis E, Marra C, Gamble J-M, Farrell J, Lockyer J, FitzGerald JM, et al. Effectiveness of a pharmacist-driven intervention in COPD (EPIC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 13 2016;17(1):502.
10. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 1 mai 2002;94(9):652-61.
11. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. févr 2009;59(1):56-66.

12. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2011;126(2):529-37.
13. Ruddy KJ, Pitcher BN, Archer LE, Cohen HJ, Winer EP, Hudis CA, et al. Persistence, adherence, and toxicity with oral CMF in older women with early-stage breast cancer (Adherence Companion Study 60104 for CALGB 49907). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* déc 2012;23(12):3075-81.
14. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* juill 2011;19(7):1009-18.
15. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 1 janv 2015;372(1):30-9.
16. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit : Tafinlar. DOI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 21/10/2020).
17. Kleemann J, Hrgovic I, Hempel K, Kaufmann R, Meissner M. Dropped-head syndrome in a patient under treatment with the MEK inhibitor trametinib for NRAS-mutated metastatic melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(2):195-6.
18. 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.* 19 mars 2013;108(5):1071-8.
19. Kramkimel N, Thomas-Schoemann A, Sakji L, Golmard J, Noe G, Regnier-Rosencher E, et al. Vemurafenib pharmacokinetics and its correlation with efficacy and safety in outpatients with advanced BRAF-mutated melanoma. *Target Oncol.* févr 2016;11(1):59-69.
20. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm.* déc 2014;36(6):1251-9.
21. Gazzé G. Combination therapy for metastatic melanoma: a pharmacist's role, drug interactions & complementary alternative therapies. *Melanoma Manag.* juin 2018;5(2): MMT07.
22. Segal EM, Flood MR, Mancini RS, Whiteman RT, Friedt GA, Kramer AR, et al. Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature. *J Oncol Pract.* juill 2014;10(4):e255-268.
23. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *The Oncologist.* 2010;15(5):507-22.

24. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, Dekosky ST, Furberg C, et al. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the ginkgo evaluation of memory study. *J Am Geriatr Soc*. nov 2006;54(11):1725-35.
25. Tuna S, Dizdar O, Calis M. The prevalence of usage of herbal medicines among cancer patients. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. déc 2013;18(4):1048-51.
26. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2014;32(36):4095-101.
27. Buckner CA, Lafrenie RM, Dénommée JA, Caswell JM, Want DA. Complementary and alternative medicine use in patients before and after a cancer diagnosis. *Curr Oncol Tor Ont*. 2018;25(4):e275-81.
28. Lieber CS. Alcohol and the liver: metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. *Mt Sinai J Med N Y*. janv 2000;67(1):84-94.
29. Meskar A, Plee-Gautier E, Amet Y, Berthou F, Lucas D. [Alcohol-xenobiotic interactions. Role of cytochrome P450 2E1]. *Pathol Biol (Paris)*. nov 2001;49(9):696-702.
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. août 1981;30(2):239-45.

Annexe 1. Scores d'observances Morisky et MPR

EVALUATION DE L'OBSERVANCE		
• MORISKY 8-ITEMS		
1. Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
2. Parfois on ne prend pas ses médicaments pour d'autres raisons que l'oubli. Pensez aux 2 semaines précédentes, y a-t-il des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
3. Avez-vous déjà arrêté de prendre vos médicaments sans le signaler à votre médecin parce que vous sentiez votre état empirer quand vous les preniez ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	
4. Lorsque vous sortez ou voyagez, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
5. Avez-vous pris tous vos médicaments hier ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
6. Quand vos symptômes sont bien contrôlés, arrêtez-vous parfois votre traitement ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
7. Prendre des médicaments chaque jour est un réel inconvénient pour certaines personnes. En avez-vous assez de devoir suivre un plan de traitement ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
8. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre vos médicaments ?		
Jamais/Rarement (A) <input type="checkbox"/>	Fréquemment (D) <input type="checkbox"/>	Parfois (C) <input type="checkbox"/>
De temps à autre (B) <input type="checkbox"/>	Tout le temps (E) <input type="checkbox"/>	
Score : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
<p>Oui = 1, Non = 0, question 5 : Oui = 0, Non = 1, question 8 : A = 0 ; B, C, D, E = 1</p> <p>Score final > 2 : faible observance</p> <p>Score final = 1 ou 2 : observance moyenne</p> <p>Score final = 0 : bonne observance</p>		

1. Le score Morisky est un score validé visant à évaluer de manière subjective l'adhésion thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques ; score de 1 à 8 comportant 8 questions fermées (>2 : faible observance, =1 ou 2 : observance moyenne, =0 bonne observance)

• MEDICATION POSSESSION RATION (MPR)

	Date de la dernière délivrance à l'officine	Nombre d'unités de traitement délivrées
Mois 1	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mois 2	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mois 3	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mois 4	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mois 5	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mois 6	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Le score Medication Possession Ration (MPR) est un score validé visant à évaluer de manière objective l'adhésion thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques ; il correspond au rapport du nombre d'unités de traitement délivrées au patient sur un temps donné (généralement 1 an), sur le nombre d'unités de traitement prescrites sur cette même période (> 0,8 = patient observant ; < 0,8 = patient non observant).

Annexe 2. Dossier vierge consultation du pharmacien

INFORMATIONS PATIENT

PATIENT	
NOM	
PRENOM	
DATE DE NAISSANCE	
SEXE	HOMME <input type="checkbox"/> FEMME <input type="checkbox"/>
TELEPHONE	
ADRESSE	
POIDS (KG)	

PROFESSIONNELS DE SANTE	
	NOM/PRENOM COORDONNEES
ONCOLOGUE	
MEDECIN TRAITANT	
OFFICINE REFERENTE	
PRESTATAIRE DE SERVICE	
INFIRMIER	

ETAT PHYSIOPATHOLOGIQUE	
DIAGNOSTIC PRINCIPAL	
THERAPIE ORALE	
COMORBIDITES	
ATCD MEDICAUX/CHIRURGICAUX	
ALLERGIES	NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser :

SITUATION FAMILIALE	Choisissez un élément.
LOGEMENT	Choisissez un élément.
ZONE DE VIE	Choisissez un élément.
SITUATION PROFESSIONNELLE	
AUTRES ACTIVITES	
CENTRES D'INTERET	
ADDICTIONS	ALCOOL <input type="checkbox"/> TABAC <input type="checkbox"/> SOUHAIT DE SEVRAGE <input type="checkbox"/>

GERE SES RDV A L'HOPITAL	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
EST CAPABLE D'ALLER CHERCHER SES MEDICAMENTS A LA PHARMACIE/FAIRE LA PUVA A L'HOPITAL	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

BILAN BIOLOGIQUE			
Hb (g/dL)		ASAT (UI/L)	
GR (T/L)		ALAT (UI/L)	
GB (G/L)		GGT (UI/L)	
PNN (G/L)		PAL (UI/L)	
Plaquettes (G/L)		Créatinine (μM)	
CPK (UI/L)		Potassium (mM)	
CRP (mg/L)		Magnésium (mM)	
Glucose (mM)		Sodium (mM)	

BILAN MEDICAMENTEUX OPTIMISE

MEDICAMENT	DOSAGE	DATE DEBUT	INDICATION	MATIN	MIDI	SOIR	COUCHE R	REMARQUE
AUTOMEDICATION (phytothérapie, homéopathie, aromathérapie, allopathie...)								
RECOURS A DES MEDECINES ALTERNATIVES : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser :								

EVALUATION DE LA TOLERANCE

Depuis le dernier entretien, le patient a-t-il présenté des effets indésirables (critères *NCI*)? Oui ☐ Non ☐

Evaluation de la douleur : Choisissez un élément./10

N°	Effet indésirable	Date	Grade	Conduite du patient	Action menée
		Début Cliquez ici pour entrer une date. Fin Cliquez ici pour entrer une date.			
		Début Cliquez ici pour entrer une date. Fin Cliquez ici pour entrer une date.			
		Début Cliquez ici pour entrer une date. Fin Cliquez ici pour entrer une date.			

ANALYSE PHARMACEUTIQUE

EVALUATION DES ACQUIS DU PATIENT

ACQUIS (A) PARTIELLEMENT ACQUIS (PA) NON ACQUIS (NA)

QUESTIONS	EVALUATION	REPONSE PATIENT	COMMENTAIRE SOIGNANT
Le patient connaît-il sa TO et son plan de prise ?			
Le patient sait-il à quoi sert sa TO ?			
Le patient sait-il que son traitement anticancéreux peut comporter plusieurs lignes ?			
Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli de prise ?			
Le patient connaît-il les effets indésirables de sa TO ?			
Le patient sait-il comment gérer l'apparition de ces effets indésirables ?			
Le patient connaît-il les thérapeutiques contre-indiquées avec sa TO ?			
Le patient connaît-il les aliments déconseillés avec sa TO ?			

	RESSOURCES POUR LE PATIENT	DIFFICULTES POUR LE PATIENT
Comportements de soins		
Connaissances théoriques		
Connaissances pratiques		
Perceptions de la maladie et du traitement, soutien social		
Croyances/Représentations		
Effets indésirables		

EVALUATION DE L'OBSERVANCE

- MORISKY 8-ITEMS**

- Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ?
Oui ☐ Non ☐
- Parfois on ne prend pas ses médicaments pour d'autres raisons que l'oubli. Pensez aux 2 semaines précédentes, y a-t-il des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments ?
Oui ☐ Non ☐
- Avez-vous déjà arrêté de prendre vos médicaments sans le signaler à votre médecin parce que vous sentiez votre état empirer quand vous les preniez ?
Oui ☐ Non ☐
- Lorsque vous sortez ou voyagez, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?
Oui ☐ Non ☐
- Avez-vous pris tous vos médicaments hier ?
Oui ☐ Non ☐
- Quand vos symptômes sont bien contrôlés, arrêtez-vous parfois votre traitement ?
Oui ☐ Non ☐
- Prendre des médicaments chaque jour est un réel inconvénient pour certaines personnes. En avez-vous assez de devoir suivre un plan de traitement ?
Oui ☐ Non ☐
- À quelle fréquence avez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre vos médicaments ?
Jamais/Rarement (A) ☐ Fréquemment (D) ☐ Parfois (C) ☐
De temps à autre (B) ☐ Tout le temps (E) ☐
Score : | _ | _ |

Oui = 1, Non = 0, question 5 : Oui = 0, Non = 1, question 8 : A = 0 ; B, C, D, E = 1

Score final > 2 : faible observance

Score final = 1 ou 2 : observance moyenne

Score final = 0 : bonne observance

- Au cours de la semaine précédente, combien de jours n’avez-vous pas eu votre traitement :

Aucun, j’ai eu mon traitement tous les jours ☐

5 à 9 fois ☐

1 seule fois ☐

10 à 14 fois ☐

2 à 4 fois ☐

Plus de 14 fois ☐

- Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours n’avez-vous pas eu votre traitement :

Aucun, j’ai eu mon traitement tous les jours ☐

5 à 9 fois ☐

1 seule fois ☐

10 à 14 fois ☐

2 à 4 fois ☐

Plus de 14 fois ☐

- Nombre de prises décalées par rapport à l’horaire habituel :

- Dans le cadre du RCP 0
- En dehors du cadre du RCP 0

• **MEDICATION POSSESSION RATIO (MPR)**

	Date de la dernière délivrance à l’officine	Nombre d’unités de traitement délivrées
Mois 0	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 1	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 2	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 3	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 4	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 5	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 6	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 7	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 8	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 9	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 10	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 11	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 12	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _

- Vous suivez scrupuleusement les prescriptions médicales :

- Le traitement est-il efficace

Jamais			Toujours		
1	2	3	4	5	6

OUI			NON		
1	2	3	4	5	6

Le patient a-t-il des questions ?	Réponses apportées	À compléter la prochaine séance

SYNTHESE DE LA CONSULTATION PHARMACEUTIQUE






<i>Problèmes identifiés</i>	<i>Médicaments concernés</i>
<i>Non-conformités aux référentiels</i>	
<i>Contre-indication</i>	
<i>Indication non traitée</i>	
<i>Posologie inadéquate</i>	
<i>Médicament non indiqué</i>	
<i>Interactions médicamenteuses</i>	
<i>Traitement non reçu</i>	
<i>Toxicité médicamenteuse</i>	

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE		
	ACTION MENEES	CONSEQUENCE
PATIENT ONCOLOGUE		
MEDECIN TRAITANT MEDECIN SPECIALISTE (préciser :)		
OFFICINE REFERENTE PRESTATAIRE DE SERVICE INFIRMIER		

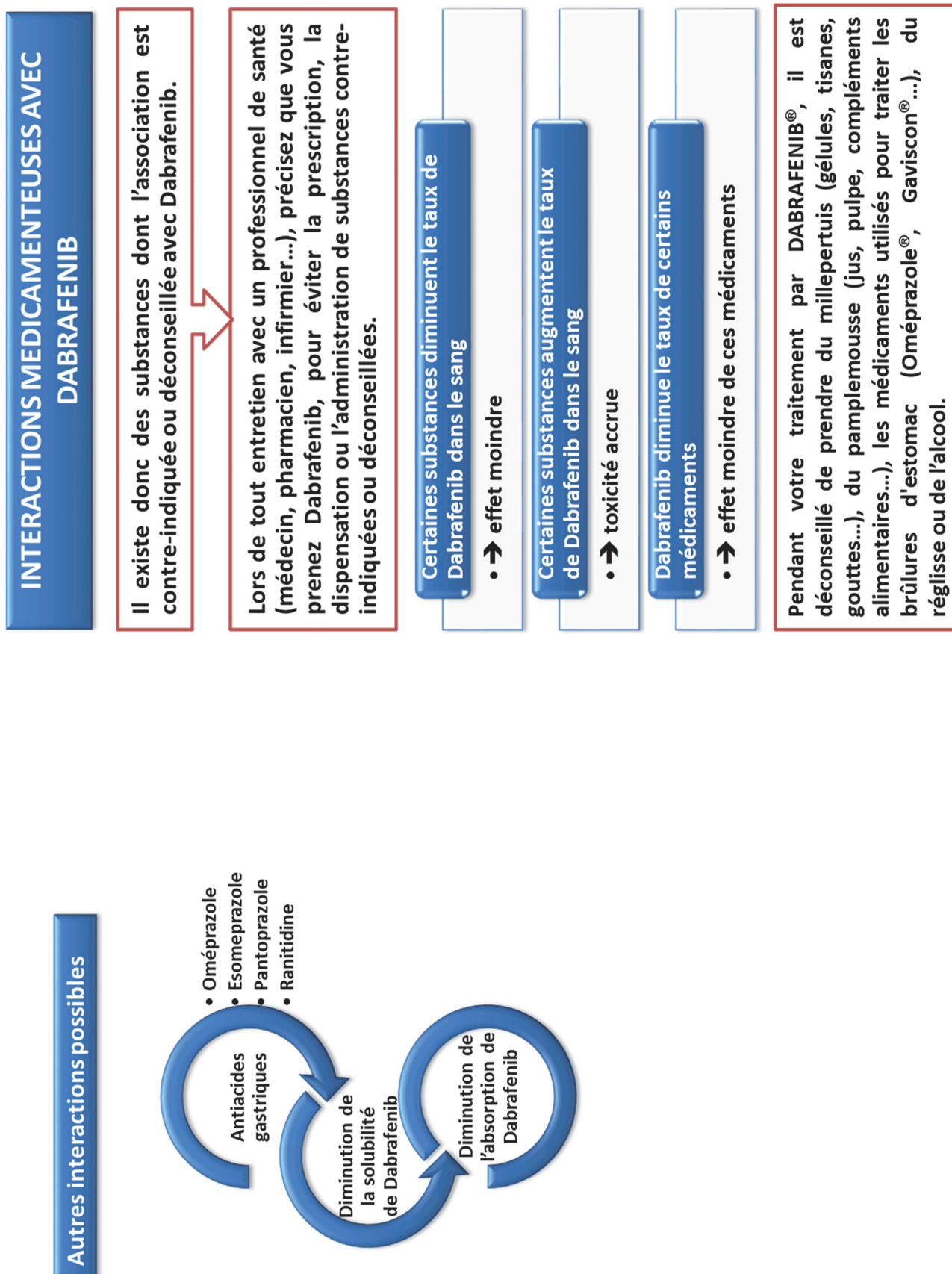
Annexe 3. Exemple de fiche de gestion des EI pour le dabrafenib

Effets indésirables	A conseiller	A éviter	Traitement
Fatigue	Repos fréquent, exercices légers, bonne hygiène de vie		
Nausées/ vomissements	Repas légers, fractionnés, eau fraîche, cola dégazéifié, biscottes, fruits cuits, viandes maigres, 1h sans s'allonger après le repas	Aliments riches en graisses, boissons gazeuses, odeur, tabac, café, lait, alcool, coucher précoce après le repas	Antiemétique standard (Primperan®)
Diarrhées	Hydratation (> 1,5L/jour), fromages à pâte dure (gruyère), viandes blanches, blanc d'œuf, féculents (pâtes, riz blanc, semoule, pain blanc), légumes cuits (carottes, betteraves, courgettes), fruits cuits : compotes (bananes, poires, coings)	Lait, viandes grasses (mouton, agneau), céréales riches en fibres, légumes et fruits crus, fruits secs (amandes, noix...), alcool, épices	Anti-diarrhéique standard (Tiorfan®, Imodium®)
Syndrome Mains- Pieds et Hyperkératose	Gel douche sans savon ou pain surgras, toilette sans gant, séchage sans frotter, chaussage large et confortable, si douleurs palmo-plantaires bain d'eau fraîche, si exposition solaire écran total et vêtement long	Exposition solaire sans protection, bains chauds, chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains.	Soins pédicure et manucure, Crème émolliente, crème à l'urée.
Douleurs musculaires	Exercices légers (marche) Boire pour éviter les crampes (1,5L/jour), Banane, chocolat		Paracétamol, Magnésium
Chute de cheveux	Utiliser un shampoing doux, ne pas se laver les cheveux tous les jours, porter un chapeau	Sèche-cheveux, fers à friser et bigoudis chauffants. Limiter les brushings, balayages, défrisages, et permanentes. Teintures avec ammoniac	Masser votre cuir chevelu avec une crème ou une huile (huile amande douce, onagre, bourrage)
Hypertension artérielle	Consommation de fruits et légumes, diminuer la consommation de sel, rehausser le goût par des aromates, activité physique. Contrôler la tension	Plats industriels, sauces industrielles (graisses saturées), charcuterie et fromage (1x/sem), consommation d'alcool, tabac	

Annexe 4.Exemple de plan de prise des médicaments élaboré par le pharmacien

 Vos médicaments	A quoi ça sert...	Avant 6h	 Petit déjeuner : 8h	Intervalle h	 Déjeuner :12h	Intervalle 18h	 Dine : 20h	Intervalle h	 Coucher 22h
IMOVANE 7,5 mg	INSOMNIE								1
ATARAX 25 mg	INSOMNIE								1
SEROPLEX 10 mg	DEPRESSION		1						
OXYCONTIN 10+5 mg	DOULEUR		1				1		
OXYNORM 10 mg	DOULEUR			A la demande, anticiper les douleurs					
DAFALGAN 1g	DOULEUR		1		1		1		
CORTANCYL 20 mg	FIEVRE		1						
DABRAFENIB 75 mg	MELANOME	2				2			
TRAMETINIB 2mg	MELANOME	1							
EDUCTYL	CONSTIPATION			A la demande					

Annexe 5. Interactions médicamenteuses avec le dabrafénib



Substances dont le taux diminue avec la prise de Dabrafenib

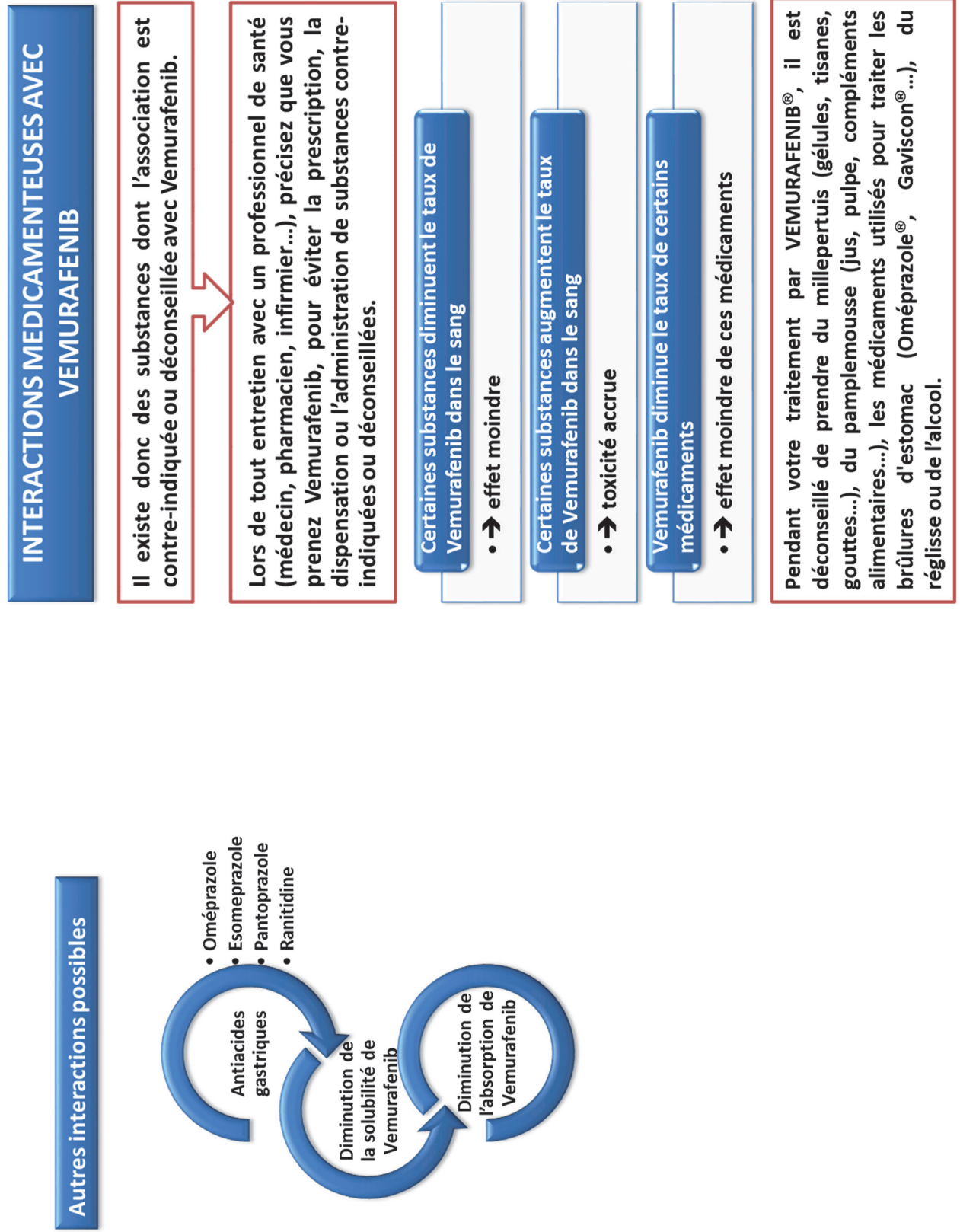
<ul style="list-style-type: none"> • Buprenorphine (Subutex) • Fentanyl (Durogesic) • Oxycodone (Oxycontin) • Méthadone • Tramadol (Topalgic) • Paracétamol (Doliprane) 	Analgésiques
<ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycine (Zelcar) • Doxycycline (Doxypalu) 	Antibiotiques
<ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir (Norvir) • Saquinavir (Invirase) • Atazanavir (Reyataz) • Lopinavir (Kaletra) • Darunavir (Prezista) 	Antiviraux
<ul style="list-style-type: none"> • Warfarine (Coumadine) • Acenocoumarol (Sintrom) • Apixaban (Eliquis) • Rivaroxaban (Xarelto) • Dabigatran (Pradaxa) 	Anticoagulants
<ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigine (Lamictal) • Valproate de sodium (Depakine) • Carbamazépine (Tegretol) • Phénytoïne (DiHydan) 	Anticonvulsivants
<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole (Abilify) • Haloperidol (Haldol) • Mirtazapine (Norset) • Quétiapine (Xeroquel) 	Antidépresseurs Neuroleptiques
<ul style="list-style-type: none"> • Bromazepam (Lexomil) • Alprazolam (Xanax) • Diazepam (Valium) • Midazolam (Hypnovel) • Zolpidem (Stilnox) • Zopiclone (Imovane) 	Sédatifs et anxiolytiques
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclosporine (Neoral) • Sirolimus (Rapamune) • Everolimus (Afinitor) • Tacrolimus (Advagraf) 	Immunosuppresseurs
<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine (Amlor) • Nifedipine (Adalate) • Nicardipine (Loxen) • Diltiazem (Tildiem) • Vérapamil (Isoptine) 	Antihypertenseurs
<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (Dectancyl) • Methylprednisolone (Medrol) 	Corticoïdes
<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatine (Tahor) • Simvastatine (Elisor) 	Hypocholestérolémiants
<ul style="list-style-type: none"> • Ranitidine (Azantac) • Contraceptifs hormonaux • Sildenafil (Viagra) • Digoxine • Eplerenone (Inspra) 	Autres

Substances qui ACTIVENT l'enzyme CYP3A4 et DIMINUENT le taux de Dabrafenib

<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine (Rifadine) • Rifabutine (Ansatispine) 	Antibiotiques
<ul style="list-style-type: none"> • Nevirapine (Viramune) • Efavirenz (Sustiva, Atripla) 	Antiviraux
<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazépine (Tegretol) • Phénytoïne (DiHydan) • Phénobarbital 	Anticonvulsivants
<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant (Emend) • Millepertuis • Alcool • Tabac 	Autres

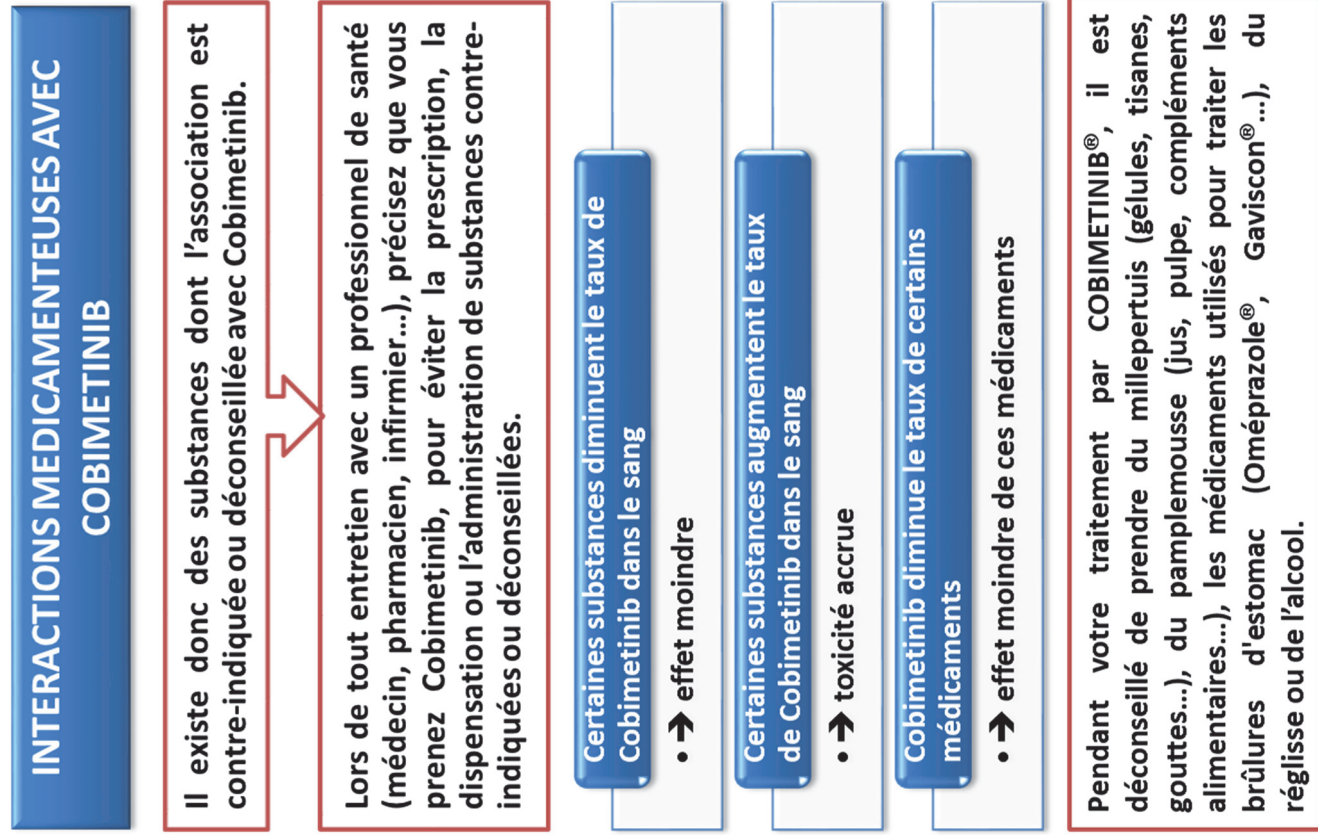
Substances qui INACTIVENT l'enzyme CYP3A4 et AUGMENTENT le taux de Dabrafenib

Annexe 6. Interactions médicamenteuses avec le vemurafenib



Substances dont le taux diminue avec la prise de Vemurafenib			Substances qui ACTIVENT l'enzyme CYP3A4 et DIMINUENT le taux de Vemurafenib		
<ul style="list-style-type: none"> • Buprenorphine (Subutex) • Fentanyl (Durogesic) • Oxycodone (Oxycontin) • Méthadone • Tramadol (Topalgic) • Paracétamol (Doliprane) 	Analgésiques		<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine (Rifadine) • Rifabutine (Ansatispine) 	Antibiotiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Warfarine (Coumadine) • Acenocoumarol (Sintrom) • Rivaroxaban (Xarelto) • Apixaban (Eliquis) • Dabigatran (Pradaxa) 	Anticoagulants		<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazépine (Tegretol) • Phénytoïne (DiHydan) • Phénobarbital 	Anticonvulsivants	
<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole (Ablify) • Haloperidol (Haldol) • Mirtazapine (Norset) • Quétiapine (Xeroquel) 	Antidépresseurs Neuroleptiques		<ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir (Norvir) • Saquinavir (Invirase) • Atazanavir (Reyataz) • Lopinavir (Kaletra) • Darunavir (Prezista) 	Antiviraux	
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine (Neoral) • Sirolimus (Rapamune) • Everolimus (Afinitor) • Tacrolimus (Advagraf) 	Immunosuppresseurs		<ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigine (Lamictal) • Valproate de sodium (Depakine) • Carbamazépine (Tegretol) • Phénytoïne (DiHydan) 	Antibiotiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam (Xanax) • Diazepam (Valium) • Midazolam (Hypnovel) • Zolpidem (Stilnox) • Zopiclone (Imovane) 	Sédatifs et anxiolytiques		<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine (Amlor) • Nifédipine (Adalate) • Nicardipine (Loxen) • Lercanidipine (Lercan) • Diltiazem (Tildiem) • Vérapamil (Isoptine) 	Antihypertenseurs	
<ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone (Dectanyl) • Methylprednisolone (Medrol) 	Corticoïdes		<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatine (Tahor) • Simvastatine (Elisor) • Rosuvastatine (Crestor) 	Hypocholestérolémiants	
			<ul style="list-style-type: none"> • Ranitidine (Azantac) • Contraceptifs hormonaux • Sildenafil (Viagra) • Digoxine • Eplerenone (Inspra) 	Autres	
			<ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir (Norvir) • Saquinavir (Invirase) • Atazanavir (Reyataz) 	Antiviraux	
			<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazole (Triflucan) • Itraconazole (Sopranox) • Voriconazole (Vfend) • Kétoconazole (Ketoderm) 	Antifongiques	
			<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem (Tildiem) • Vérapamil (Isoptine) • Amiodarone (Cordarone) 	Anti-arythmiques	
			<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant (Emend) • Pamplémousse • Régilisse • Gemfibrozil (Lipur) 	Autres	
			<ul style="list-style-type: none"> • Érythromycine (Erythrocline) • Clarithromycine (Zelmac) • Télithromycine (Ketec) • Josamycine (Josacine) 	Antibiotiques	
Substances qui INACTIVENT l'enzyme CYP3A4 et AUGMENTENT le taux de Vemurafenib					

Annexe 7. Interactions médicamenteuses avec le cobimétinib.



Substances dont le taux peut diminuer ou augmenter avec la prise de Cobimetinib, par compétition de leur métabolisme

- Buprenorphine (Subutex)
- Fentanyl (Durogesic)
- Oxycodone (Oxycontin)
- Méthadone
- Tramadol (Topalgic)
- Paracétamol (Doliprane)

Analgésiques

- Clarithromycine (Zelcar)
- Doxycycline (Doxypalu)

Antibiotiques

- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Invirase)
- Atazanavir (Reyataz)
- Lopinavir (Kaletra)
- Darunavir (Prezista)

Antiviraux

- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)

Anticoagulants

- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazépine (Tegretol)
- Phénytoïne (DiHydan)

Anticonvulsivants

- Aripiprazole (Abilify)
- Halopéridol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quétiapine (Xeroquel)

Antidépresseurs Neuroleptiques

- Alprazolam (Xanax)
- Diazepam (Valium)
- Midazolam (Hypnovel)
- Zolpidem (Stilnox)
- Zopiclone (Imovane)

Sédatifs et anxiolytiques

- Ciclosporine (Neoral)
- Sirolimus (Rapamune)
- Everolimus (Afinitor)
- Tacrolimus (Advagraf)

Immunosuppresseurs

- Amlodipine (Amlor)
- Nifédipine (Adalate)
- Nicardipine (Loxen)
- Diltiazem (Tildiem)
- Vérapamil (Isoptine)

Antihypertenseurs

- Dexaméthasone (Dectancyll)
- Methylprednisolone (Medrol)

Corticoïdes

- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)

Hypocholestérolémiants

- Ranitidine (Azantac)
- Contraseptifs hormonaux
- Sildenafil (Viagra)
- Digoxine
- Eplerenone (Inspira)

Autres

Substances qui ACTIVENT l'enzyme CYP3A4 et DIMINUENT le taux de Cobimetinib

Antibiotiques

- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatispine)

Antiviraux

- Nevirapine (Viramune)
- Efavirenz (Sustiva, Atripla)

Anticonvulsivants

- Carbamazépine (Tegretol)
- Phénytoïne (DiHydan)
- Phénobarbital

Autres

- Aprepitant (Emend)
- Millepertuis
- Alcool
- Tabac

Substances qui INACTIVENT l'enzyme CYP3A4 et AUGMENTENT le taux de Cobimetinib

Antiviraux

- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Invirase)
- Atazanavir (Reyataz)

Anti-arythmiques

- Diltiazem (Tildiem)
- Vérapamil (Isoptine)
- Amiodarone (Cordarone)

Antifongiques

- Fluconazole (Triflucan)
- Itraconazole (Sopranox)
- Voriconazole (Vfend)
- Kétoconazole (Ketoderm)

Autres

- Aprepitant (Emend)
- Pamplémousse
- Régisse
- Gemfibrozil (Lipur)

Antibiotiques

- Érythromycine (Erythroline)
- Clarithromycine (Zelcar)
- Télithromycine (Ketec)
- Josamycine (Josacine)

Substances dont le taux fluctue avec la prise de BINIMETINIB

- Buprenorphine (Subutex)
- Fentanyl (Durogesic)
- Oxycodone (Oxycontin)
- Méthadone
- Tramadol (Topalgic)
- Zolmitriptan
- Lidocaïne
- Paracétamol (Doliprane)

Analgésiques

- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)

Anticoagulants

- Ciclosporine (Neoral)
- Sirolimus (Rapamune)
- Everolimus (Afinitor)
- Tacrolimus (Advagraf)

Immunosuppresseurs

- Clarithromycine (Zelcar)
- Doxycycline (Doxypalu)
- Voriconazole (Vfend)

Antibiotiques Antifongiques

- Ésoméprazole
- Lansoprazole
- Oméprazole
- Pantoprazole

IPP

- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazépine (Tegretol)
- Phénobarbital
- Phénytoïne (DiHydan)

Anticonvulsivants

- Aripiprazole (Abilify)
- Haloperidol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quétiapine (Xeroquel)
- Citalopram
- Agomelatine (Valdoxan)
- Amitriptyline
- Moclobémide (Moclamine)
- Olanzapine
- Miansérine
- Imipramine
- Duloxétine
- Clobazam
- Clomipramine
- Dozapine

Antidépresseurs Neuroleptiques

- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)

Hypocholestérolémiants

- Alprazolam (Xanax)
- Diazepam (Valium)
- Midazolam (Hypnovel)
- Zolpidem (Stilnox)
- Zopiclone (Imovane)

Sédatifs et anxiolytiques

- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Invirase)
- Atazanavir (Reyataz)
- Lopinavir (Kaletra)
- Darunavir (Prezista)

Antiviraux

- Amlodipine (Amlor)
- Nifedipine (Adalate)
- Nicardipine (Loxen)
- Diltiazem (Tildiem)
- Vérapamil (Isoptine)

Antihypertenseurs

- Ranitidine (Azantac)
- Contraceptifs hormonaux
- Sildenafil (Viagra)
- Glycizide
- Ondansétron
- Proguanil
- ropirinole
- Dexamethasone (Dectancy)
- Methylprednisolone (Medrol)
- Digoxine
- Caféine
- théophylline
- Eplerenone (Inspra)

Autres

Substances qui DIMINUENT le taux de BINIMETINIB

Antibiotiques

- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatispine)

Antiviraux

- Nevirapine (Viramune)
- Efavirenz (Sustiva, Atripla)
- Ritonavir (Kaletra, Norvir)

Autres

- Aprepitant (Emend)
- Dexaméthasone
- Millepertuis
- Alcool, Tabac
- Choux, brocoli...

Anticonvulsivants

- Carbamazépine (Tegretol)
- Phénytoïne (DiHydan)
- Phénobarbital

Substances qui AUGMENTENT le taux de BINIMETINIB

Antiviraux

- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Invirase)
- Atazanavir (Reyataz)
- Lopinavir
- Nelfinavir
- Indinavir
- Fosamprenavir

IPP

- Lansoprazole
- Ésoméprazole
- Oméprazole
- Pantoprazole

Autres

- Aprepitant (Emend)
- Pamplemousse
- Régisse
- Gemfibrozil (Lipur)
- Fluvoxamine (Floxifral)
- Felbamate (Taloxa)
- Ticlopidine (Ticlid)
- Topiramate (Epitomax)
- Modafinil (Modiodal)

Antibiotiques

- Érythromycine (Erythrocin)
- Clarithromycine (Zelcar)
- Télithromycine (Ketek)
- Josamycine (Josacine)
- Ciprofloxacine (Ciflox)
- Norfloxacine

Antifongiques

- Fluconazole (Triflucan)
- Itraconazole (Sopranox)
- Voriconazole (Vfend)
- Kétoconazole (Ketoderm)

Anti-arythmiques

- Diltiazem (Tildiem)
- Vérapamil (Isoptine)
- Amiodarone (Cordarone)

Autres

- Simvastatine

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je **donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront **confiés**. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je **préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Introduction : L'expansion des TC en cancérologie ces dernières années a modifié les pratiques médicales antérieures: délivrance en officine de ville et administration orale, plus confortables pour le patient. La gestion des effets indésirables et le contrôle de l'observance peuvent alors échapper aux praticiens hospitaliers.

Ce travail a pour objectif d'évaluer l'apport de l'expertise pharmaceutique chez les patients atteints de mélanome localement avancé ou métastatique sous thérapie ciblée (TC) sur la détection des effets secondaires, et des interactions médicamenteuses ainsi que leurs conséquences sur leur prise en charge.

Matériel et méthode : Etude rétrospective, monocentrique, descriptive et quantitative, afin d'analyser toutes les consultations pharmaceutiques des patients traités par TC en situation adjuvante ou métastatique pour un mélanome stade III ou IV, au sein de l'hôpital de jour du service d'onco-dermatologie de La Timone à Marseille de février 2015 à juin 2020.

Résultats : 178 patients ont été inclus dans notre étude de février 2015 à juin 2020 avec un total de 1033 consultations pharmaceutiques analysées. Une bonne observance des TC a été détectée chez 47% des patients (score Morisky=0). 49% des patients ont présenté des IM, dont 90% concernaient les TC. Les médicaments principalement imputables étaient les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-hypertenseurs, les anxyolytiques, les anticoagulants.

28% ont déclaré prendre des supplémentations. Les principales supplémentations à l'origine d'IM avec la TC étaient l'alcool, l'ail, le curcuma, et le gingembre. Une corrélation significative entre présence d'IM à risque d'inefficacité et arrêt des TC pour progression (coeff Spearman=0,21, $p=0,015$) a été retrouvée dans notre étude. Il en est de même pour IM à risque de toxicité et arrêt des TC pour toxicité (coeff. Spearman=0,50, $p<0,001$).

Discussion : Nous avons réalisé la première étude descriptive rétrospective visant à évaluer l'apport de l'expertise pharmaceutique sur l'observance, le suivi, les effets secondaires, la toxicité et les interactions médicamenteuses des patients atteints de mélanome traités par thérapie ciblée.

Conclusion : Le service de dermatologie de l'hôpital de La Timone fait partie des rares centres hospitaliers en France pouvant bénéficier d'une expertise pharmaceutique à chaque prescription de thérapie ciblée et tout au long du suivi des patients. Cette étude permettra de sensibiliser les dermatologues à la nécessité d'une surveillance étroite pharmaceutique lors de la prescription d'anticancéreux oraux et d'une vérification systématique du risque d'IM avant toute nouvelle prescription chez les patients traités par thérapie ciblée.

Mots-clefs : consultations pharmaceutiques, thérapies ciblées, pharmaciens, interactions médicamenteuses, supplémentations.