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

Bérangère Demarez

▶ **To cite this version:**

Bérangère Demarez. Consultations pharmaceutiques en dermatologie : apport de l'expertise pharmaceutique chez des patients atteints de mélanome sous thérapies ciblées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03240255

HAL Id: dumas-03240255

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03240255

Submitted on 28 May 2021

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

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

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

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

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 21 Mai 2021

Par Madame Berangère DEMAREZ

Née le 8 février 1992 à Paris 12ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE NR FST CANCERO ADULTE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur RICHARD Marie-Aleth	**Président**
Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline	**Assesseur**
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce MORAND Jean-Jacques	**Assesseur**
Madame le Docteur TABELE Clémence	**Assesseur**
Monsieur le Docteur AMATORE Florent	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

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

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 21 Mai 2021

Par Madame Berangere DEMAREZ

Née le 8 février 1992 à Paris 12ème (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE NR FST CANCERO ADULTE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur RICHARD Marie-Aleth	**Président**
Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline	**Assesseur**
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce MORAND Jean-Jacques	**Assesseur**
Madame le Docteur TABELE Clémence	**Assesseur**
Monsieur le Docteur AMATORE Florent	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiqu
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

ĀÀ ! "##"$À%&"#%$'()"À#(*"#

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

ĀÀ ! "###"$À%+"À*(! ("

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

ĀÀ !"##"$À%&"#%$'()"À#(*"#%,## +("%%-%0(-TEMPS

REVIS Joana

ĀÀ !"##"$À%&"#%$'()"À# (*"#%0"&"+('"%2""'"À,3"

GENTILE Gaëtan

ĀÀ !"##"$À%,## +("%&"%0"&"+('"%2""'"À,3"

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE *16*

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSOPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A ma famille :

A mon Papé, première personne vers qui vont mes pensées, qui serait si fier d'être là, toi qui rêvais un jour de me voir médecin. Tu m'as appris à me tenir droite, à table et dans ma vie. Il ne se passe pas un jour dans mon quotidien de femme et de médecin sans que je pense à toi. Tu nous manques à tous terriblement.

A mamie Mo, que j'imaginais être là aujourd'hui. La communication n'a jamais été notre fort, mais tes derniers mots resteront toujours graver dans mon cœur.

A Mon Minou. Tu es la chicorée et la frisée, l'ail et la macaronade, les bains chauds à la lavande et les roses du jardin, les trench et les chemisiers blancs. Tu as la force du mistral et la douceur du soleil de Provence. Je te garde avec moi éternellement.

A ma tatie coco, qui est notre rayon de soleil, notre joie de vivre au quotidien, qui sait nous faire rire lorsqu'il faudrait pleurer. Tu seras toujours ma maman, je te remercie d'être là pour nous tous chaque jour.

A mouni, qui m'a transmis le gout de l'effort, l'exigence, la recherche perpétuelle de la perfection. Tu m'as appris l'indépendance de la femme, le respect, le don de soi. Tu m'as appris à aimer très fort sans limite. Tu es mes yeux quand je ne vois plus, et mon seul réconfort quand je vais mal. Cette réussite elle est pour toi.

A papou, qui parle peu mais que j'ai appris à comprendre sans parole. J'ai hérité de ta sensibilité, mes larmes coulent aussi en écrivant ces mots, et tu pleures sûrement en les lisant. Tu es très fier aujourd'hui, je le sais, et je suis très fière d'être ta fille.

A Clembou, ma petite sœur, ma meilleure amie, mon âme sœur. Tes souffrances sont mes souffrances, et tes joies sont miennes. Je veillerai toujours sur toi, et je suis triste de ne pas pouvoir te protéger de tout. *A Loïc,* une bouffée d'air frais et pure dans la vie des sœurs Demarez, bienvenue dans la team…

A mon Brigeou, la personne la plus généreuse que je connaisse, tu as toujours été là pour moi et je suis heureuse que tu le sois aujourd'hui. *A ma nanoukette,* tu es notre petite sœur.

A Annie, qui a su reconnaître en moi une amoureuse de Paris et qui m'en offre une petite partie. Merci pour ta discrétion, ta présence et ton soutien.

A Jean-Marc mon beau parrain et Eugénie, c'est un honneur de vous avoir pour moi, et c'est un honneur d'être ta filleule JM.

A Nadjou, cette petite fille qui ne sera jamais entièrement mienne, mais que j'aime comme si c'était le cas. Pardonne-moi d'être parfois dure, mais tu es ma princesse, ma petite peau d'âne. Je te promets d'être là.

A Véronique, qui a su m'accepter dans cette nouvelle famille malgré les difficultés. Vous êtes un réel soutien, et je vous souhaite d'être heureuse autant que je peux l'être avec votre fils. Vous faites partie de ma famille.

... *A PPE,* un soir d'été à Marseille à La Passarelle, un souvenir qui nous restera toujours à Erwan Clémence et moi. Nous aurions aimé que tu fasses la fête avec nous aujourd'hui…

A mes amis et collègues de travail :

A mon petit bichon, amie formidable, femme épanouie et maintenant maman. Je suis heureuse de voir que nos objectifs respectifs sont remplis, et qu'on a réussi. Merci de me faire partager tous les moments de ta vie, à moi de te faire partager les miens aujourd'hui. Et à cette petite *Clémence,* que j'ai hâte de rencontrer et de gâter.

Au G5% marseillais/réunionnais :
-*Nounours Chafouin*, comme ton surnom l'indique il t'arrive d'être susceptible surtout quand tu n'as pas de palais. Je te remercie de me « secouer le coco » quand il le faut. Tu es un ami extraordinaire, ton seul défaut c'est d'être à la Réunion… merci d'avoir toujours été là.

-*Dory*, le Roméo de la fac, je suis heureuse de savoir que tu as trouvé ta Juliette. Toi aussi tu as toujours été là, et je suis très fière de t'avoir comme ami (surtout pour regarder des films d'horreur !). Tu es un soutien sans faille.

-*La Gueuze*, ma belle Clem, tu me manques terriblement à Marseille. Je suis heureuse de te savoir heureuse, et je te remercie pour tes mots toujours justes. On a souvent pleuré ensemble, et très souvent ri. Je crois que c'est ça la définition de l'amitié.

-*Mamelle gourmande*, je te souhaite d'être heureuse (si possible près de Marseille, pour qu'on ne se retrouve pas solo avec gab…) et je te remercie toi aussi d'être là, et toujours de bons conseils.

A Camillou, qui m'abandonne elle aussi pour cette contrée mystérieuse qu'est la Réunion. Tache de revenir parce que sinon j'irai te chercher. A nos prochains tours avec Jojo, tu me manques.

A ma Juju d'amour, qui m'a sauvée à un moment donné, et qui me sauve encore régulièrement. Tu m'as fait du bien, tu as su m'aider, et je ne te remercierai jamais assez d'être une si bonne amie.

A José, qui m'aura causée beaucoup d'inquiétude... Je te souhaite de te rendre compte à quel point tu es une fille formidable et un médecin extraordinaire. Tu mérites d'être heureuse, avec ou sans Hugh Grant.

A Tristou, que j'ai connu en roller avec du Rammstein, et que je retrouve maintenant Papa. Merci de te rappeler chaque année de mes anniversaires sans aucune aide de Facebook, et d'avoir toujours été un grand ami.

A JB, ami fidèle, toujours présent. Tache enfin d'être heureux, de garder le cap, je veillerai à ce que ça soit toujours le cas.

A loucas, le blondinet avec sa dengue au Mexique, merci de toujours me faire rire dans les moments difficiles… j'ai hâte de me retrouver à ton mariage avec Luc ;)

A Co, tomtom, Clément que j'ai l'impression d'abandonner parfois au profit de médecine. Vous êtes souvent mon évasion, merci pour votre soutien. *Clément* tu es un papa génial, *tomtom* tu dessineras les plans de ma future maison, et *Co* mon ami depuis si longtemps tu seras toujours là.

A Laurie et Mathias, heureux parents d'un petit Louis (qui a du coup déjà deux dédicaces de thèse à son actif !). Tachez d'en faire vite un deuxième pour que je sois marraine!!

A Coco et Fannette, les deux poulettes toujours ensemble, je suis contente de vous retrouver au prochain semestre vous m'avez manqué !

Au Colonel Bichon, jeune belle-maman qui apaise mes angoisses et efface mes doutes … J'ai hâte de te voir en tenue de princesse.

A la promo du love, Mathilde Shannon Laurie, nous sommes soudées et j'en suis très heureuse. Laurie, j'ai hâte d'être ta future co-assistante !

A Marie, mon modèle dont je suis les traces sans m'en rendre compte…

Au Maxou, à la belle barbe et aux cheveux vigoureux ! Même si tu préfères Erwan, je m'en remettrais…

A Marie, Tedd, et Sia, jolie petite famille en construction qui je l'espère s'agrandira. Vous êtes beaux.

Au Dr Lellouche, merci pour vos virées en moto dans Marseille, à votre bienveillance dans des moments difficiles pour moi, vous avez été un deuxième papa.

Au Dr Lacour et Dr Delemasure, mes deux médecins Salonais qui m'ont donné envie de devenir médecin, c'est grâce à vous !

A mes co-internes de radiothérapie, Maelle Laure et Camille, les essayages/shopping APHM étaient top avec vous !

A mes co-internes d'oncologie, qui ont supporté mes recherches d'appartements et mes envies continuelles de manger.

A Sandrine, tant investie dans la formation des internes et si bienveillante, merci pour tes barrettes, j'espère en avoir une pour ma thèse !

A Sylvie, si joviale et toujours remplie de bonne humeur, j'espère pouvoir apprendre auprès de toi.

A Aude, avec qui j'ai tant de points communs dans la vie personnelle et professionnelle, merci pour ta patiente et ta disponibilité.

A toutes mes infirmières de dermatologie, Anissa (chat noir !), Laeti, Nathalie, Martine, JF, Sabrina, Léa qui ont souvent été d'un grand secours dans mon internat quand j'étais perdue.

A Agnès, parfois un peu tourmentée, mais d'une sensibilité rare. A nos prochaines fins de soirée chez Grob !

Aux infirmières de radiothérapie, Michèle le chat noir, julienne et ses bananes, Ella et ses conseils de femme …

A Xavier et Laetitia, qui ont un cœur gigantesque.

… A tous ces patients qui m'ont apporté de la joie, de la tristesse, des doutes mais surtout beaucoup de force. La médecine sera toujours ma passion, et c'est une chance inouïe de pouvoir l'exercer tous les jours.

A mon Jury :

Madame Richard, j'admire votre détermination, votre ténacité et votre courage. Vous voir reprendre des gardes aux urgences pendant le COVID, continuer à travailler et à corriger ma thèse avec des fractures costales… vous avez toujours été un exemple. Vous êtes une femme très exigeante, envers vous-même et envers les autres. Raison pour laquelle j'ai toujours voulu vous satisfaire avant tout. Je vous remercie de m'avoir encouragée à faire plus, à faire mieux, et à avoir confiance.

Monsieur Morand, je fais partie de votre fan-club et j'en suis peut-être même la fondatrice. Têtu, rigoureux, empathique, autoritaire mais juste, vous êtes une main de fer dans un gant de velours. Je n'ai jamais rien su/pu vous refuser, même s'il m'a parfois fallu du temps pour obéir à vos ordres de publication. Vous avez toujours été très bienveillant, et je n'ai jamais hésité à vous faire part de mes doutes, qu'ils soient professionnels ou personnels. Je vous remercie pour votre pédagogie, votre soif d'apprendre et de transmettre surtout. Vous remarquerez mes efforts concernant les accents dans cette thèse, et ça spécialement pour vous !

Caroline, merci pour tes corrections concernant ma thèse, parfois un peu douloureuses je l'avoue mais très justes. Je te dois en grande partie mon poste d'assistante dans le service dès mon premier semestre et je t'en suis très reconnaissante. J'envie la relation que tu peux avoir avec tes patients, et j'espère te ressembler dans ma manière d'exercer la médecine. Ton dévouement est sans limite, et ton implication totale. Merci d'être là aujourd'hui, d'avoir toujours été très accessible malgré ton statut de Professeur.

A Florent, je suis très fière d'avoir été la première à insister pour t'avoir dans mon jury de thèse, tu te rappelleras de moi pour ça. Tu es brillant, drôle, humain et très humble. Je souhaite profondément que tu restes « intact » tout au long de ton parcours de Professeur. Tu auras été mon partenaire COVID pendant plusieurs mois, ça nous marquera. J'aurais préféré que tu fasses entièrement partie de la « team Grob » mais j'accepte de te partager avec l'équipe de Nord, à condition que tu y fasses de brillantes choses ! Merci pour tout.

A Clémence, qui m'a supportée pendant plusieurs mois, qui a toujours accepté de me recevoir quand je le demandais. Ce travail c'est grâce à toi et je suis heureuse d'avoir été ton élève. C'est une collaboration parfaite entre deux disciplines qui sont complémentaires et qui ont besoin l'une de l'autre. J'espère que nos relations dans le travail perdureront.Sans toi cette thèse n'aurait pas été possible, tu as été mon principal appui. Merci infiniment.

A toi, Erwan Le Dault :

Dans mes bras dans mes bras pour rire et pour pleurer
Mes larmes ont l'éclat de ta bouche mouillée
Je fais tourner la terre autour de ton plaisir
Mon jardin s'auréole autour de ton visage

Nous sommes les premiers à rêver de voler
Ensemble et l'univers
Nous suit comme un bouchon suit le poisson ferré
Mais sans que la lumière en souffre

Comme tu es le plus beau et le plus fidèle
Moi je suis la plus belle et la plus fidèle
Même feu de la même source
Et même eau fraîche dans l'orage

Rien que des fenêtres les nôtres
D'où sort la vie où tout pénètre
Partout le centre de l'amour
Sans cesse le premier regard

Notre naissance est perpétuelle.

Je t'aime.

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. *TOLERANCE DU TRAITEMENT* 17

3. *INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES* 18

4. *INTERACTIONS AVEC DES SUPPLEMENTATIONS* 21

C. Corrélation entre interactions et toxicité/progression 23

1. ARRET DES TC POUR TOXICITE 23

2. ARRET DES TC POUR PROGRESSION 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 comordités 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 supplémentations agissant sur le cytochrome P450.*

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

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 résécables ou métastatiques, chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 (3).
D'autres thérapies ciblées, telles que l'association Dabrafenib/Trametinib (DT) en 2015 (4), puis Encorafenib/Binimetinib (EB) en 2019 (5), ont enrichi l'arsenal thérapeutique des oncologues.
L'étude COMBI AD (6) en 2017 a montré une survie sans récidive 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 supplémentations : 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 descomordités des patients de l'étude.*

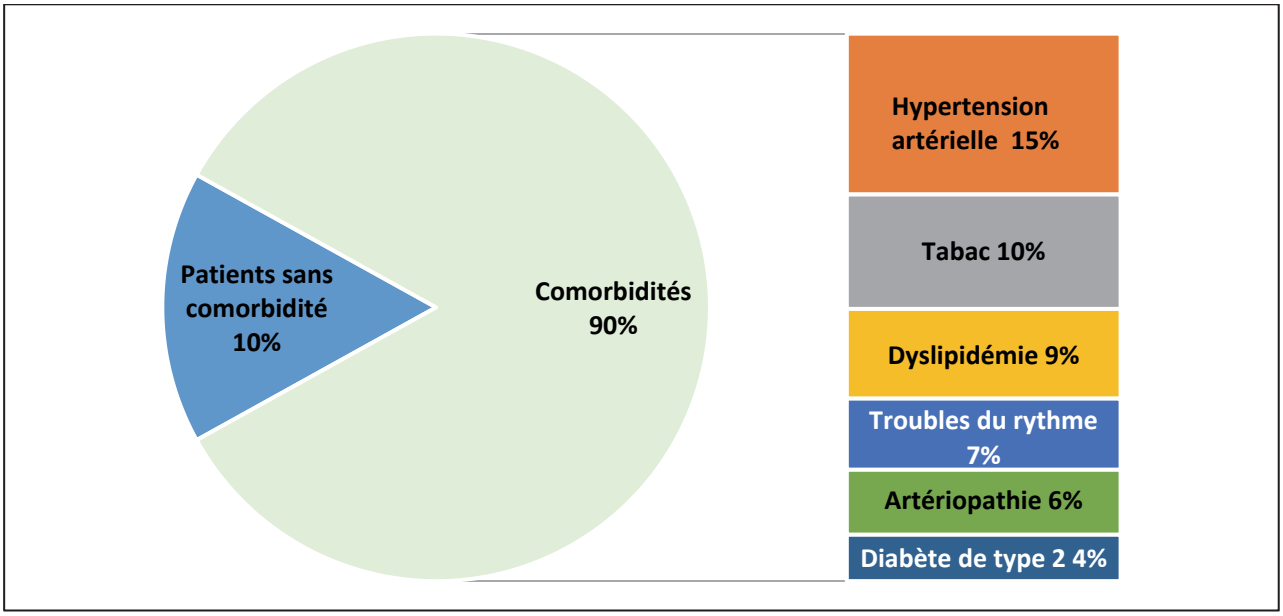


Figure 1. *Principales comorbidités cardio-vasculaires.*

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.

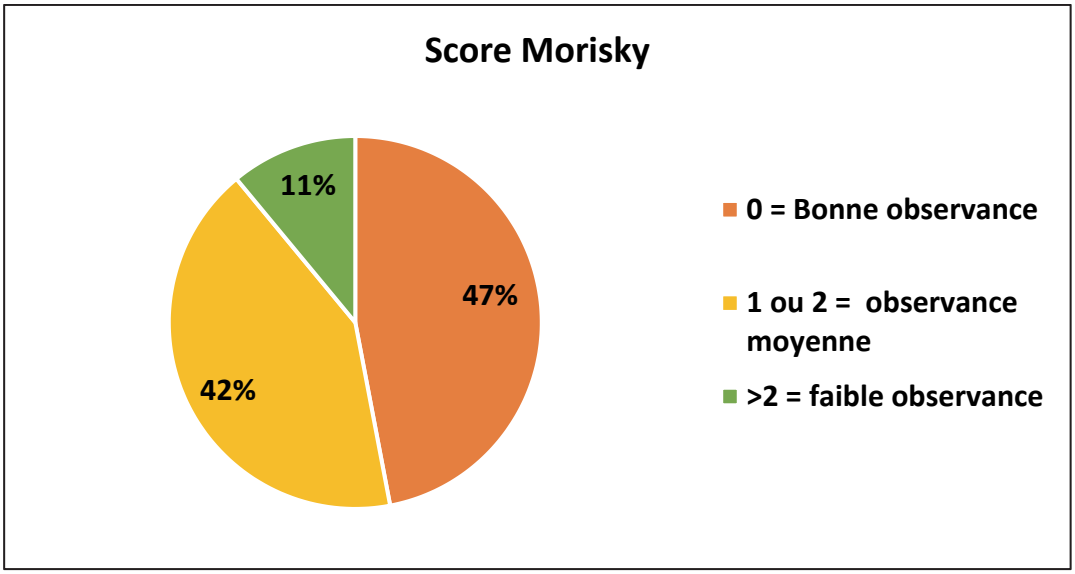


Figure 2. *Évaluation de l'observance selon le score Morisky.*

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.

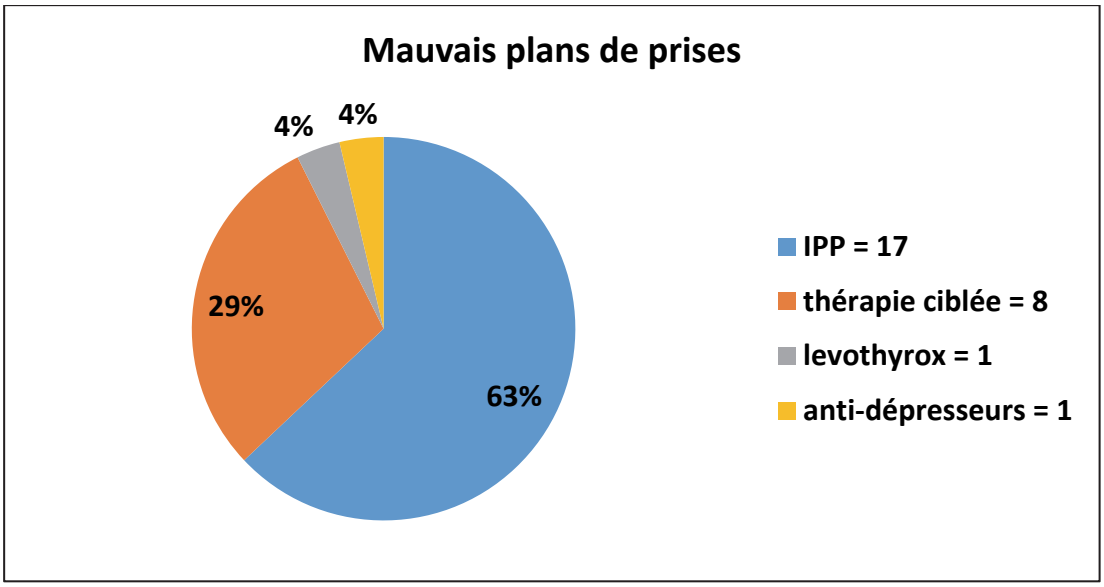


Figure 3. *Répartition des médicaments à l'origine d'un mauvais plan de prise.*

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.

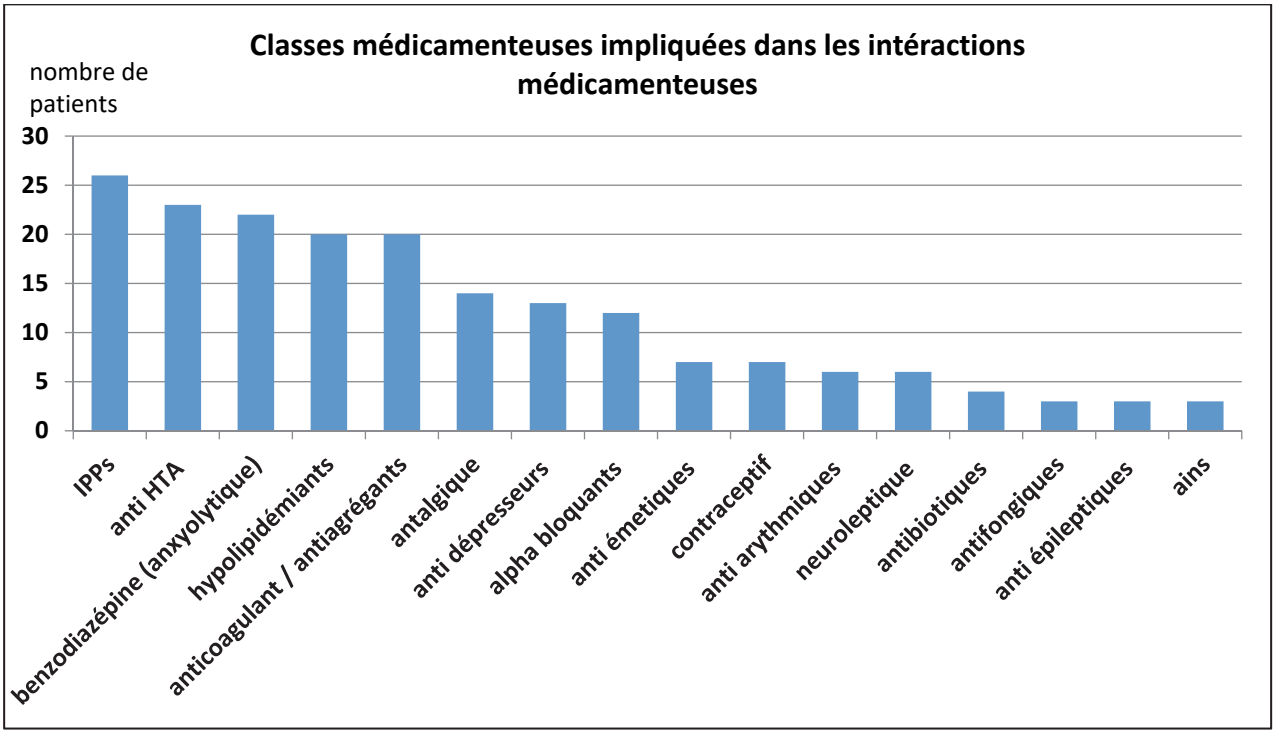


Figure 4. *Classes médicamenteuses impliquées dans les interactions avec la thérapie ciblée.*

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	*Carbamazépine* *Fluconazole* *Ivabradine* *Metronidazole,* *Métoclopramide*
Inducteurs enzymatiques	Anti-dépresseurs Anticoagulants/antiplaquettaires Anti-hypertenseurs Hypolipidémiants Anxiolytiques/neuroleptiques Contraceptifs oraux Antalgiques Alpha-bloquants	*Amitriptiline* *Coumadine, Aspirine* *Amlodipine* *Atorvastatine, simvastatine* *Alprazolam, zopiclone* *Ethinylestradiol* *Tramadol* *Alfuzosine*

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 SUPPLEMENTATIONS*

Cinquante patients (28%) ont déclaré prendre des supplémentations 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 supplémentations 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 supplémentations au total dans notre étude**
Inducteurs enzymatiques	- Alcool (n=13) - Millepertuis (n=2) - Cannabis (n=4) - Chardon marie (n=2) - Framboise (n=1)
Inhibiteurs enzymatiques	- 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) - Ergydigest (n=1)

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

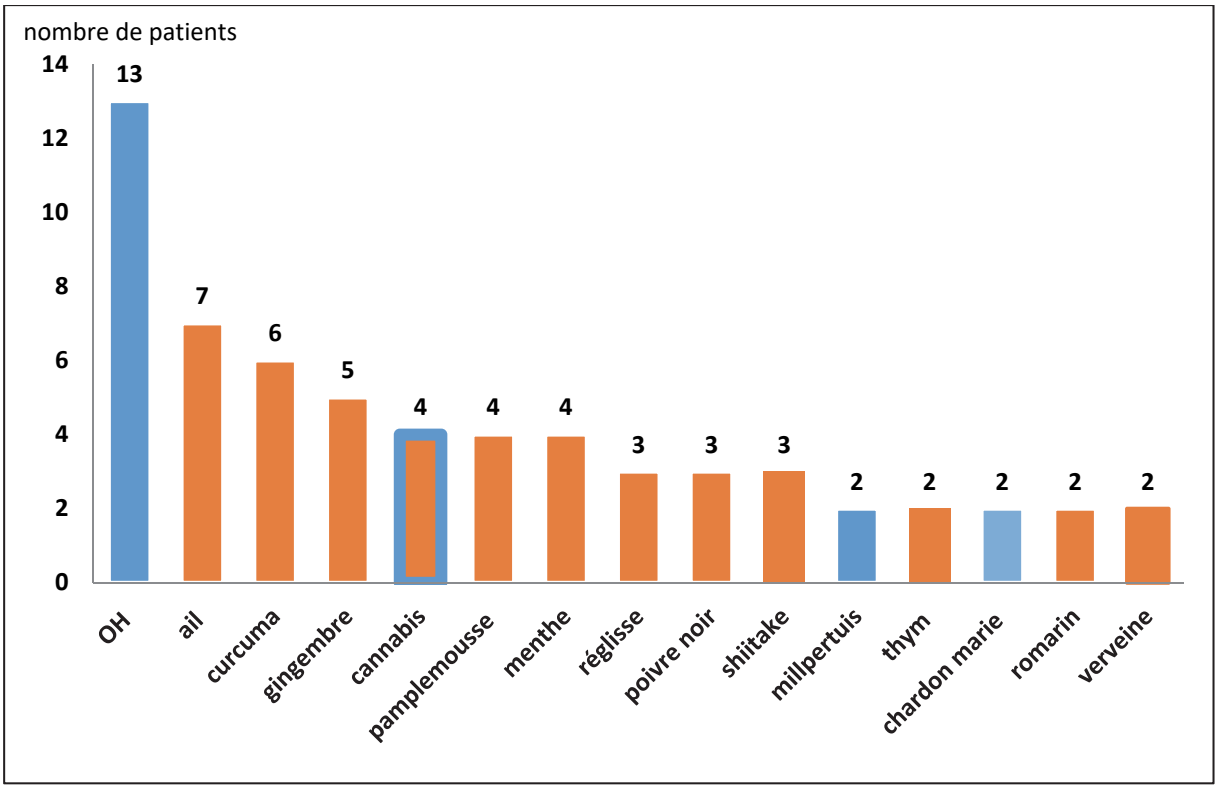


Figure 5. *Principales supplémentations impliquées dans les interactions avec la thérapie ciblée.*

D'autres supplémentations 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'évènements 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-dabrefenib	Effet anticoagulant, risque saignements
Desmodium – dabrafenib	Toxicité hépatique, risque de cytolyse
Huile essentielle gayktherie – dabrafenib Jus de cranberry – dabrafenib lavande – dabrafenib Passiflore – dabrafenib Chardon marie – dabrafenib	Effet anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, risque de saignements

Tableau 9. *Types d'interactions pharmacodynamiques avec les supplémentations.*

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 Leeuween *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 supplémentations. 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, Liszkay 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, Mandala M, Liszkay 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 ☐ Non ☐
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 ☐ Non ☐
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 ☐ Non ☒
4. Lorsque vous sortez ou voyagez, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?
   Oui ☐ Non ☐
5. Avez-vous pris tous vos médicaments hier ?
   Oui ☐ Non ☐
6. Quand vos symptômes sont bien contrôlés, arrêtez-vous parfois votre traitement ?
   Oui ☐ Non ☐
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 ☐ Non ☐
8. 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

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 RATIO (MPR)**

	Date de la dernière délivrance à l'officine	Nombre d'unités de traitement délivrées
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.	|__|__|__|

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 ☐	FEMME ☐
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 ☐**	**OUI ☐ Préciser :**

SITUATION FAMILIALE	Choisissez un élément.Choisissez un élément.		
LOGEMENT	Choisissez un élément.		
ZONE DE VIE	Choisissez un élément.		
SITUATION PROFESSIONNELLE			
AUTRES ACTIVITES CENTRES D'INTERET			
ADDICTIONS	**ALCOOL ☐**	**TABAC ☐**	**SOUHAIT DE SEVRAGE ☐**

GERE SES RDV A L'HOPITAL	**OUI ☐**	**NON ☐**
EST CAPABLE D'ALLER CHERCHER SES MEDICAMENTS A LA PHARMACIE/FAIRE LA PUVA A L'HOPITAL	**OUI ☐**	**NON ☐**

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	COUCHER	REMARQUE
AUTOMEDICATION (phytothérapie, homéopathie, aromathérapie, allopathie…)								
RECOURS A DES MEDECINES ALTERNATIVES : NON ☐ OUI ☐ 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 connait-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 connait-il les effets indésirables de sa TO ?			
Le patient sait-il comment gérer l'apparition de ces effets indésirables ?			
Le patient connait-il les thérapeutiques contre-indiquées avec sa TO ?			
Le patient connait-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**

1. Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ?
   Oui ☐ Non ☐
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 ☐ Non ☐
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 ☐ Non ☐
4. Lorsque vous sortez ou voyagez, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?
   Oui ☐ Non ☐
5. Avez-vous pris tous vos médicaments hier ?
   Oui ☐ Non ☐
6. Quand vos symptômes sont bien contrôlés, arrêtez-vous parfois votre traitement ?
   Oui ☐ Non ☐
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 ☐ Non ☐
8. 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**

- **<u>MEDICATION POSSESSION RATIO (MPR)</u>**

	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 :**

Jamais					Toujours
1	2	3	4	5	6

- **Le traitement est-il efficace**

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

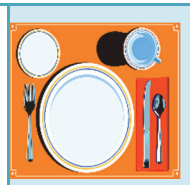
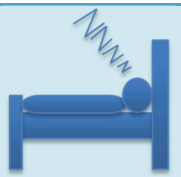
Problèmes identifiés	*Médicaments concernés*
Non-conformités aux référentiels	
Contre-indication	
Indication non traitée	
Posologie inadéquate	
Médicament non indiqué	
Interactions médicamenteuses	
Traitement non reçu	
Toxicité médicamenteuse	

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE		
	ACTION MENEE	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

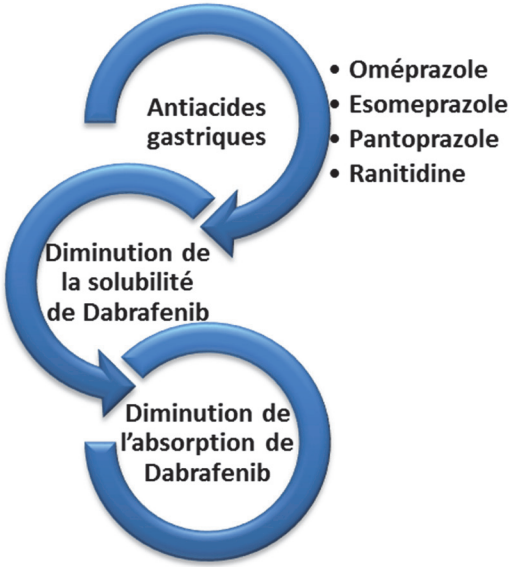
Effets indésirables	A conseiller	A éviter	Traitement
Fatigue	Repos fréquent, exercices légers, bonne hygiène de vie		
Nausées/ vomissements	Repas légers, fractionnés, eau fraîche, cola dégazéifé, biscottes, fruits cuits, viandes maigres, 1h sans s'allonger après le repas	Aliments riches en graisses, boissons gazeuses, odeur, tabac, café, lait, alcool, coucher précoce après le repas	Antiémétique 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 dabrafenib

Autres interactions possibles



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC DABRAFENIB

Il existe donc des substances dont l'association est contre-indiquée ou déconseillée avec Dabrafenib.

Lors de tout entretien avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier…), précisez que vous prenez Dabrafenib, pour éviter la prescription, la dispensation ou l'administration de substances contre-indiquées ou déconseillées.

Certaines substances diminuent le taux de Dabrafenib dans le sang

- → effet moindre

Certaines substances augmentent le taux de Dabrafenib dans le sang

- → toxicité accrue

Dabrafenib diminue le taux de certains médicaments

- → effet moindre de ces médicaments

Pendant votre traitement par DABRAFENIB®, il est déconseillé de prendre du millepertuis (gélules, tisanes, gouttes…), du pamplemousse (jus, pulpe, compléments alimentaires…), les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (Oméprazole®, Gaviscon®…), du réglisse ou de l'alcool.

Substances dont le taux diminue avec la prise de Dabrafenib

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

Antibiotiques
- Clarithromycine (Zeclar)
- Doxycycline (Doxypalu)

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

Anticoagulants
- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)
- Apixaban (Eliquis)
- Rivaroxaban (Xarelto)
- Dabigatran (Pradaxa)

Anticonvulsivants
- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazepine (Tegretol)
- Phenytoïne (DiHydan)

Antidépresseurs Neuroleptiques
- Aripiprazole (Abilify)
- Haloperidol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quetiapine (Xeroquel)

Sédatifs et anxiolytiques
- Bromazepam (Lexomil)
- Alprazolam (Xanax)
- Diazepam (Valium)
- Midazolam (Hypnovel)
- Zolpidem (Stilnox)
- Zopiclone (Imovane)

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

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

Corticoïdes
- Dexamethasone (Dectancyl)
- Methylprednisolone (Medrol)

Hypocholestérolémiants
- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)

Autres
- Ranitidine (Azantac)
- Contraceptifs hormonaux
- Sildenafil (Viagra)
- Digoxine
- Eplerenone (Inspra)

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

Antibiotiques
- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatipine)

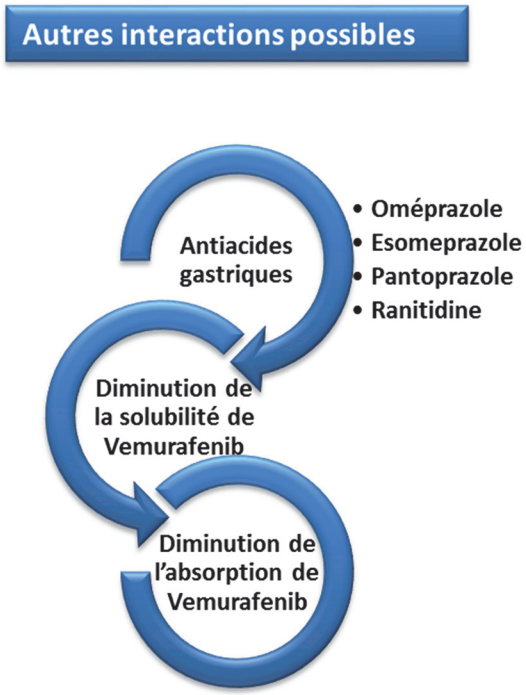
Antiviraux
- Nevirapine (Viramune)
- Efavirenz (Sustiva, Atripla)

Anticonvulsivants
- Carbamazépine (Tegratol)
- Phénytoïne (DiHydan)
- Phénobarbital

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Millepertuis
- Alcool
- Tabac

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

Annexe 6. Interactions médicamenteuses avec le vémurafenib



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC VEMURAFENIB

Il existe donc des substances dont l'association est contre-indiquée ou déconseillée avec Vemurafenib.

Lors de tout entretien avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier…), précisez que vous prenez Vemurafenib, pour éviter la prescription, la dispensation ou l'administration de substances contre-indiquées ou déconseillées.

Certaines substances diminuent le taux de Vemurafenib dans le sang

- → effet moindre

Certaines substances augmentent le taux de Vemurafenib dans le sang

- → toxicité accrue

Vemurafenib diminue le taux de certains médicaments

- → effet moindre de ces médicaments

Pendant votre traitement par VEMURAFENIB®, il est déconseillé de prendre du millepertuis (gélules, tisanes, gouttes…), du pamplemousse (jus, pulpe, compléments alimentaires…), les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (Oméprazole®, Gaviscon®…), du réglisse ou de l'alcool.

Substances dont le taux diminue avec la prise de Vemurafenib

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

Antibiotiques
- Clarithromycine (Zeclar)
- Doxycycline (Doxypalu)

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

Anticoagulants
- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)
- Rivaroxaban (Xarelto)
- Apixaban (Eliquis)
- Dabigatran (Pradaxa)

Anticonvulsivants
- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazepine (Tegretol)
- Phenytoïne (DiHydan)

Antidépresseurs Neuroleptiques
- Aripiprazole (Abilify)
- Haloperidol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quetiapine (Xeroquel)

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

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

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

Corticoïdes
- Dexamethasone (Dectancyl)
- Methylprednisolone (Medrol)

Hypocholestérolémiants
- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)
- Rosuvastatine (Crestor)

Autres
- Ranitidine (Azantac)
- Contraceptifs hormonaux
- Sildenafil (Viagra)
- Digoxine
- Eplerenone (Inspra)

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

Antibiotiques
- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatipine)

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

Anticonvulsivants
- Carbamazépine (Tegratol)
- Phénytoïne (DiHydan)
- Phénobarbital

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Millepertuis
- Alcool
- Tabac

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

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

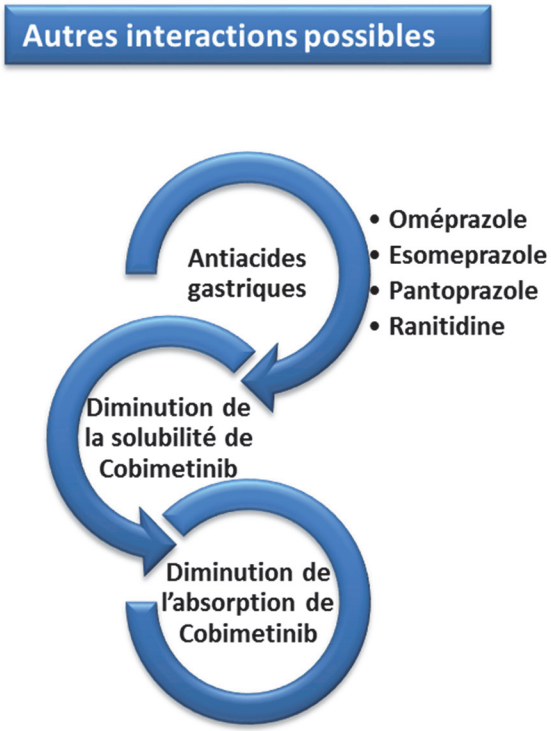
Anti-arythmiques
- Diltiazem (Tildiem)
- Vérapamil (Isoptine)
- Amiodarone (Cordarone)

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

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Pamplemousse
- Réglisse
- Gemfibrozil (Lipur)

Antibiotiques
- Érythromycine (Erythrocine)
- Clarithromycine (Zeclac)
- Télithromycine (Ketec)
- Josamycine (Josacine)

Annexe 7. Interactions médicamenteuses avec le cobimétinib.



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC COBIMETINIB

Il existe donc des substances dont l'association est contre-indiquée ou déconseillée avec Cobimetinib.

Lors de tout entretien avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmier…), précisez que vous prenez Cobimetinib, pour éviter la prescription, la dispensation ou l'administration de substances contre-indiquées ou déconseillées.

Certaines substances diminuent le taux de Cobimetinib dans le sang

- → effet moindre

Certaines substances augmentent le taux de Cobimetinib dans le sang

- → toxicité accrue

Cobimetinib diminue le taux de certains médicaments

- → effet moindre de ces médicaments

Pendant votre traitement par COBIMETINIB®, il est déconseillé de prendre du millepertuis (gélules, tisanes, gouttes…), du pamplemousse (jus, pulpe, compléments alimentaires…), les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (Oméprazole®, Gaviscon®…), du réglisse ou de l'alcool.

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

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

Antibiotiques
- Clarithromycine (Zeclar)
- Doxycycline (Doxypalu)

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

Anticoagulants
- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)

Anticonvulsivants
- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazepine (Tegretol)
- Phenytoïne (DiHydan)

Antidépresseurs Neuroleptiques
- Aripiprazole (Abilify)
- Haloperidol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quetiapine (Xeroquel)

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

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

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

Corticoïdes
- Dexamethasone (Dectancyl)
- Methylprednisolone (Medrol)

Hypocholestérolémiants
- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)

Autres
- Ranitidine (Azantac)
- Contraceptifs hormonaux
- Sildenafil (Viagra)
- Digoxine
- Eplerenone (Inspra)

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

Antibiotiques
- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatipine)

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

Anticonvulsivants
- Carbamazépine (Tegratol)
- 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)

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

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Pamplemousse
- Réglisse
- Gemfibrozil (Lipur)

Antibiotiques
- Érythromycine (Erythrocine)
- Clarithromycine (Zeclac)
- Télithromycine (Ketec)
- Josamycine (Josacine)

Annexe 8. Interactions médicamenteuses avec encorafenib/binimetinib

Substances dont le taux fluctue avec la prise de ENCORAFENIB

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

Antibiotiques
- Clarithromycine (Zeclar)
- Doxycycline (Doxypalu)

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

Anticoagulants
- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)

Anticonvulsivants
- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazepine (Tegretol)
- Phenytoïne (DiHydan)

Antidépresseurs Neuroleptiques
- Aripiprazole (Abilify)
- Haloperidol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quetiapine (Xeroquel)

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

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

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

Corticoïdes
- Dexamethasone (Dectancyl)
- Methylprednisolone (Medrol)

Hypocholestérolémiants
- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)

Autres
- Ranitidine (Azantac)
- Contraceptifs hormonaux
- Sildenafil (Viagra)
- Digoxine
- Eplerenone (Inspra)

Substances qui DIMINUENT le taux de ENCORAFENIB

Antibiotiques
- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatipine)

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

Anticonvulsivants
- Carbamazépine (Tegratol)
- Phénytoïne (DiHydan)
- Phénobarbital

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Millepertuis
- Alcool
- Tabac

Substances qui AUGMENTENT le taux de ENCORAFENIB

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

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

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

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Pamplemousse
- Réglisse
- Gemfibrozil (Lipur)

Antibiotiques
- Érythromycine (Erythrocine)
- Clarithromycine (Zeclac)
- Télithromycine (Ketec)
- Josamycine (Josacine)

Substances dont le taux fluctue avec la prise de BINIMETINIB

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

Anticoagulants
- Warfarine (Coumadine)
- Acenocoumarol (Sintrom)

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

Antibiotiques Antifungiques
- Clarithromycine (Zeclar)
- Doxycycline (Doxypalu)
- Voriconazole (Vfend)

IPP
- Ésoméprazole
- Lansoprazole
- Oméprazole
- Pantoprazole

Anticonvulsivants
- Lamotrigine (Lamictal)
- Valproate de sodium (Depakine)
- Carbamazepine (Tegretol)
- Phénobarbital
- Phenytoïne (DiHydan)

Antidépresseurs Neuroleptiques
- Aripiprazole (Abilify)
- Haloperidol (Haldol)
- Mirtazapine (Norset)
- Quetiapine (Xeroquel)
- Citalopram
- Agomelatine (Valdoxan)
- Amitriptyline
- Moclobémide (Moclamine)
- Olanzapine
- Miansérine
- Imipramine
- Duloxétine
- Clobazam
- Clomipramine
- clozapine

Hypocholestérolémiants
- Atorvastatine (Tahor)
- Simvastatine (Elisor)

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

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

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

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

Substances qui DIMINUENT le taux de BINIMETINIB

Antibiotiques
- Rifampicine (Rifadine)
- Rifabutine (Ansatipine)

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

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

Anticonvulsivants
- Carbamazépine (Tegratol)
- Phénytoïne (DiHydan)
- Phénobarbital

Substances qui AUGMENTENT le taux de BINIMETINIB

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

IPP
- Lansoprazole
- Ésoméprazole
- Oméprazole
- Pantoprazole

Antibiotiques
- Érythromycine (Erythrocine)
- Clarithromycine (Zeclac)
- Télithromycine (Ketec)
- Josamycine (Josacine)
- Ciprofloxacine (Ciflox)
- Norfloxacine

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

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

Autres
- Aprepitant (Emend)
- Pamplemousse
- Réglisse
- Gemfibrozil (Lipur)
- Fluvoxamine (Floxifral)
- Felbamate (Taloxa)
- Ticlopidine (Ticlid)
- Topiramate (Epitomax)
- Modafinil (Modiodal)
- Ciclosporine
- Désogestrel
- Dipyridamole
- Duloxétine
- Fluoxétine
- Halopéridol
- Irbésartan
- Méthadone
- Nilotinib
- Paroxétine
- Quétiapine
- Quinidine
- Sertraline
- 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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

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.