



HAL
open science

Évaluation des besoins des patients en information sur les traitements systémiques du mélanome et élaboration de fiches d'information destinées aux patients et aux professionnels de santé

Lisa Delorme, Emilie Capitan

► To cite this version:

Lisa Delorme, Emilie Capitan. Évaluation des besoins des patients en information sur les traitements systémiques du mélanome et élaboration de fiches d'information destinées aux patients et aux professionnels de santé. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03371292

HAL Id: dumas-03371292

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371292>

Submitted on 15 Oct 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**EVALUATION DES BESOINS DES PATIENTS EN INFORMATION SUR LES TRAITEMENTS
SYSTEMIQUES DU MELANOME ET ELABORATION DE FICHES D'INFORMATION
DESTINEES AUX PATIENTS ET AUX PROFESSIONNELS DE SANTE.**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE, DIPLÔME D'ÉTAT

Par Lisa DELORME

[Données à caractère personnel]

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE, DIPLÔME D'ÉTAT

Par Emilie CAPITAN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT AUX UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 09/10/2020

DEVANT LE JURY DE MÉDECINE COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. Marie-Thérèse LECCIA

Membres :

Pr. Julie CHARLES

Dr. Juliette FERNOUX

ET LE JURY DE PHARMACIE COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. Benoît ALLENET

Membres :

Dr. Dominique CHARLETY

Dr. Caroline VINCENT

*Les UFR de Médecine et de Pharmacie de Grenoble n'entendent donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

LISTES DES ENSEIGNANTS



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

REMERCIEMENTS

A notre jury,

A **Madame la Professeure Marie-Thérèse LECCIA** de nous faire l'honneur de présider notre jury. Merci pour votre implication dans la formation et l'accompagnement des internes de dermatologie. Veuillez trouver, ici, l'expression de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

A **Monsieur le Professeur Benoit ALLENET**, d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de nous avoir guidées dans notre projet par ses travaux sur l'éducation thérapeutique.

A **Madame la Professeure Julie CHARLES**, pour nous avoir soutenues et accompagnées tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité et vos remarques enrichissantes, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

A **Madame le Docteur Dominique CHARLETY**, pour avoir accepté de codiriger ce travail, pour votre accessibilité, votre patience et votre travail de relecture.

A **Madame le Docteur Juliette FERNOUX**, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. L'expertise d'un médecin généraliste est pour nous très enrichissante.

A **Madame le Docteur Caroline VINCENT**, de nous faire l'honneur de représenter la pharmacie d'officine dans ce jury.

A tous ceux qui nous ont aidés dans notre projet,

A **Monsieur le Dr Arnaud SEIGNEURIN** pour la réalisation des statistiques.

Aux **Pharmaciens et Médecins généralistes** qui ont apporté un regard extérieur sur nos fiches : les Dr BRIAND, DELVEAN-MORRETON, FARAT, MARTEL, JUTTET et ORSET.

Aux **Patients Partenaires du CHUGA** pour leur motivation et leur implication dans notre projet.

A **Stéphane MOURET** pour nous avoir permis de surmonter les difficultés administratives nécessaires pour mener à bien ce projet.

A **Juliana COSTA** pour son investissement exceptionnel et auprès des patients en hôpital de jour. Merci pour ton aide dans ce travail.

A **l'équipe du 11^èA**, infirmières, aides-soignantes et internes pour nous avoir aidées à diffuser et récolter nos questionnaires.

A **tous les patients** qui ont accepté de participer à notre étude.

A **nos relecteurs et correcteurs**.

Remerciements de Lisa :

A **Emilie**, ma co-thésarde, merci d'avoir accepté de te lancer dans ce projet avec moi, merci pour ton implication et ta rigueur c'était un plaisir de travailler avec toi !

A mes enseignants et aux équipes que j'ai rencontré dans mon cursus,

Julie pour ton encadrement dans la réalisation de ce travail et surtout pour ta gentillesse et ta bienveillance au cours de mon internat. **Isabelle** pour m'avoir fait découvrir et aimer la Dermatologie au 11^{ème} C, **Sabiha** pour ton soutien et ta bienveillance auprès des internes, **Mathilde** pour ton accessibilité et ton investissement dans l'enseignement, **Pauline** et **Alexis** pour m'avoir initiée à l'allergologie, **Marie** pour ta bonne humeur et ton enthousiasme, **Karima** pour ta disponibilité et ton encadrement, **Amélie** et **Meryl** j'ai été très heureuse de vous retrouver comme chef après avoir été votre cointerne !

Aux secrétaires, aides-soignantes, infirmières de dermatologie et en particulier à Alexandra et Céline pour leur aide précieuse en consultation.

A l'équipe d'Annecy, **Julie**, **Anne-Claire**, **Laure** pour ce semestre enrichissant passé à vos côtés. A **Pauline** pour tout ce que tu m'as appris et pour tes conseils encore précieux.

A **Kelly**, **Sophie**, **Tannvir**, et l'équipe des internistes c'était un plaisir de travailler avec vous et avec pendant ces 7 mois à la réunion.

A mes Co Internes,

Josépha, **Manue**, **Marion**, **Cédric**, **Pauline**, **Kabil**, **Marie**, **Fawaz**, **Thao**, **Margaux**, **Théo** pour ces bons moments dans le service, à l'internat, en DU ou autour du 7^{ème} continent !

A ma Famille,

A **mes Parents** pour votre soutien tout au long de mes études de médecine. Vous avez réussi à transmettre à vos enfants votre goût du travail et de la réussite.

A **Lauréline**, modèle de réussite dans les projets même les plus fous, à **Valentine** pour ton intelligence, ta créativité et pour ton aide précieuse dans ce travail, **Gautier** pour ton optimisme et ta maturité.

A mon tout nouveau beau-frère **Joseph** et à **Clemens** : merci de rendre mes sœurs aussi heureuses.

Merci pour ces beaux moments passés ensemble qui font la force de notre famille.

A mes **Grands-Parents Paternels** en souvenir des cocas à Albigny dans votre jardin fleuri qui a illuminé mon enfance.

A mes **Grands-Parents Maternels**, mon Grand-Père pour les moments de bonheur, à Mam Eliane dont les racines ont nourri ma vocation de médecin.

A **Janine** qui s'est si bien occupée de ses petits neveux et nièces.

A toutes les autres personnes de ma famille.

A mes Amis,

Mes amies de toujours,

Karine pour ton amitié et ton soutien depuis si longtemps (et aussi ton humour !). **Léa**, la plus mignonne merci pour tous ces bons moments et surtout pour ces quelques mois à tes côtés à la Réunion. **Clémence** pour nos fous-rires à n'en plus finir et **Valentine** pour ces étés dans les Landes ou en Bretagne.

Agathe, Estelle, Léa G pour ces belles années au lycée et ces weekends de retrouvailles, j'ai hâte d'être au prochain pour rencontrer le petit Eliott !

De l'externat,

Clara et notre trio infernal, ces voyages, ces soirées, ces révisions, quelle belle rencontre ! **Ange** pour ta force et ton optimisme qui ont rendu plus paisible toutes ses années de médecine, **Aurore, Alix, Adé** sans qui le OFF ne serait pas pareil merci pour tous ces weekends et surtout pour toutes vos qualités !

Pour le **groupe du Cha** et notre traditionnelle semaine de vacances autour de volley, coinches et d'Unlock !

Sophie, Rachel, Mathilde merci pour votre soutien et votre bonne humeur en P1. Pour **Alex** et **Julia** et cette montée mémorable au piton des neiges !

De l'internat,

A ce premier semestre à Annecy, **Pauline** pour tous ces recettes, ces voyages et ces randonnées et surtout ce tour du Mont Blanc, **Céline** la meilleure co interne, **Rose** pour son brin de folie (et surtout ses sheety shoes), **Florent, Hugo, Julie, BB, Corentin**

Pour ces belles rencontres de Grenoble, **Sarah** pour ces bastilles, ces rando raquettes, ces vacances, et surtout ces discussions interminables autour de tisanes aux queues de cerise ! **Pauline G** et les fest-noz, **Mona, Lucile, Léonor, Nelly** pour ces bons moments bd Edouard Rey.

De la Réunion, **Aurore** et **Ophé** nos superbes plongées et cette semaine inoubliable à Mayotte, **Guillaume** pour ses cours d'escalade et surtout ses bavarois à la framboise, **Marin** et ses leçons de Créole, et **Camille** et ses bonnes blagues.

Merci de m'avoir accompagnée tout au fil de ces années

À tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui. Merci à tous.

Remerciements d'Emilie :

Merci à Dominique CHARLETY d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir dirigée vers ce projet de collaboration médecin-pharmacien. Merci pour votre soutien et votre disponibilité lors de ces deux dernières années. Des stages au CHU à la thèse, vous avez éveillé en moi un intérêt profond pour l'accompagnement des patients en cancérologie et le rôle que peut avoir le pharmacien dans ce domaine-là.

Merci à tous mes professeurs, et tout particulièrement à Benoît ALLENET, Jean-Didier BARDET et Béatrice BELLET, pour leurs enseignements et leur partage d'expérience toujours enrichissant sur l'exercice de la pharmacie d'officine.

A mes maîtres de stage, de la 2^{ème} à la 6^{ème} année, pour leur accueil et leur temps consacré à me former.

A mes amis de la fac, ceux qui ont rendu ces dernières années encore meilleures :

A ma petite Nono, qui me supporte depuis bien 10 ans qui a accepté la coloc pour le meilleur et pour le pire. Merci (entre autres) pour ces soirées autour d'une (parfois plusieurs) bières, et ces sessions karaoké que je n'aurais pu faire avec personne d'autre que toi.

A toi, Marine et les journées de révisions entrecoupées de pauses thé (ou l'inverse ?). Même sans menaces de rupture amicale, je t'aurais remercié quand même pour tous ces bons moments passés (bien trop nombreux pour être énumérés) depuis notre rencontre.

Au PL national, le 4^{ème} cavalier de l'apocalypse de notre team d'officinaux, pour ta spontanéité et ton humour à toute épreuve. Il n'y en a vraiment pas deux comme toi !

A tous mes autres camarades de la promo officine et tout particulièrement à l'équipe de choc de la JGPO 2019 pour ces souvenirs mémorables !

Aux girls des Feux de l'Amour : Colette, Marion et Gabi, vous êtes la crème de la crème, merci pour votre soutien. A distance sociale acceptable, en visio ou en vrai, vous avez toujours répondu présentes dans les moments difficiles.

A mes collègues de la pharma des Cèdres, pour votre aide apportée et cette bonne ambiance qui rend mes journées plus fun.

A ma famille et mes amis, qui ont supporté les « j'peux pas, je dois bosser » pendant près de 6 ans et qui m'ont soutenue de près ou de loin dans mes études.

Et enfin, merci à toi Lisa d'avoir accepté de te lancer dans une thèse avec une inconnue, qui plus est, d'une formation différente. Ta vision des choses a été plus qu'enrichissante pour moi et combinée avec ton implication, ton sérieux et ton professionnalisme, cela a contribué à faire de cette thèse un projet dont nous sommes toutes les deux fières aujourd'hui !

Je dédie ce travail à mon grand-père Ferrante.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIERES	13
TABLE DES ILLUSTRATIONS	16
INDEX DES TABLEAUX.....	17
ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	22
1. Point sur le mélanome.....	22
1.1 Généralités.....	22
1.2 Prise en charge du mélanome	23
2. Traitements.....	24
2.1 Immunothérapie	24
2.1.1 Mécanisme.....	24
2.1.1.1 PDL1/PD1	25
2.1.1.2 CTLA4.....	26
2.1.2 Molécules.....	27
2.1.2.1 Ipilimumab, anti-CTLA4	27
2.1.2.2 Pembrolizumab, anti PD1.....	28
2.1.2.3 Nivolumab, anti PD1.....	29
2.1.2.4 Association ipilimumab et nivolumab	29
2.2 Thérapie ciblée :.....	35
2.2.1 Mécanisme.....	36
2.2.2 Molécules disponibles	37
2.2.2.1 Vémurafénib (ZELOBRAF®) – Cobimétinib (COTELLIC®)	38
2.2.2.2 Dabrafénib (TAFINLAR®) –tramétinib (MEKINIST®).....	39
2.2.2.3 Encorafénib (BRAFTOVI®) –Binimétinib (MEKTOVI®)	40
2.2.3 Effets indésirables des thérapies ciblées.....	41
3. Prise en charge en hôpital de jour	43
4. Education thérapeutique en onco-dermatologie	47
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODE	50
1. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients :	50

2.	Questionnaire utilisé :	50
3.	Méthode de passation du questionnaire	51
4.	Codage	52
5.	Analyse statistique	52
PARTIE 3 : RESULTATS.....		53
1.	Population.....	53
2.	Avis des patients sur l'accès et la qualité de l'information	59
3.	Place du médecin généraliste dans la prise en charge des patients :.....	65
4.	Parcours du patient en cas d'effets indésirables.....	67
5.	Répercussion du traitement sur la qualité de vie (professionnelle et personnelle)	69
6.	Information devant figurer sur nos fiches d'information :	72
PARTIE 4 : DISCUSSION		73
1.	Mise en perspective des résultats.....	73
1.1	Evaluation de l'information des patients.....	73
1.2	Place des professionnels de santé extra hospitaliers	75
1.3	Impact du traitement sur la qualité de vie.....	77
2.	Force de l'étude	78
3.	Biais de l'étude	78
3.1	Biais de sélection.....	78
3.2	Biais de classement	79
3.3	Biais de confusion	79
4.	Implications futures	79
PARTIE 5 : CREATION DE FICHES.....		81
1.	Objectifs	81
1.1	Pour le Patient.....	81
1.2	Adhésion médicamenteuse.....	82
1.3	Pour le professionnel de santé.....	83
1.4	Droit à l'information.....	83
2.	Travaux déjà existants	84
2.1	Documents proposés par les laboratoires	84
2.2	Documents créés au niveau régional	85
3.	Construction des fiches	86
3.1	Pertinence	87

3.2 Thème, public et type de document	87
3.3 Stratégie de diffusion	88
3.4 Documents existants	88
3.5 Contenu du document	88
3.6 Rédaction et présentation :	89
3.7 Phase de test :	90
3.7.1 Degré de lisibilité	90
3.7.2 Test de compréhension auprès d'un échantillon d'utilisateurs	92
3.8 Finalisation et diffusion	92
3.9 Evaluation de l'impact post-diffusion :	93
CONCLUSION.....	95
BIBLIOGRAPHIE	95
ANNEXES.....	100
SERMENT D'HIPPOCRATE	150
SERMENT DE GALIEN	151
RÉSUMÉ :	152
ABSTRACT:	153

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité du mélanome de la peau en France selon l'année. _____	23
Figure 2. Mode d'action des anti-PD1/PDL1 _____	25
Figure 3. Mode d'action des anti-CTLA4 _____	26
Figure 4. Blocage des voies CTLA4 & PD1. _____	30
Figure 5 : Notifications dans Vigilyze de cas d'effets indésirables cumulés pour le pembrolizumab, l'ipilimumab et le nivolumab (en %) _____	31
Figure 6 : Schéma de la voie MAPkinase et ses inhibiteurs dans une cellule de mélanome porteuse de la mutation de BRAFV600E (31) _____	36
Figure 7 : Parcours du patient en hôpital de jour au CHUGA _____	44
Figure 8 : Diagramme de répartition de la population de l'étude _____	53
Figure 9 : Sexe et âge de la population étudiée _____	54
Figure 10 : Niveau d'étude de la population étudiée _____	55
Figure 11 : Classes socio-professionnelles de la population étudiée _____	56
Figure 12 : Distance en km et temps de trajet entre le CHU et le domicile du patient dans la population étudiée _____	57
Figure 13 : Type et date d'initiation du traitement chez chaque patient _____	57
Figure 14 : Antécédant d'effet indésirable des traitements _____	59
Figure 15 : Sources d'information sur la prise en charge du mélanome _____	60
Figure 16 : Sources d'information des patients sur les effets indésirables des immunothérapies et thérapies ciblées _____	60
Figure 17 : Qualité de l'information reçue par le patient de 0 (information non fiable) à 4 (information fiable) _____	61
Figure 18 : Retour à propos de l'information écrite remise au patient au début de sa prise en charge _____	62
Figure 19 : Niveau de satisfaction de l'information reçue sur les effets indésirables des traitements du mélanome _____	62
Figure 20 : Connaissance déclarée des patients sur les effets indésirables graves des traitements _____	63
Figure 21 : Score obtenu au quizz sur les effets indésirables _____	63
Figure 22 : Avis des patients sur la création d'une fiche information patient _____	64
Figure 23 : Connaissance du diagnostic de mélanome par le médecin généraliste _____	65
Figure 24 : Intégration du médecin généraliste dans la prise en charge du mélanome _____	66
Figure 25 : Fréquence de consultation du patient en médecine générale _____	66
Figure 26 : Acteurs de l'aide à la prise en charge des effets indésirables des traitements _____	67
Figure 27 : Cotation des moyens de prise en charge des effets indésirables _____	68
Figure 28 : Solutions trouvées pour la prise en charge des effets indésirables _____	68
Figure 29 : Exercice d'une activité professionnelle _____	69
Figure 30 : Répercussion du traitement sur l'activité professionnelle _____	69
Figure 31 : Répercussions du traitement sur la qualité de vie du patient (regroupées par catégories) _____	71
Figure 32 : Etapes clefs de l'élaboration d'un document d'information selon la HAS (2008) (47) _____	86

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Effets indésirables immunologiques associés aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans le mélanome avancé (23).....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 2 : Résumé des différents protocoles de thérapies ciblées</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 3 : Répartition des patients en fonction de leur protocole thérapeutique.....</i>	<i>58</i>
<i>Tableau 4 : Connaissance déclarée du patient en fonction de la tranche d'âge.</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 5 : Connaissance déclarée du patient en fonction des antécédents d'effets indésirables.</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 6 : Corrélation entre le type de traitement reçue et le retentissement professionnel.</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 7 : Répercussions du traitement sur la qualité de vie du patient.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 8 : Informations jugées utiles pour les patients</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 9: Indice de Flesch cotant la lisibilité d'un document.....</i>	<i>90</i>

ABREVIATIONS

AJCC : *American Joint Committee on Cancer* « commission mixte américaine sur le cancer »

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CD28 : Cluster de Différentiation 28

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPK : Créatine PhosphoKinase

CSP : Catégorie Socioprofessionnelles

CTLA4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein4* « antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique »

E.i. : Effet Indésirable

ERK : *Extracellular signal-Regulated Kinase* « kinase régulée par signal extracellulaire »

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN γ : Interféron Gamma

INCa : Institut National du Cancer

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase* « kinase activée par mitogène »

MEK : MAPK/ERK Kinase

MHC : *Major Histocompatibility Complex* « complexe majeur d'histocompatibilité »

OMÉDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OncoAuRA : Oncologie Auvergne Rhône Alpes

ONISEP : Office National d'Information Sur les Enseignements et les Professions

PD-1 : *Programmedcelldeath1* « mort cellulaire programmée 1 »

PD-L1 : *ProgrammedDeath-Ligand 1* « ligand 1 de mort programmée »

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TCR : *T Cell Receptor* « récepteur des cellules T »

TNF α : *TumorNecrosis Factor Alpha* « facteur de nécrose tumorale alpha »

Treg : Lymphocyte T Régulateur

SMR : Service Médical Rendu

INTRODUCTION

Le mélanome est un cancer de la peau développé aux dépens des mélanocytes. Son taux d'incidence est en forte augmentation depuis 1990. Chez l'homme il s'agit du cancer solide qui a la plus forte augmentation d'incidence en France entre 2010 et 2018 (2).

Ce cancer est de très bon pronostic lorsqu'il est pris en charge à un stade précoce (stade 1 localisé) mais il était jusqu'à il y a quelques années de très mauvais pronostic dans les formes plus avancées.

Les traitements des mélanomes au stade avancé se sont beaucoup modifiés ces dernières années avec l'émergence de nouvelles molécules : les thérapies ciblées (anti BRAF et anti MEK) et l'immunothérapie (anticorps anti PD1 et anti CTLA4).

Ces thérapeutiques ont permis une amélioration nette de la survie sans progression des malades métastatiques et une amélioration de la survie à 5 ans.

Ces nouveaux traitements présentent des « nouveaux effets indésirables » différents de ceux retrouvés dans les chimiothérapies classiques. Ces toxicités spécifiques peuvent être potentiellement graves voire létales et nécessitent des prises en charge rapides et spécifiques.

Dans ce contexte, les patients traités par ces nouvelles molécules doivent recevoir une information précise pour bien connaître leurs traitements, leurs effets indésirables et les manifestations qui nécessitent une consultation en urgence.

Pour améliorer le parcours de soin du patient, une collaboration ville hôpital est primordiale avec les intervenants libéraux (médecins généralistes, pharmaciens ...) qui sont des interlocuteurs de proximité pour le patient.

Le but de notre travail est de concevoir des outils pédagogiques permettant d'aider le patient dans la gestion de son traitement et de favoriser la coopération entre les professionnels de santé de ville et du CHUGA. Nous avons voulu créer deux fiches d'information par médicament : une à destination du patient, l'autre à destination de ses soignants.

Afin de répondre au mieux aux attentes des patients, nous les avons au préalable interrogés sur leurs besoins et leur parcours de soins par le biais d'un questionnaire.

L'objectif principal du questionnaire était de recueillir l'avis des patients sur l'accès à l'information et d'évaluer leur niveau de connaissance sur les effets indésirables des traitements. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le parcours du patient dans la prise en charge d'un effet indésirable, d'estimer la place du médecin généraliste dans ce parcours de soin et de cibler les informations qui doivent figurer sur la fiche d'information du patient.

PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

1. Point sur le mélanome

1.1 Généralités

Le mélanome est un cancer de la peau développé par la transformation maligne des mélanocytes. Les mélanocytes sont des cellules de la peau responsables de la synthèse de mélanine. Elles sont essentiellement présentes dans la peau mais également dans les yeux (choroïde), les méninges, les muqueuses (buccale, digestive, ORL, génitale et rectale). Il existe donc des mélanomes cutanés, choroïdiens, ou muqueux. Il s'agit du cancer cutané le plus agressif avec une capacité importante de faire des métastases à distance.

Il existe 4 types de mélanomes cutanés selon leur forme histologique : le mélanome superficiel extensif, le mélanome nodulaire, le mélanome acro-lentigineux et le mélanome de Dubreuilh. Le mélanome superficiel extensif est le plus fréquent (60%).

Les facteurs de risque de mélanome reconnus à ce jour sont les antécédents personnels ou familiaux de mélanome, la présence d'un syndrome des naevus atypiques, les phototypes clairs, l'immunodépression et les facteurs de risque environnementaux (expositions solaires intenses intermittentes et dans l'enfance, bronzage par UV artificiels).

Le mélanome représente la 13ème cause de cancer chez la femme et la 7ème chez l'homme (1). Chez l'homme son taux d'incidence est en forte augmentation, il a été multiplié par 5 depuis 1990 et il s'agit du cancer solide qui a la plus forte augmentation

d'incidence. Chez la femme, l'incidence a été multipliée par 3. La mortalité a également augmenté depuis 1990, mais elle semble s'être plutôt stabilisée depuis 2010 (2). [Figure 1]

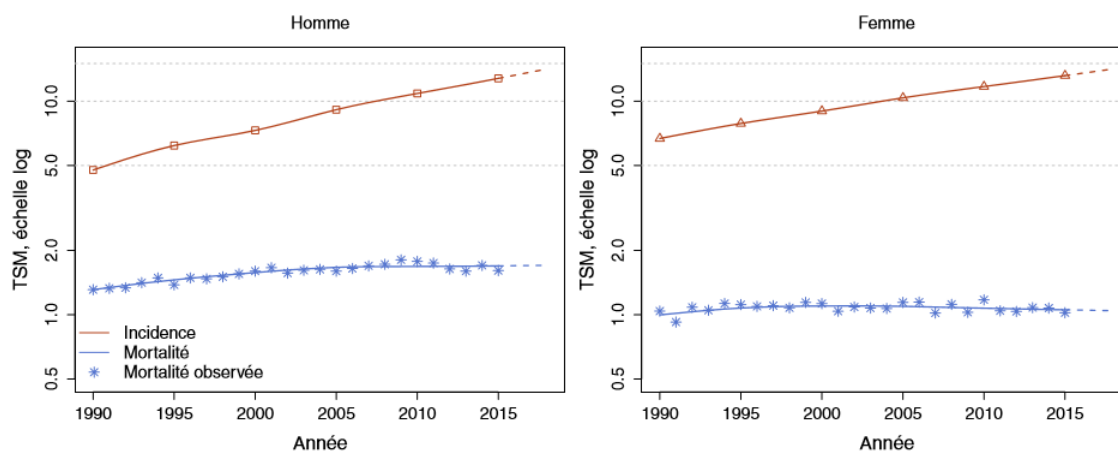


Figure 1. Taux d'incidence et de mortalité du mélanome de la peau en France selon l'année. (TSM = taux standardisés monde) (2)

Ce cancer est de très bon pronostic lorsqu'il est pris en charge à un stade précoce (Stade 1 localisé) mais son pronostic était jusqu'à l'arrivée des nouveaux traitements très mauvais dans les formes plus avancées. Le taux de survie à 5 ans pour les mélanomes de stade précoce est de 85 %, ce taux chute à 18 % pour les mélanomes de stade IV (métastatiques) (3).

1.2 Prise en charge du mélanome

La prise en charge du mélanome dépend du stade de la maladie. Dans les formes localisées, les stades I et II selon l'AJCC 8 [Annexe 1], le traitement est chirurgical avec l'exérèse du mélanome et une reprise chirurgicale complémentaire systématique avec des marges de sécurité.

Dans les formes métastatiques (stade IV) un traitement systémique est entrepris. Le choix de la première ligne de traitement dépend de la présence ou non de mutation dans le mélanome :

- Si le mélanome présente la mutation BRAF^{V600E} cela permet d'utiliser en 1^{ère} ligne un traitement ciblé par l'association d'anti-BRAF et d'anti-MEK.

- Si le mélanome n'est pas BRAF^{V600E} muté, le patient reçoit en première ligne un traitement par immunothérapie (1,3).

Depuis 2018, un traitement systémique par thérapie ciblée ou immunothérapie est également proposé en traitement adjuvant aux patients ayant des formes localement avancées (stade III). Le patient est alors traité pendant 1 an après la prise en charge chirurgicale initiale.

2. Traitements

2.1 Immunothérapie

En France, l'immunothérapie est en large expansion depuis plusieurs années. En effet, le mélanome est le type de cancer qui possède actuellement le meilleur taux de réponse (40%) à ce type de thérapie avec le lymphome de Hodgkin (60%) (4). Elle stimule l'immunité cellulaire impliquée dans la reconnaissance et la destruction des tumeurs.

2.1.1 Mécanisme

Chez un sujet sain la défense anti tumorale est régulée par des récepteurs appelés « points de contrôle immunitaire » à la surface des cellules immunitaires. Les cellules cancéreuses chez un sujet malade peuvent neutraliser ce système immunitaire, via le détournement « des points de contrôle immunitaire », inhibant ainsi la réponse antitumorale. L'immunothérapie intervient alors pour désactiver l'inhibition de ces points de contrôle, afin qu'ils redeviennent capables de lutter contre la progression tumorale. Dans la plupart des cancers candidats à une immunothérapie, les points de contrôle visés

pour la thérapie sont les PD1 (*Programmed Cell Death Protein 1*) ou les CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4*) (5).

2.1.1.1 PDL1/PD1

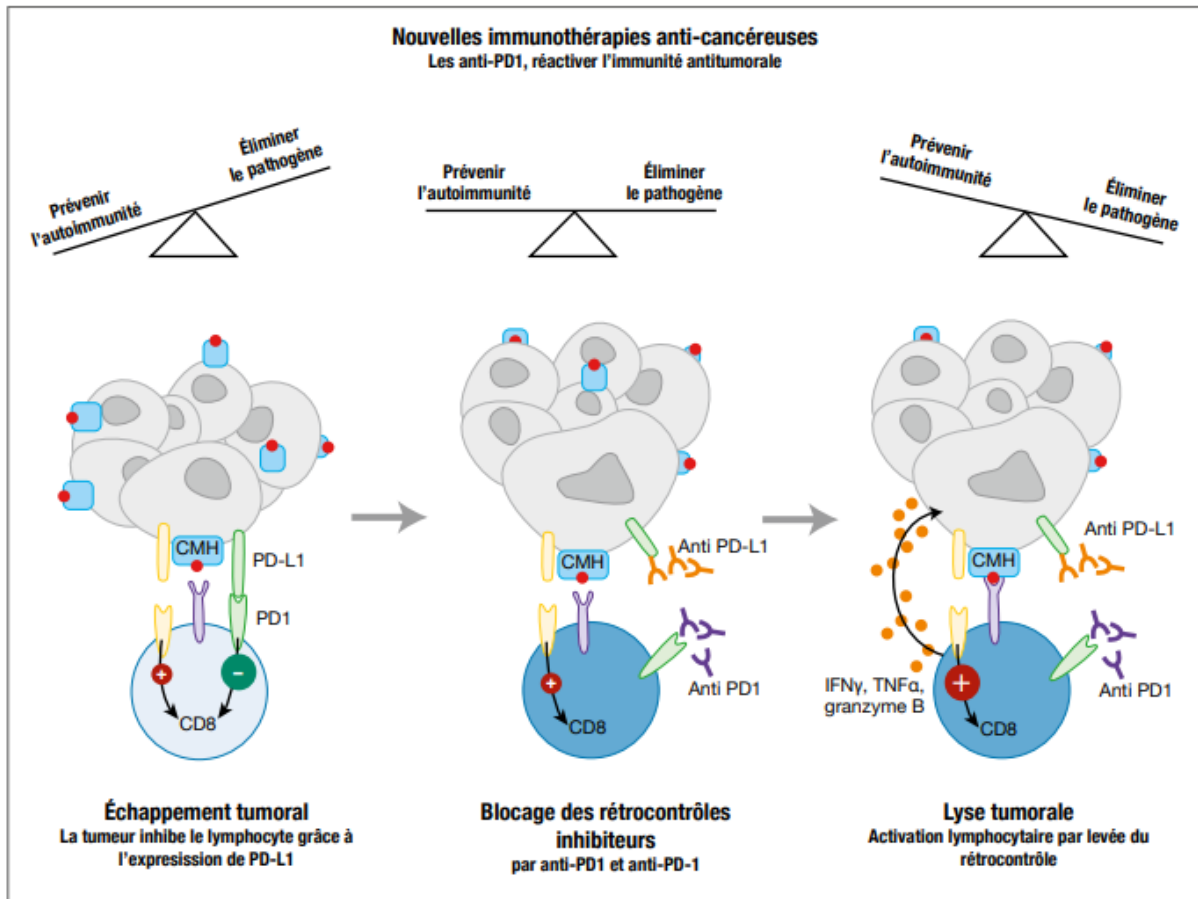


Figure 2. Mode d'action des anti-PD1/PDL1 (6)

Les cellules cancéreuses produisent un ligand PDL1 à leur surface pour se lier au lymphocyte T CD8+ qui exprime PD1. Le lymphocyte TCD8 est alors bloqué et ne peut pas détruire la cellule cancéreuse. [Figure 2]

L'immunothérapie consiste à administrer :

- des anticorps anti PDL1 qui vont empêcher l'interaction de la cellule cancéreuse avec le « lymphocyte »
- des anticorps anti PD1 qui vont venir se fixer sur le récepteur à la place de la « cellule cancéreuse »

Le lymphocyte T CD8+ peut alors se lier au CMH, détecter la cellule cancéreuse et relarguer ses éléments cytotoxiques pour éliminer la cellule (IFN γ , TNFa, granzyme, perforine...) Ainsi, cette immunothérapie agit au niveau des cellules tumorales, dans les tissus périphériques, ce qui engendre par conséquent une réponse tardive (7). [Figure 2]

2.1.1.2 CTLA4

A l'inverse, le CTLA4 intervient plus précocement dans la réponse immunitaire et se concentre principalement dans les tissus lymphoïdes, au niveau des lymphocytes T.

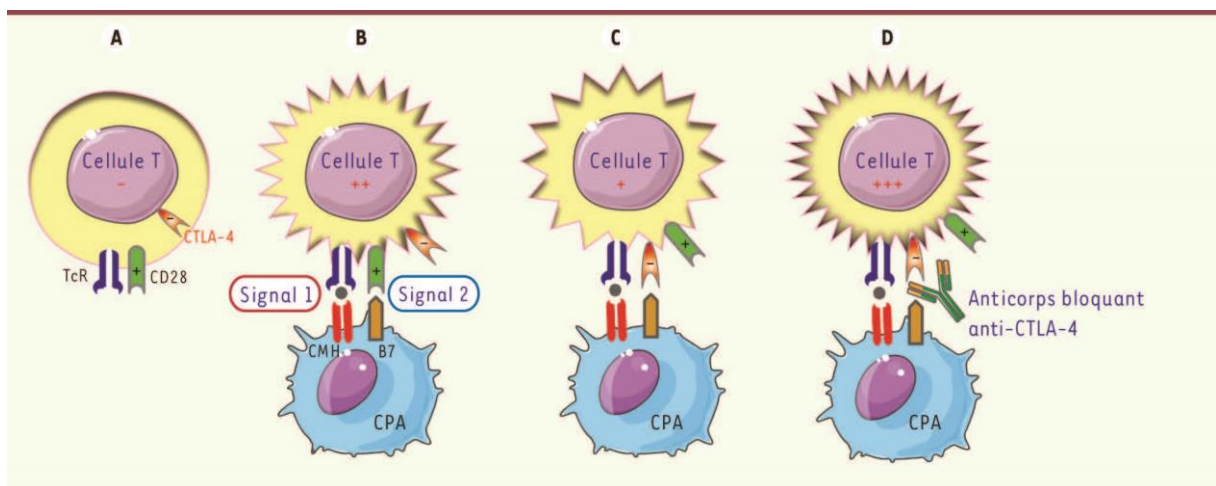


Figure 3. Mode d'action des anti-CTLA4 (8)

Au repos, le récepteur est intracytoplasmique et migre à la surface de la membrane après activation via la fixation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de la cellule présentatrice d'antigène (CPA) au TcR (*T-cellreceptor*). Le CTLA4 partage le même ligand que le CD28, qui est un costimulateur du TcR, entraînant la production de cytokines. Lorsque c'est CTLA4 qui s'y fixe, cette costimulation est inhibée ainsi que l'activation cellulaire, ce qui diminue la réponse immune. [Figure 3]

Les anti-CTLA4 favorisent la costimulation TcR/CD28 en empêchant la fixation de la CPA sur le récepteur CTLA4 et ainsi favorise le maintien d'un niveau d'activation intense dans le lymphocyte T.

2.1.2 Molécules

2.1.2.1 Ipilimumab, anti-CTLA4

Mise sur le marché en octobre 2011, l'ipilimumab (YERVOY®) est l'une des premières immunothérapies à bénéficier d'un service médical rendu important et une amélioration du service rendu de niveau IV dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en l'absence d'alternative validée par une AMM (9). [Annexe 2].

Ce traitement est la plupart du temps administré en bithérapie avec le nivolumab. Il s'administre par voie intraveineuse chez l'adulte de plus de 12 ans, à raison de 3mg/kg en perfusion de 90 minutes. Si le traitement est toléré, le patient recevra 4 doses en tout, espacées de 3 semaines.

Sur le plan pharmacocinétique, l'ipilimumab a une demi-vie d'environ 15 jours. Sa clairance systémique est constante (16.8ml/h) et très peu d'accumulation a été détectée pendant les essais cliniques. Par ailleurs, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique légère préexistante ne semble pas avoir d'impact sur sa clairance (10).

Dans le traitement du mélanome, l'ipilimumab fut la première immunothérapie à démontrer une prolongation de la survie globale du patient (11). L'analyse de plusieurs études de phase II et III a montré une stabilisation de la courbe de survie autour de 3 ans avec un taux de survie entre 20% et 25% quel que soit le profil de patient (naïfs/précédemment traités) (12). Il reste néanmoins plus efficace en association avec le nivolumab, avec une survie globale à 5 ans de 52% contre 44% avec nivolumab seul et 26% avec ipilimumab seul (13).

2.1.2.2 Pembrolizumab, anti PD1

Le pembrolizumab obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en juin 2016 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), avec un service médical rendu (SMR) important et un ASMR de niveau IV [Annexe 2]. Par la suite, il obtiendra une extension d'indication en 2019 dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète, bénéficiant d'un SMR important et d'une AMSR de niveau III (14,15).

Il est administré en monothérapie à raison de 200mg toutes les 3 semaines ou 400mg toutes les 6 semaines, en perfusion intraveineuse sur 30 à 60 minutes. Dans l'indication d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou intolérance de la part du patient. Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome, il est administré sur une durée d'un an maximum en absence de toxicité.

Le pembrolizumab présente une demi-vie d'environ 22 jours et son élimination de la circulation se fait par catabolisme donc il ne présente a priori aucune interaction métabolique (16).

Le traitement par pembrolizumab seul a démontré son efficacité avec un taux de survie sans progression à 6 mois d'environ 46% versus 26% sous ipilimumab seul (17) mais également par rapport à la chimiothérapie (paclitaxel, carboplatine, dacarbazine ou temozolomide) chez des patients précédemment traités par ipilimumab (30% vs. 16% de taux de survie sans progression à 6 mois) (18).

2.1.2.3 Nivolumab, anti PD1

Le nivolumab présente le même mécanisme que le pembrolizumab, il s'agit d'un anti PD1 qui a obtenu son AMM sous le nom d'OPDIVO® en 2015. Il possède un SMR important et une ASMR de niveau III. Il est utilisé seul ou en association à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé. Cependant, les études ont montré une meilleure efficacité du point de vue de la survie globale et de la survie sans progression lorsque les deux molécules sont utilisées en bithérapie.

En monothérapie, le nivolumab peut être administré par voie intraveineuse à raison de 240mg en 30 mn toutes les 2 semaines ou 480mg en 60 mn toutes les 4 semaines.

De la même manière que le pembrolizumab, le nivolumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome, on ne décèle donc pas d'interaction médicamenteuse. Sa demi-vie théorique est estimée à 25 jours (19).

Le nivolumab a montré une bien plus grande efficacité face au traitement par chimiothérapie conventionnelle (dacarbazine). Les études démontrent une plus longue survie sans progression, une plus longue survie globale et un meilleur taux de réponse, le tout avec moins d'effets indésirables de grade III ou IV, chez des patients naïfs de traitement systémique, traités par nivolumab par rapport à ceux traités par dacarbazine (20).

2.1.2.4 Association ipilimumab et nivolumab

Le CTLA4 et les PD1/PDL1 n'interviennent pas au même niveau ni au même moment dans le processus de la réponse immunitaire. Le PD1 intervient plus tardivement et au niveau périphérique dans la réaction immunitaire alors que le CTLA4 agit précocement et

directement sur les cellules du tissu lymphoïde. Le blocage des CTLA4 permet la prolifération de plus de cellules T pour ainsi réduire l'immunosuppression. D'autre part, le blocage de PD1 restaure l'activité des cellules T qui avaient été désactivées par les cellules cancéreuses. L'association des deux molécules est donc intéressante pour leur action en synergie, il en résulterait une réponse immunitaire anti-tumorale durable dans le temps (21). [Figure 4]

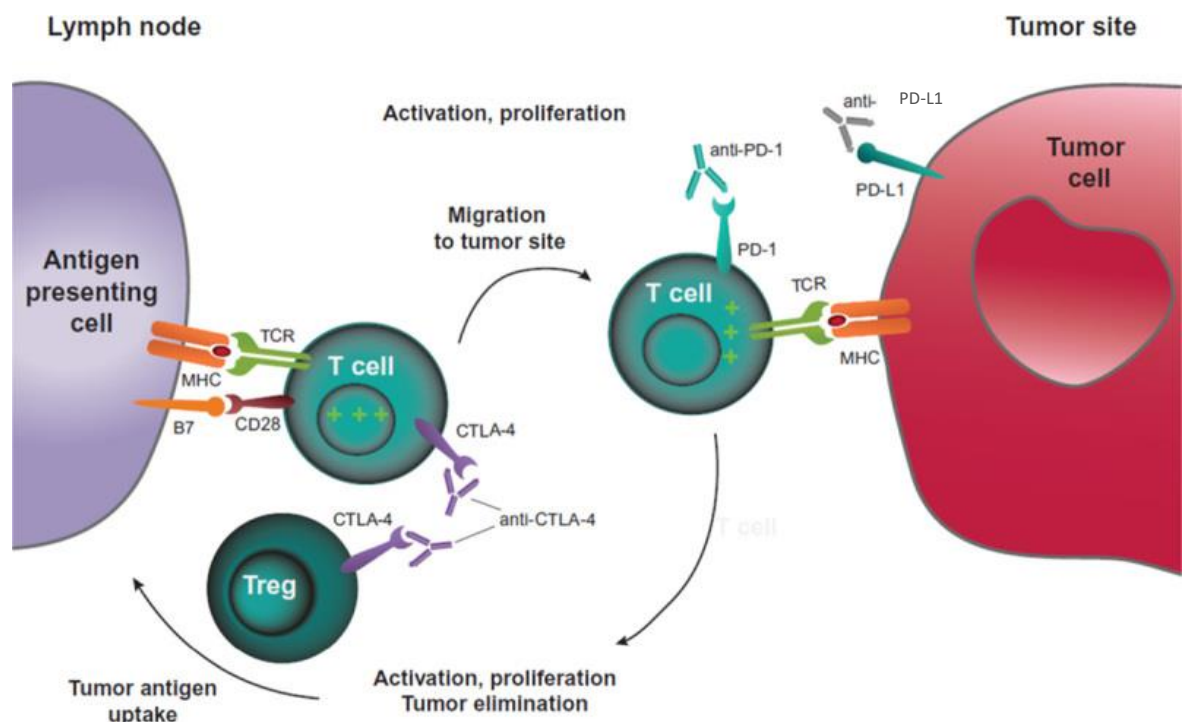


Figure 4. Blocage des voies CTLA4 & PD1.

MHC = complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR = récepteur des cellules T; Treg, = cellule T régulatrice. (21)

En bithérapie, le traitement se fait en deux temps :

- Une première phase où l'ipilimumab et le nivolumab sont administrés conjointement en intraveineuse à une posologie de respectivement 3mg/kg en 90 minutes et 1mg/kg en 30 minutes en perfusion intraveineuse. Les cures sont répétées 4 fois en tout, toutes les 3 semaines.
- Une deuxième phase où le nivolumab est administré seul à la même posologie que lorsqu'il est utilisé en monothérapie (cf. 3). La première dose de nivolumab seul devra

être administrée au moins 3 semaines après la dernière dose en association s'il est administré selon un schéma bimensuel ou au moins 6 semaines s'il est administré selon un schéma mensuel.

L'étude de phase III randomisée double aveugle CheckMate 067 démontre l'intérêt de l'association notamment au niveau de la survie sans progression qui s'élevait à 11,5 mois contre 6,9 mois pour le nivolumab seul et 2,9 mois pour l'ipilimumab seul. La survie globale était également améliorée avec 58% des patients toujours en vie à 36 mois contre 52% pour le nivolumab seul et 34% pour l'ipilimumab seul (22).

2.1.3 Effets indésirables communs des immunothérapies

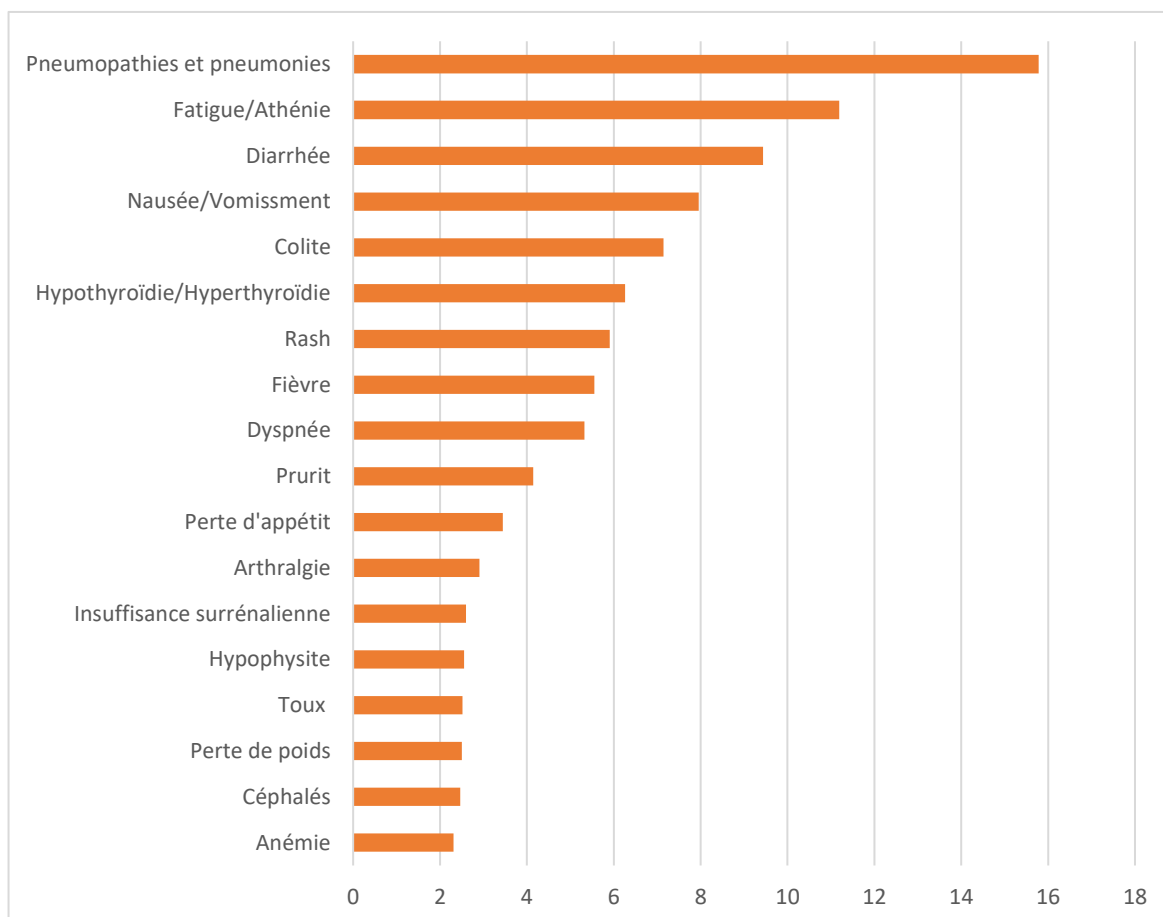


Figure 5 : Notifications dans Vigilyze de cas d'effets indésirables cumulés pour le pembrolizumab, l'ipilimumab et le nivolumab (en %)

Vigilyze, la base de pharmacovigilance mondiale de l'OMS recense tous les effets indésirables notifiés depuis la mise sur le marché des thérapeutiques. En additionnant les

données à la fois du pembrolizumab, du nivolumab et de l'ipilimumab, on recense les effets indésirables suivants : *[figure 5]*

Les notifications non pertinentes non retenues comme effets indésirables ou n'étant pas liées à la prise directe du médicament ont été retirées (26174 notifications retirées sur 70676 soit un effectif retenu de 44 502 notifications). *Ex : « mort » « utilisation hors indication » « progression tumorale »*

Certains de ces effets indésirables, notamment ceux de la sphère cutanée, hépatique ou gastro-intestinale, présentent une survenue plus précoce que les autres et surviennent en général dans les 3 premiers mois de traitement (3).

On cote la sévérité d'un effet indésirable par des grades. Un effet indésirable de grade 3 ou 4 nécessite en général l'arrêt de l'immunothérapie. Parmi les effets indésirables retrouvés, beaucoup sont aspécifiques de l'immunothérapie notamment l'asthénie, les arthralgies, les nausées, la perte d'appétit... De ce fait leur fréquence est souvent élevée par rapport aux autres mais leur grade dépasse rarement le grade II.

Les effets indésirables spécifiques de l'immunothérapie sont d'ordre immunologique. Ils peuvent être graves et parfois létaux d'où la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge spécifique. Ils peuvent toucher tous les organes mais les toxicités prédominantes sont gastro-intestinales, dermatologiques, hépatiques et endocriniennes. *[Tableau 1]*

	Pembrolizumab (2 mg/kg 2- and 3-weekly) [5]		Nivolumab (3 mg/kg 2-weekly) [7,8,10]		Ipilimumab (3 mg/kg 3-weekly) [5,10]		Ipilimumab + Nivolumab (3 mg/kg + 1 mg/kg every 3 weeks) [10]	
	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4
Diarrhoea (%)	14-17	1-3	11-19	0-2	23-33	3-6	44	9
Colitis (%)	2-4	1-3	1	<1	8-12	7-9	12	8
Hepatitis (%)	1-2	1-2	3-6	2-3	1-7	0-2	30	19
Pruritus (%)	14	0	16-19	<1	25-35	<1	33	2
Rash (%)	13-15	0	9-22	<1	15-21	1-2	28	3
Vitiligo (%)	9-11	0	5-11	0	2-4	0	7	0
Pneumonitis (%)	<1	<1	1-2	<1	0-2	<1	6	1
Hypothyroidism (%)	9-10	<1	4-9	0	2-4	0	15	<1
Hyperthyroidism (%)	3-7	0	2-4	<1	1-2	<1	10	1
Hypophysitis (%)	<1	<1	<1	<1	2-4	2	8	2
Renal injury (%)	1	0	1	<1	<1	<1	NR	NR
Rheumatological (%)								
Myalgia	2-7	<1	4	0	2	<1	NR	NR
Arthralgia	9-12	<1	6-8	0	5	<1	11	<1
Arthritis	0-2	0		NR	0	0	NR	NR
Myositis		0		NR	NR	NR	NR	NR
Uveitis (%)	<1	0	NR	NR	0	0	NR	NR
Neurological (%)	1	0	1	NR	1	<1	NR	NR
Cardiac (%)	NR	1-2	0**	NR	NR	NR**	NR	NR
Fatigue (%)	19-21	0	34	0-1	15	1	35	4
Haematological (%)								
Anaemia	1-2	0	4	NR	<1	<1	NR	NR
Neutropenia	NR	NR	NR	0	0	0	NR	NR
Thrombocytopenia	NR	NR	NR	**0	NR	NR	NR	NR

NR = not reported

* Deemed to be any elevation of ALT or AST.

** G5 event.

Tableau 1 : Effets indésirables immunologiques associés aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans le mélanome avancé(23)

Comme nous l'avons vu, la combinaison de l'ipilimumab et nivolumab est le traitement le plus efficace. Mais cette association est également celle qui présente le plus d'effets indésirables. Dans l'étude Checkmate 067, les toxicités grade III et IV survenaient chez 68,7% des patients recevant la combinaison et 36,4% des patients avaient dû interrompre le traitement du fait de la toxicité.

La colite qui se manifeste par des diarrhées et des douleurs abdominales est l'un des effets indésirables les plus fréquents. Elle touche jusqu'à 33% des patients sous ipilimumab et jusqu'à 44% lorsqu'il est associé au nivolumab (vs 19% pour le nivolumab seul). La colite se caractérise par une dérégulation de l'immunité muqueuse gastro-intestinale provoquant une inflammation de l'intestin. Ces troubles se manifestent rapidement après le début du traitement en cas d'association d'ipilimumab et de nivolumab (en moyenne 7 semaines après l'initiation du traitement). Le délai d'apparition est plus long en cas d'immunothérapie seule (en moyenne 3,5 mois) (23).

La fonction thyroïdienne peut également être perturbée avec des dysthyroïdies. On retrouve majoritairement des hypothyroïdies sous anti-PD1 plutôt que sous anti CTLA-4 seul. Leur grade est rarement sévère(17,24). Les symptômes débutent par une thyroïdite (hyperthyroïdie) qui évolue spontanément vers une hypothyroïdie. La fréquence varie de 8% avec le nivolumab et jusqu'à 16,4% avec la combinaison ipilimumab/nivolumab (3,25).

Les hypophysites sont également des effets indésirables rares mais qui engagent le pronostic vital et qui nécessitent une prise en charge spécifique et rapide. La majorité des hypophysites se caractérisent par une insuffisance surrénalienne aiguë centrale. Les études montrent une fréquence plus importante avec l'ipilimumab (5,6%) et plus rare avec le pembrolizumab ou le nivolumab (moins de 5%). La combinaison de l'ipilimumab et du nivolumab augmente sa survenue à 8,8%.

Les hépatites sont généralement asymptomatiques. Elles sont diagnostiquées par des perturbations du bilan hépatique sur les biologies réalisées avant les perfusions d'immunothérapie

Les toxicités cutanées sont également très fréquentes mais majoritairement peu sévères (grade 1 et 2). Elles se manifestent par des éruptions maculo-papuleuses, des réactions lichénoïdes, du vitiligo et un prurit. Plus rarement sont décrits des nécrolyses épidermiques toxiques (26).

Les toxicités pulmonaires se caractérisent par des pneumopathies immunoallergiques. Elles se manifestent par l'apparition d'une dyspnée progressive souvent associée à une toux sèche. Le diagnostic est scanographique, il est confirmé par la fibroscopie bronchique pour éliminer les causes infectieuses (27). D'après les études, l'incidence de cet effet indésirable va de 2,7% tout grade confondu à 0,8% pour les grades supérieurs à III.

Plus rarement, on retrouve parmi les effets immunologiques, des **atteintes cardiaques (myocardites), rénales (néphrite), ophtalmologiques (uvéite) ou neurologiques** (syndrome de Guillain-Barré, neuropathies périphériques, méningites aseptiques ...) dont la fréquence ne dépasse pas les 1% (16,28,29).

2.2 Thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées contre le mélanome se sont largement développées dans les années 2010, elles mettent un jeu d'autres voies de signalisation pour bloquer la progression du mélanome.

2.2.1 Mécanisme

Les thérapies ciblées mettent en jeu la voie des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) dans les cellules cancéreuses et plus précisément la cascade RAS/B-RAF/MEK/ERK de laquelle découle la prolifération de la cellule [figure 6]. L'objectif est donc de cibler et inhiber une protéine spécifiquement nécessaire à l'activation de cette cascade (30).

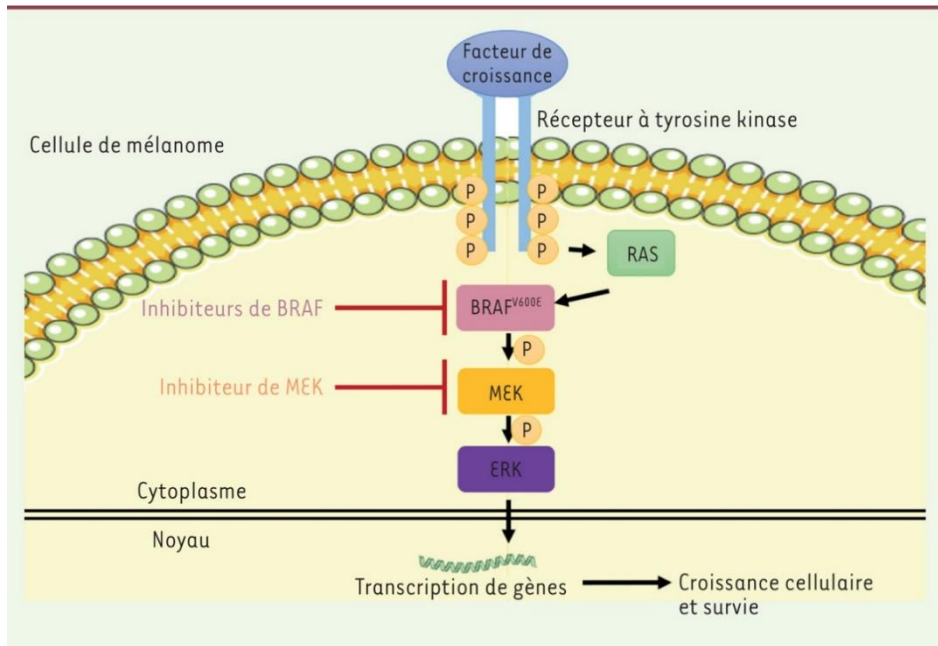


Figure 6 : Schéma de la voie MAPkinase et ses inhibiteurs dans une cellule de mélanome porteuse de la mutation de BRAFV600E(31)

Bien qu'elle soit fréquemment mutée et impliquée dans d'autres types de cancer (ex : colorectal), la protéine RAS, en tête de cascade, n'est mutée que dans 15% à 20% des mélanomes. En revanche, dans environ 50% des mélanomes, on retrouve une mutation du gène BRAF et dans 80% des cas, il s'agit de la mutation BRAF^{V600E} qui remplace la valine par un acide glutamique en position 600 de la protéine. La forme mutée de cet oncogène présente une activité kinase 10 fois plus élevée que sa forme sauvage (32). Les thérapies ciblées du mélanome vont donc faire en sorte d'inhiber cette activité en ciblant la mutation BRAF. Pour être encore plus efficace, la voie de signalisation est aussi inhibée en aval par un anti MEK ce qui permet d'inhiber la phosphorylation de MEK et de la rendre inactive.

L'efficacité de cette association sur l'inhibition de la croissance cellulaire a été largement observée dans les modèles précliniques humains du mélanome (33), ainsi que dans les études cliniques (cf. 2.2.2).

2.2.2 Molécules disponibles

On distingue donc deux classes de thérapies ciblées dans le traitement du mélanome : les anti-BRAF et les anti-MEK. Ils interviennent en première ligne de traitement, lorsque le patient présente un gène BRAF^{V600E} muté et quasiment toujours en association. Seul le dabrafénib et le vémurafénib présentent néanmoins une indication en monothérapie, dans les rares cas de contre-indications ou intolérance aux anti-MEK.

Les résultats d'essais cliniques ont montré un important taux de réponse aux anti-BRAF (59% avec le vémurafénib) et aux anti-MEK (48% avec le tramétinib) en monothérapie. Cependant, la survie sans progression médiane restait assez limitée, dépassant rarement les 6 mois, en raison des résistances acquises par la tumeur(34). L'association des deux permet de retarder ces résistances.

Trois associations d'anti BRAF et anti MEK sont actuellement commercialisées avec des modalités d'administration différentes. [Tableau 2]

Associations	Nom	Posologie	Fréquence	Note
Dabrafénib- Tramétinib	Dabrafénib	150mg 2/j	Tous les jours	Conservation au froid avant ouverture
	Tramétinib	2mg 1/j	Prise à heure fixe (une heure avant repas ou deux heures après repas).	
Vémurafénib- Cobimétinib	Vémurafénib	960mg 2/j	Tous les jours	Prise au cours du repas.
	Cobimétinib	60mg 1/J	21 jours sur 28	Pas d'horaire recommandé
Encorafénib – Binimétinib	Encorafénib	450mg 1/j	Tous les jours	Prise à heure fixe Pas d'horaire recommandé
	Binimétinib	45 mg 2/j	Tous les jours	

Tableau 2 : Résumé des différents protocoles de thérapies ciblées

2.2.2.1 Vémurafénib (ZELOBRAF®) – Cobimétinib (COTELLIC®)

Le vémurafénib est commercialisé depuis 2012 dans l'indication du mélanome métastatique porteur de mutation BRAF. En 2015 cette molécule est utilisée en association au cobimétinib. Cette association présente un SMR important avec une ASMR modérée (niveau III). [Annexe 2].

Cette thérapie s'administre en deux prises par jour pour l'anti-BRAF (vémurafénib) et une prise par jour à heure fixe pour l'anti-MEK (cobimétinib), à la dose journalière maximale de 960mg et 60mg respectivement. Le traitement par vémurafénib est en continu, cependant celui par cobimétinib nécessite une pause de 7 jours tous les 21 jours. Ces deux médicaments ne présentent pas de modalités de conservation particulières. Le

vémurafénib doit être préférentiellement pris pendant le repas alors que le cobimétinib peut être pris à tout moment. Cependant une prise au même moment que le vémurafénib peut simplifier le plan de prise du patient.

L'association vémurafénib-cobimétinib présente une survie sans progression médiane d'environ 12 mois versus 7 mois pour le vémurafénib seul, avec un taux de réponse couvrant 70% des sujets (34).

2.2.2.2 Dabrafénib (TAFINLAR®) –tramétinib (MEKINIST®)

Le dabrafénib (anti-BRAF) est commercialisé depuis 2013. L'association dabrafénib et tramétinib obtient son AMM en 2015 pour le mélanome métastatique ou non opérable BRAF muté. Son SMR est important et son ASMR modérée (niveau III). *[Annexe 2]*

Le dabrafénib s'administre deux fois par jour, à 12h d'intervalle et à distance des repas (1h avant ou 2h après). La dose maximale journalière s'élève à 300 mg et peut être réduite selon la tolérance.

Le tramétinib ne s'administre qu'en une prise de 2mg maximum par jour, à heure fixe (1h avant ou 2h après les repas). Il doit être conservé au réfrigérateur avant l'ouverture, puis peut être stocké à température ambiante pendant maximum 30 jours. Le traitement doit être pris sans interruption.

Dans les études de phase III mettant en jeu l'association dabrafénib-tramétinib vs. dabrafénib seul, on retrouve une survie sans progression médiane à environ 9,4 mois contre 5,3 mois, avec un taux de réponse élevé (environ 76% pour l'association contre 54%

pour la monothérapie) et sans augmentation significative d'effets indésirables qui auraient pour conséquence de faire baisser la dose (35,36).

Les études menées, par comparaison indirecte sur l'efficacité des deux associations, suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le traitement par dabrafénib-tramétinib versus vémurafénib-cobimétinib. Cependant, des effets indésirables de grades supérieurs à 3 surviendraient plus fréquemment sous vémurafénib-cobimétinib (37).

2.2.2.3 Encorafénib (BRAFTOVI®) –Binimétinib (MEKTOVI®)

Cette association est la plus récente apparue sur le marché. L'encorafénib est l'anti-BRAF et le binimétinib l'anti-MEK qui ont été tous deux commercialisés à la même date, en juin 2019. Le SMR de cette association est modéré, et son ASMR est jugée inexistante par rapport aux autres stratégies thérapeutiques actuelles. *[Annexe 2]*

Son schéma de prise varie légèrement par rapport aux deux autres associations. Ici, c'est l'anti-MEK (binimétinib) dont la prise est fractionnée en deux sur 24h avec une dose journalière maximale à 90mg. L'anti BRAF (encorafénib) est par conséquent pris en une seule fois à 75mg par jour et à heure fixe. Les deux molécules s'administrent en traitement continu et indifféremment des repas.

L'étude de phase III randomisée, COLOMBUS, met en évidence une plus longue survie sans progression médiane, d'environ 14 mois, avec cette association par rapport à la monothérapie par vémurafénib et encorafénib seuls, qui présentent respectivement une médiane de survie sans progression de 7 et 9 mois environ mais ceci n'est pas le résultat d'une étude comparative directe (38). Il n'y a cependant pas d'études qui prouvent la

supériorité en termes d'efficacité de cette association par rapport aux deux autres associations.

2.2.3 Effets indésirables des thérapies ciblées

Du fait de leurs modes d'action similaires, les thérapies ciblées du mélanome présentent des effets indésirables relativement communs entre eux. Etant donné que l'encorafénib et le binimétinib n'ont été mis sur le marché que très récemment, le recul sur leurs effets indésirables est assez limité.

La fièvre est un des effets indésirables le plus fréquemment retrouvé. Elle se manifeste notamment beaucoup sous dabrafénib, d'autant plus lorsqu'il est associé au tramétinib (39). Elle apparaît en général dans le 1^{er} mois de traitement pendant une durée médiane de 9 jours pour le premier épisode, puis 4 à 5 jours pour les épisodes suivants (40).

Parmi les autres effets indésirables fréquents et plutôt aspécifiques, on retrouve des diarrhées, des nausées/vomissements, de la fatigue, des arthralgies et parfois des alopecies (sous vémurafénib seul notamment). A l'exception de la fièvre, la fréquence de ces effets indésirables n'est pas plus importante sous bithérapie que sous monothérapie.

Les anti-MEK et les anti-BRAF présentent des effets indésirables cutanés, considérés comme des effets de classe. On retrouve notamment des rashes cutanés, prurit, photosensibilité, dermatites acnéiformes, hyperkératoses... Ces effets indésirables sont rarement de grade sévère mais sont souvent les plus rapportés par le patient au cours des consultations.

On note également un risque accru de carcinome épidermoïde, kératoacanthome, et plus rarement de mélanome lors des traitements par anti BRAF en monothérapie. (41).

La photosensibilisation est aussi un effet indésirable cutané important qu'on retrouve principalement sous vémurafénib (30% des patients) (39).

Les myalgies sont également un effet indésirable fréquent qui est une des principales causes d'arrêt du traitement. L'atteinte musculaire est monitorée par un dosage des CPK à chaque venue en hôpital de jour.

Parmi les autres effets de classe, les études précliniques suggèrent que l'inhibition de la voie des MAPK entraînent via la réponse inflammatoire, une rupture de la barrière hémato-rétinienne, ce qui aurait pour conséquence de rendre le sujet plus sensible au niveau ophtalmique. Les effets indésirables retrouvés vont de la vision trouble au décollement rétinien, en passant par la photophobie, l'uvéite...). Les anti-MEK sont particulièrement pourvoyeurs d'occlusions veineuses rétiniennes, bien souvent accompagnées d'œdèmes (dus à l'augmentation de la pression) et de décollements séreux rétiniens engendrés par la fuite et l'accumulation de liquide entre les couches supérieures de la rétine et l'épithélium pigmentaire. Ces toxicités, malgré leur gravité, sont bien souvent doses dépendantes et réversibles (42).

Enfin, des atteintes cardiaques ont été également observées sous ce type de traitement. Une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est observée chez 4 % à 9 % des patients, traités aussi bien par monothérapie que par bithérapie et notamment sous dabrafénib et tramétinib car ce sont des molécules pour lesquelles on bénéficie du plus de recul (31,35,40). En monothérapie, le vémurafénib et le tramétinib sont aussi à l'origine d'œdèmes périphériques et de cas d'hypertension artérielle (37). L'allongement de l'intervalle QT a été observé chez 3% des patients sous dabrafénib, seul

ou en association, ainsi que chez 2% des patients sous vémurafénib. Le temps médian d'apparition de cet effet indésirable se situe dans les 2 premiers mois de traitement (43).

Un bilan cardiaque est donc nécessaire, avant et pendant l'instauration du traitement.

3. Prise en charge en hôpital de jour

Comme nous venons de le voir, les nouvelles molécules utilisées dans le traitement du mélanome sont efficaces mais présentent de nombreux effets indésirables.

Le patient traité par ces nouvelles molécules doit donc recevoir une information claire et adaptée sur les effets indésirables possibles dans l'objectif d'avoir une prise en charge rapide et spécifique en cas d'effets indésirables graves. Le dernier plan cancer (2014-2019) se fixe en objectif prioritaire d'impliquer le patient dans les prises en charge oncologiques et souhaite « 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 et les professionnels de santé de premier recours (médecin, pharmacien, infirmier) ». Il recommande aussi de « développer une information pour les patients en miroir des guides nationaux sur les chimiothérapies orales en particulier sur la prévention et la gestion des effets indésirables pour améliorer la qualité de vie, l'observance et la sécurité des traitements ».

Le patient nécessitant un traitement systémique peut être issu de plusieurs circuits.

[Figure 7]

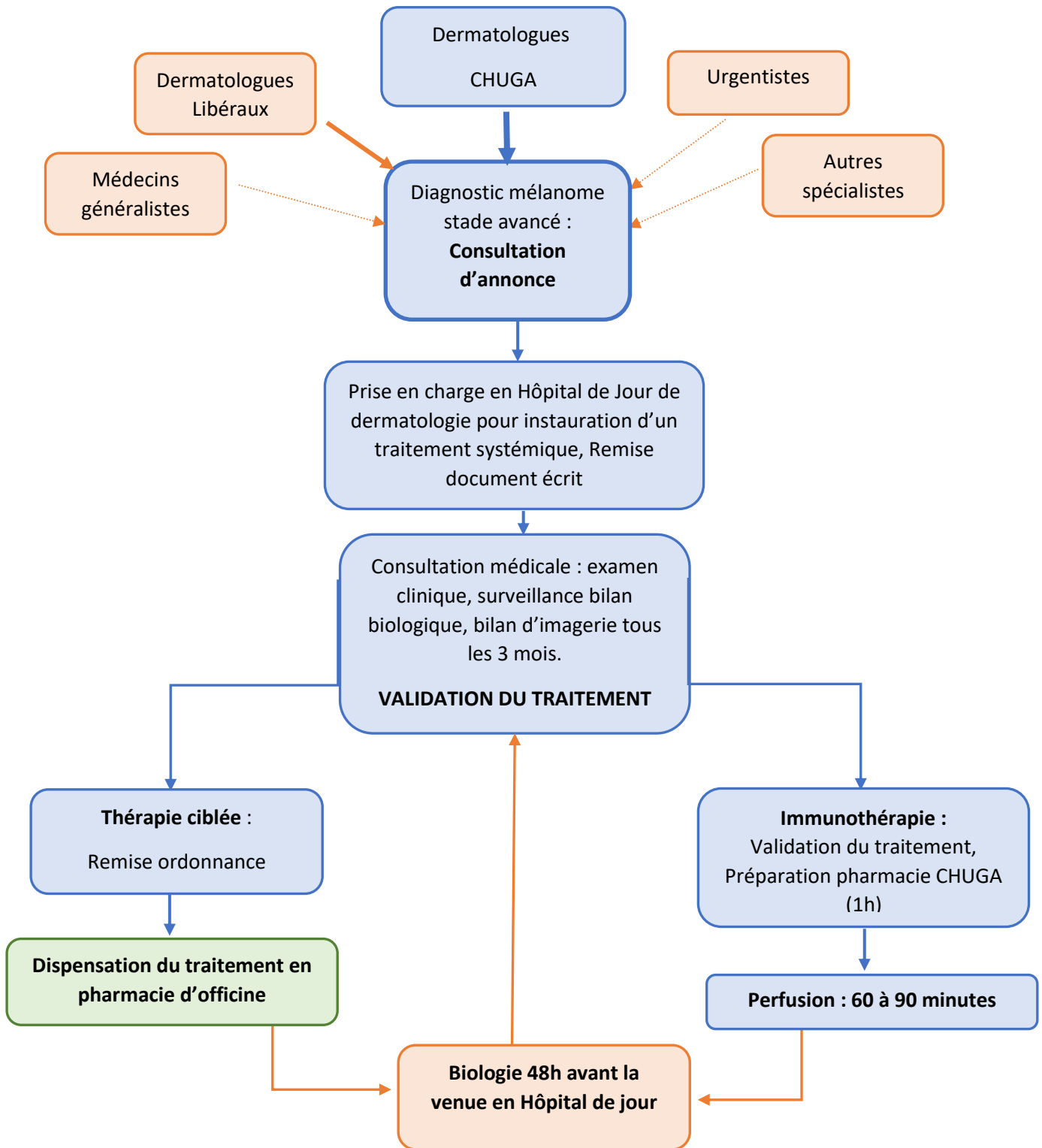


Figure 7 : Parcours du patient en hôpital de jour au CHUGA

Il peut s'agir :

- De patients avec un antécédent de mélanome en cours de suivi par un dermatologue de ville ou du CHUGA.
- De patient ayant d'emblée un mélanome à haut risque de récurrence ou métastatique.

- De patients adressés par d'autres spécialistes (médecins généralistes, urgentistes, spécialistes d'organes) devant la découverte de lésions secondaires.

Après un bilan d'extension clinique et paraclinique complet, le choix du traitement est ensuite discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Puis, le patient est reçu en hôpital de jour avec une consultation dédiée à l'explication du traitement et des effets indésirables pouvant survenir. Une documentation écrite (plaquettes des laboratoires) est en général remise à ce moment-là par les infirmières, les médecins ou la coordinatrice du parcours patient.

Lors de leur prise en charge aux CHUGA, en fonction des traitements instaurés les patients viennent en hôpital de jour tous les mois pour les thérapies ciblées et tous les 15 jours, 3 semaines, 4 semaines ou 6 semaines pour l'immunothérapie.

Pour les patients traités par immunothérapie, une biologie est réalisée avant chaque venue pour détecter les effets indésirables possibles, comprenant une numération formule sanguine, un bilan hépatique, rénal, thyroïdien et un dosage du cortisol de 8h (une fois sur 2).

Pour les patients traités par thérapie ciblée, le bilan comporte une numération formule sanguine, un bilan hépatique et rénal et un dosage des CPK.

Lors de leur venue, une consultation médicale est dédiée à la recherche des effets indésirables possibles du traitement avec un interrogatoire minutieux ainsi qu'un examen clinique orienté.

Cependant, les visites médicales tendent à s'espacer de plus en plus avec le passage des administrations d'immunothérapies à une administration mensuelle ou toutes les 6

semaines en doublant les doses. Les téléconsultations sont également favorisées pour les traitements par thérapie ciblée en raison de la crise sanitaire (COVID 19) changeant le déroulement des consultations et ne permettant pas d'examen clinique exhaustif.

Certains symptômes sont par ailleurs subjectifs (asthénie) ou peuvent paraître courants (diarrhées) et ne conduisent, pas forcément en fonction de leur intensité les patients à consulter leur médecin. Il est donc important que les patients soient bien informés des effets indésirables qui doivent les alerter et déclencher un contact médical.

Le médecin généraliste a également un rôle majeur à jouer en tant que médecin référent du patient pour la prise en charge globale du patient. Cependant, les pharmacopées évoluant constamment, et notamment dans le mélanome, les médecins généralistes ne connaissent pas toujours ces nouvelles molécules utilisées pour traiter leurs patients. Malgré l'existence de sources d'information (VIDAL, RCP), plusieurs études montrent que les médecins généralistes se sentent insuffisamment informés et souhaitent bénéficier d'un renfort de ressources sur les nouvelles thérapeutiques anticancéreuses et notamment sur l'immunothérapie afin de fournir un suivi optimal à leurs patients (48, 55). Cela peut s'expliquer par le fait que les sources d'information disponibles sont très détaillées, ne les rendant pas forcément adaptées pour aider les médecins à prendre en charge efficacement les effets indésirables...

De son côté, le pharmacien d'officine peut également, en tant qu'expert du médicament accessible facilement et rapidement, apporter son soutien au patient face aux effets indésirables mineurs et le réorienter lorsque ceux-ci sont trop importants pour être gérés à l'officine. Néanmoins, cela nécessite une information suffisante des pharmaciens au sujet de ces traitements particuliers et des signes d'alerte à surveiller.

4. Education thérapeutique en onco-dermatologie

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude s'intéressant à l'éducation thérapeutique chez les patients traités pour un mélanome à un stade avancé.

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

L'éducation thérapeutique et l'«empowerment» des patients sont des objectifs primordiaux dans les politiques de santé d'aujourd'hui. Cela s'ancre dans des évolutions technologiques et sociétales.

Tout d'abord, dans le contexte hospitalier actuel les progrès technologiques et thérapeutiques fait que les modes de fonctionnement des soins ont changé (46). Les prises en charge se font davantage en médecine hospitalière ambulatoire avec des pharmacopées de plus en plus développées ainsi qu'un vieillissement de la population. Cela contribue à augmenter la charge de travail des soignants et à réduire les temps de consultation.

Ensuite, cela s'inscrit dans une redéfinition de la place du patient. Le rôle des patients a changé avec une relation médecin soignant plus égalitaire qui s'éloigne du modèle paternaliste. Ce modèle paternaliste a été remis en cause par des patients soucieux de récupérer de la maîtrise sur leur processus de soin, un mouvement légal en faveur d'une "démocratisation sanitaire", et des médecins favorables à une médecine plus participative, fondée sur le dialogue avec le soigné (47). Les médecins reçoivent davantage de participation du patient et le dialogue et la communication sont plus ouverts. Cela repose aussi sur le fait que les patients ont beaucoup plus accès aux informations notamment avec internet.

Avec le développement des sources d'information, et notamment d'internet, l'asymétrie d'informations entre les médecins et les patients a diminué, conduisant ces derniers à vouloir prendre plus de place, plus de "pouvoir", dans leur parcours de soin. Cette information et cette implication accentuées ont un impact positif sur le parcours de soin des patients, qui se montrent plus respectueux des traitements.

Pour favoriser cette autonomisation du patient, de nombreux outils se sont développés ces dernières années : atelier d'éducation thérapeutique, formation de patients experts, fiches d'information mais ces pratiques sont encore peu développées en onco-dermatologie.

Pour permettre cette approche éducative, nous avons décidé de créer un outil pédagogique à destination des patients traités pour un mélanome métastatique localement avancé ou à haut risque de récurrence au CHUGA. Nous avons également voulu réaliser un outil à destination des soignants, notamment ceux de ville qui prennent en

charge les patients afin de coordonner la prise en charge entre la ville et l'hôpital et permettre ainsi une gestion rapide et adaptée des effets indésirables.

PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODE

1. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients :

Nous avons choisi de réaliser une étude descriptive transversale par le biais d'un questionnaire. Notre population cible était les patients pris en charge en hôpital de jour de dermatologie au CHUGA pour un mélanome localement avancé traité par thérapie ciblée, immunothérapie ou en pause thérapeutique de l'immunothérapie du 01/07/2020 au 27/07/2020.

Pour pouvoir être inclus dans l'étude, les patients devaient être traités par thérapie ciblée (encorafénib et binimétinib, dabrafénib et tramétinib ou cobimétinib et vémurafénib) ou immunothérapie (nivolumab seul, nivolumab et ipilimumab ou pembrolizumab) ou être en pause thérapeutique d'un traitement par immunothérapie.

Les patients qui étaient traités par des chimiothérapies classiques (TEMODAL®) étaient exclus de l'étude. Aucun critère d'âge n'était retenu dans l'étude. Les patients ne pouvant pas lire ou écrire le Français, ayant des troubles cognitifs ou étant en fin de vie étaient exclus de l'étude.

2. Questionnaire utilisé :

Cette enquête s'appuyait sur un questionnaire divisé en 4 parties :

- La première partie était destinée à recueillir les éléments de la prise en charge du mélanome : date de diagnostic et rôle du médecin généraliste dans la prise en charge.

- La deuxième partie concernait le traitement du mélanome : type de traitement et fréquence d'administration, date d'initiation du traitement, information sur les traitements.
- La troisième partie s'intéressait à l'information sur les effets indésirables des traitements et à leur prise en charge : sources d'information, qualité de l'information, parcours de soins du patient dans la prise en charge des effets indésirables.
- La quatrième partie interrogeait le patient sur les éléments qui pourraient figurer sur la fiche information patient selon eux.

A cela s'ajoutait une partie avec les informations générales et démographiques concernant le patient (âge, sexe, catégorie professionnelle, distance domicile hôpital). L'élaboration de la question 23 s'est fondée sur la nomenclature des professions et des catégories socioprofessionnelles (CSP) de 2003 de l'institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (49). Celle de la question 24 s'est basée sur la classification de 2012 de l'office national d'information sur les enseignements et les professions (Onisep) (44). Au total, le questionnaire comportait 28 questions [Annexe 3].

Les modalités de réponse au questionnaire étaient pour certaines sous forme binaire (oui/non), pour d'autres à choix multiples, 2 questions avec des échelles de 0 à 4 et certains items sous forme de question ouverte. [Annexe 4]

3. Méthode de passation du questionnaire

Le questionnaire était distribué par les médecins de l'hôpital de jour de dermatologie lors de la consultation. Une information orale était délivrée par le médecin. Les questionnaires étaient ensuite recueillis par les infirmières et aides-soignantes de l'hôpital de jour de dermatologie dans une enveloppe fermée.

Une affiche d'information sur le projet de recherche était affichée dans la salle d'attente des patients. Un formulaire d'opposition était disponible auprès des secrétaires du service. [Annexe 5]

Un numéro d'anonymisation (codé de « INFOMEL001 » à « INFOMEL078 » dans l'ordre de distribution des questionnaires) était attribué à chaque questionnaire et associé à l'identité du patient afin de pouvoir retirer le questionnaire en cas d'opposition du patient. Une liste de concordance était conservée de manière sécurisée sur un fichier informatique protégé.

4. Codage

Les réponses au questionnaire ont été codées de façon précise dans le logiciel Excel pour qu'il n'y ait pas de différence d'analyse des réponses entre les patients. Les réponses aux questions ouvertes ont été retranscrites puis analysées et catégorisées par les deux auteures en parallèle. Elles se sont ensuite confrontées et ont harmonisé leurs analyses.

5. Analyse statistique

Les données ont été analysées à partir des logiciels Excel et Stata[®]. Les caractéristiques de la population ont été décrites par les moyennes. Les comparaisons de variables quantitatives ont été réalisées par des tests de Chi-deux.

PARTIE 3 : RESULTATS

1. Population

118 patients étaient éligibles à l'étude. Nous avons choisi d'inclure les patients sur la période du 01/07/20 au 01/08/20 ce qui nous permettait d'avoir 80% des patients éligibles. Nous avons identifié 96 patients pouvant être inclus dans l'étude sur cette période, 65 patients traités par immunothérapie et 31 patients traités par thérapies ciblées.

Dans cet échantillon, 13 patients ont été exclus : 3 patients ne sont pas venus à leur consultation, 4 patients ont été pris en charge en téléconsultation, 2 patients avaient des troubles cognitifs et 4 patients sont décédés. Parmi les patients exclus, 9 patients étaient sous immunothérapie et 4 patients sous thérapie ciblée.

83 questionnaires ont été distribués et 76 questionnaires ont été récupérés soit un taux de réponse de 92%. Le taux de sondage était de 81%. [Figure 8].

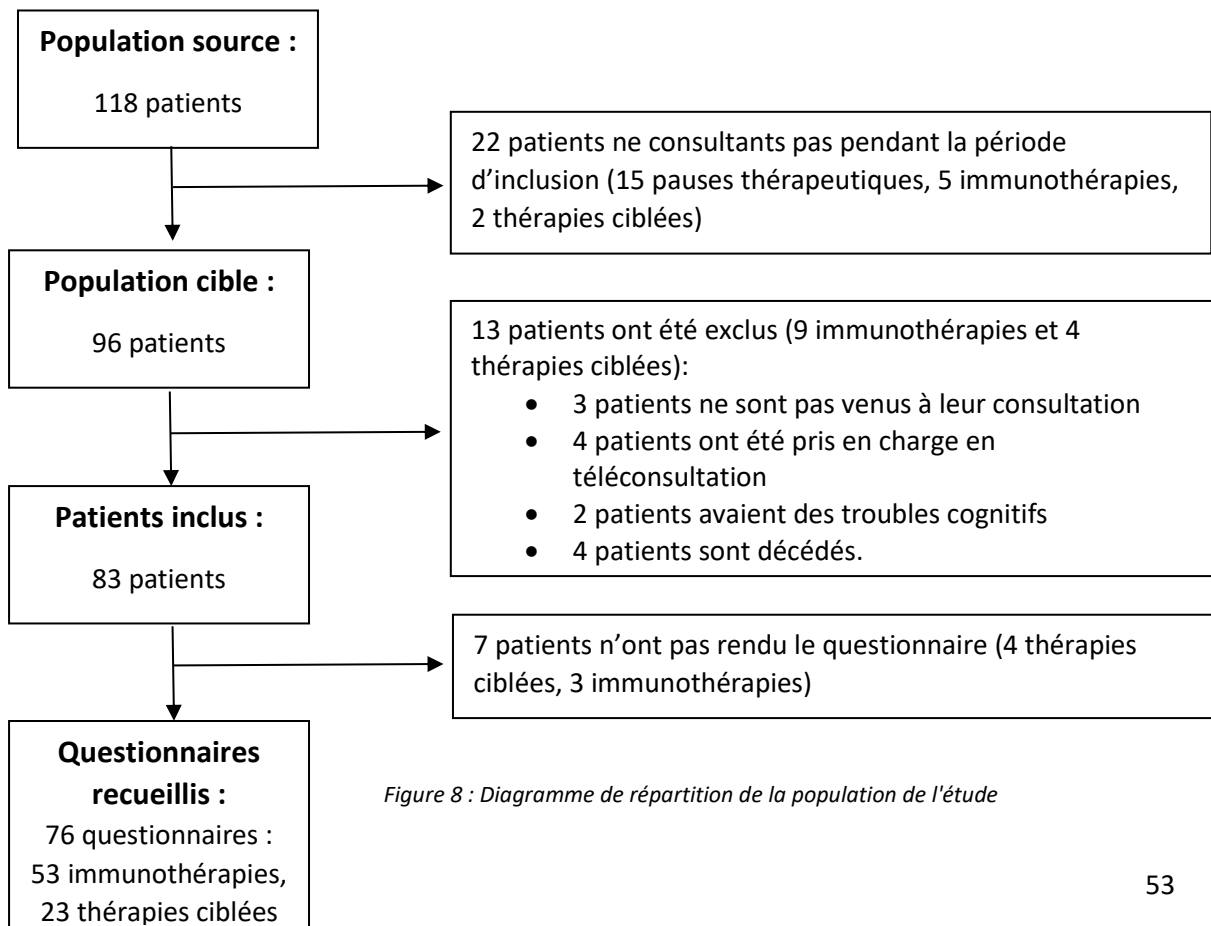


Figure 8 : Diagramme de répartition de la population de l'étude

Concernant les caractéristiques socio-démographiques de la population, la population étudiée était majoritairement masculine, bien que la répartition soit quasiment équitable (51% d'hommes et 48% de femmes) [figure 9]. On note donc une légère surreprésentation des hommes dans notre échantillon par rapport à la structure de la population française globale et de l'Isère, qui comptait 49% d'hommes et 51% de femmes en 2017 (53). Cependant, la cohorte nationale de mélanome métastatique traité (MELBASE) retrouve également une population d'hommes encore plus représentée avec 57,1% d'homme entre 2013 et 2018 (51).

Plus de trois quarts des sujets avaient un âge supérieur à 50 ans dont environ un tiers compris entre 61 et 70 ans [Figure 9]. Cette tranche d'âge est donc surreprésentée dans notre échantillon par rapport à la population de l'Isère et de France métropolitaine globale, qui comptait respectivement 23,6% et 25,5% de personnes de plus de 60 ans en 2017. Cette population d'étude âgée est cependant plutôt représentative de celles des patients avec un mélanome avancé comme on le voit dans la cohorte MELBASE qui retrouvait un âge moyen de 64 ans entre 2013 et 2018 (51).

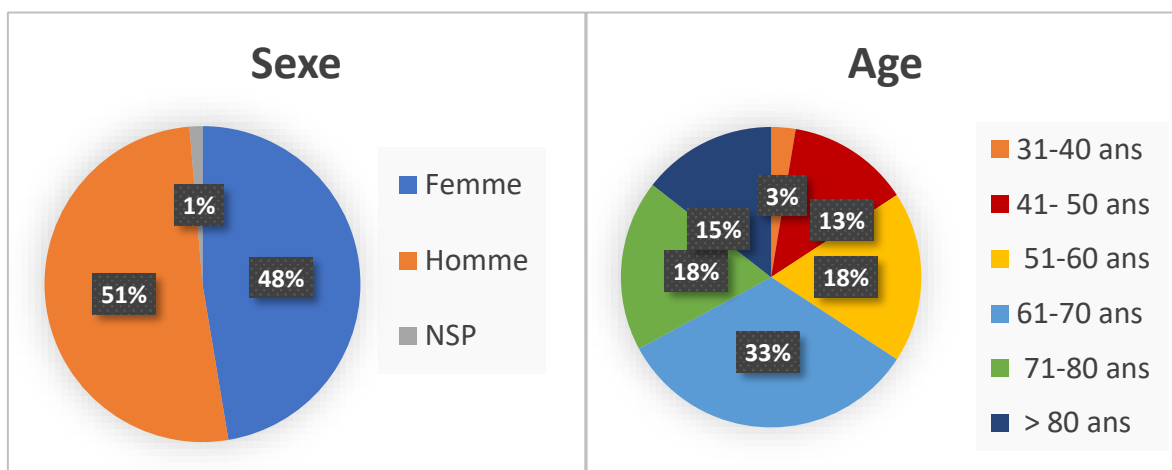


Figure 9 : Sexe et âge de la population étudiée
NSP = Ne Se Prononce Pas

Près de la moitié de la population (47%) bénéficiait d'un niveau d'étude d'au moins bac + 2 (niveau I à III) avec 30% d'entre eux étant allés jusqu'au moins BAC + 4 ans. 37% de

patients avaient interrompu leur scolarité avant la Terminale (niveau V) [Figure 10]. D'après les données de l'enquête emploi 2017 de l'Insee, 18% de la population française de plus de 25 ans avait un niveau d'étude supérieur ou égal à bac+2 en 2017. L'échantillon étudié présente donc un niveau d'étude largement supérieur à celui de la population globale (52).

Cette surreprésentation se retrouve au niveau des classes socioprofessionnelles représentées dans notre échantillon. Si 44% des patients suivis étaient retraités (contre 27,2% de la population française en 2017), 16 % appartenaient à la catégorie de cadres supérieurs (contre 9,5% de la population française en 2017). Cette 2ème catégorie est la plus représentée dans notre population d'étude. [Figure 11]

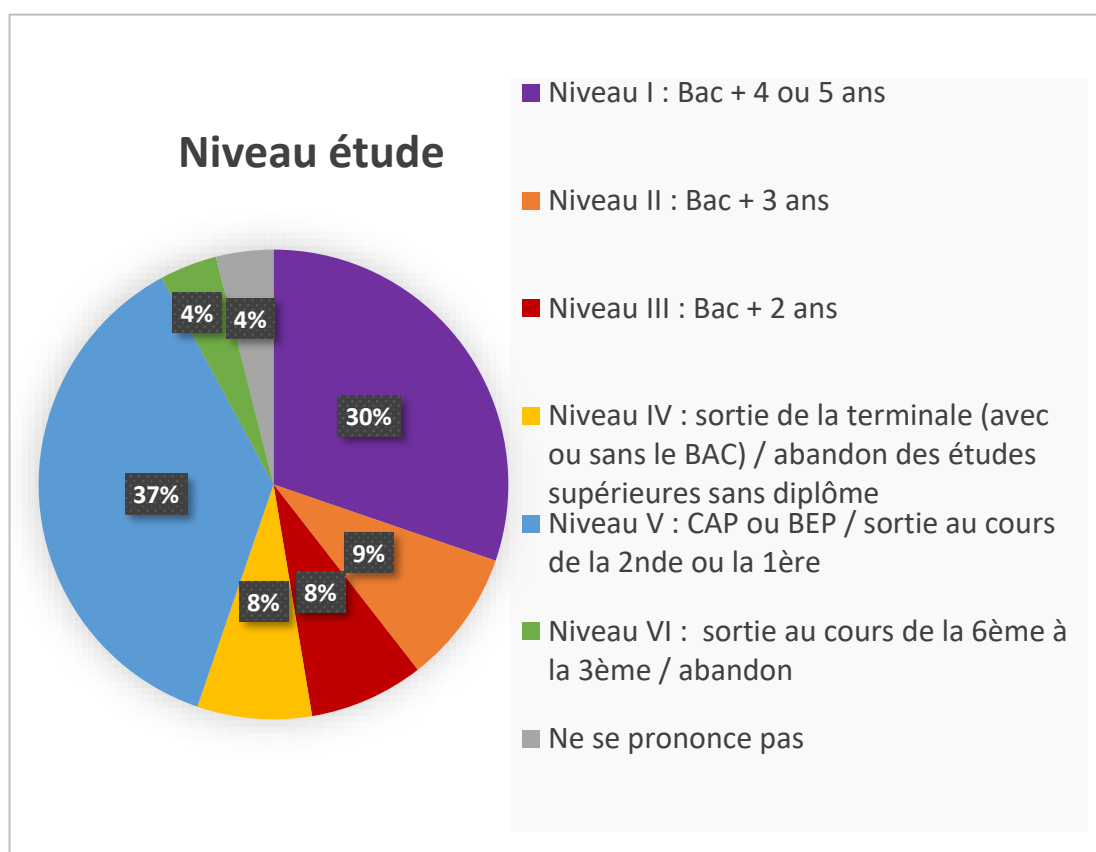


Figure 10 : Niveau d'étude de la population étudiée

La surreprésentation des individus de classe sociale privilégiée et de niveau d'étude élevé dans notre échantillon par rapport à la population globale est un résultat intéressant,

caractéristique des populations atteintes de mélanome. L'incidence des mélanomes croît en effet avec la favorisation sociale (2).

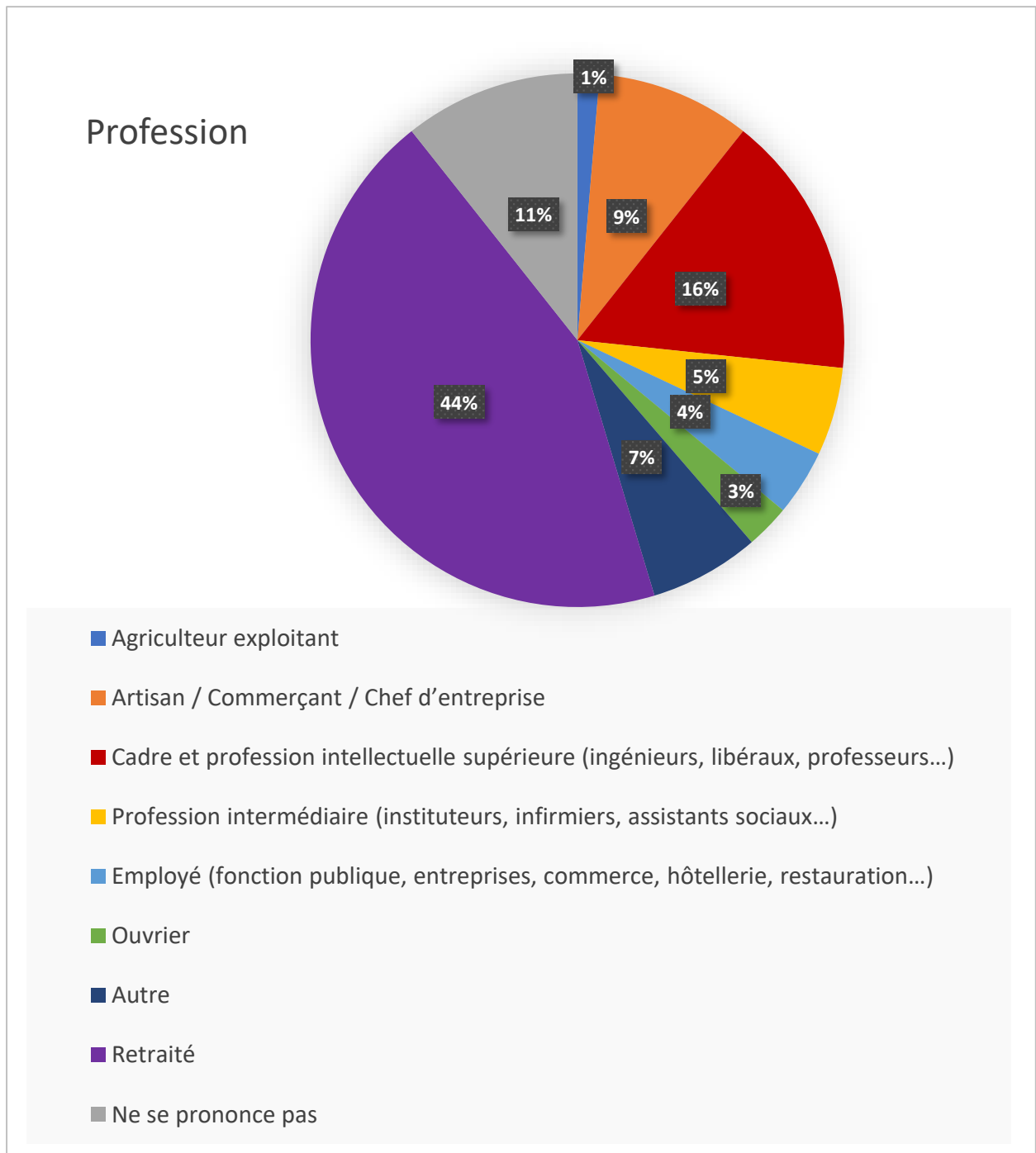


Figure 11 : Classes socio-professionnelles de la population étudiée

La surreprésentation des âges élevés est également caractéristique de la population des patients atteints de mélanome sous traitement systémique comme nous le voyons

dans la cohorte Française MELBASE ou l'âge moyen des patients de la cohorte entre 2013 et 2018 était de 64 ans (51).

Nous étudions donc une population plutôt âgée, caractérisée par un niveau d'étude élevé et un niveau socio-économique favorisé. Cet aperçu des caractéristiques de la population étudiée nous permet de voir que notre population est bien représentative des populations présentant un mélanome avancé. Il nous permet également d'anticiper sur la conception des fiches outils, qui devront être pensées et adaptées pour ce public, et de faciliter une contextualisation de nos outils et de nos résultats dans la perspective d'adaptation à d'autres publics.

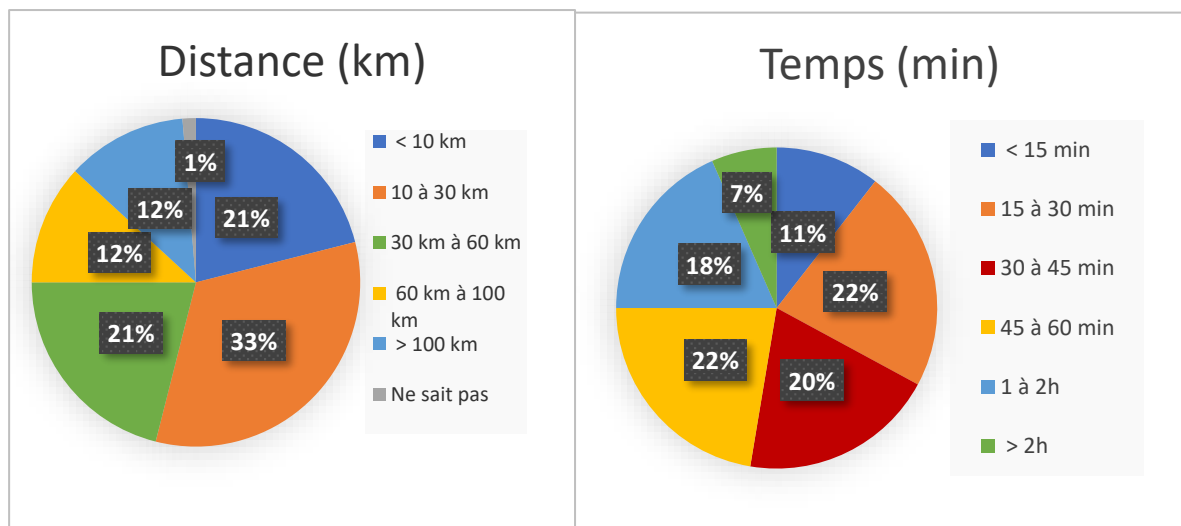


Figure 12 : Distance en km et temps de trajet entre le CHU et le domicile du patient dans la population étudiée

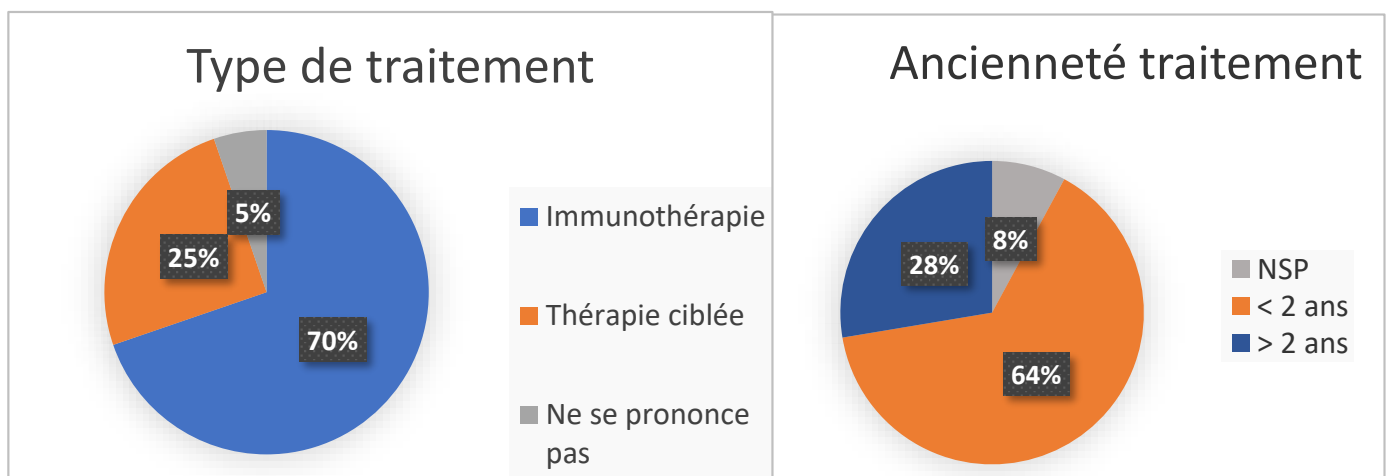


Figure 13 : Type et date d'initiation du traitement chez chaque patient

Concernant leur facilité d'accès au CHUGA, on observe que 47% des patients vivent à plus de 45 minutes de l'hôpital (18% à plus d'une heure et 7% à plus de 2h). [Figure 12]

Les patients étaient traités majoritairement par de l'immunothérapie (70%) et recevaient leur traitement depuis moins de 2 ans (64%). [Figure 13]

Parmi ces patients, 48% ont indiqué être sous nivolumab (16% bimensuel et 32% en mensuel), 18% sous Pembrolizumab (4% toutes les 3 semaines et 14% toutes les 6 semaines). Seulement un patient a répondu être sous combinaison ipilimumab et nivolumab.

Nom du traitement et fréquence	Nombre	Pourcentage
Nivolumab tous les 15 jours	12	16%
Nivolumab tous les mois	24	32%
Pembrolizumab toutes les 3 semaines	3	4%
Pembrolizumab toutes les 6 semaines	11	14%
Nivolumab + ipilimumab	1	1%
Encorafénib + binimétinib	2	3%
Dabrafénib et tramétinib	16	21%
Cobimétinib + vémurafénib	2	3%
Non renseigné	3	4%
Ne connaît pas son traitement	2	3%
Total	76	100%

Tableau 3: Répartition des patients en fonction de leur protocole thérapeutique

16 patients ont indiqué être sous dabrafénib et tramétinib soit 21%, deux patients sous cobimétinib et vémurafénib et deux patients sous encorafénib et binimétinib. On note que deux patients ne connaissaient pas le nom de leur traitement et que trois patients n'ont pas répondu. [Tableau 3]

45% des patients déclaraient avoir déjà eu un effet indésirable en lien avec leur traitement. 43% des enquêtés déclaraient ne pas avoir eu d'effet indésirable. [Figure 14]

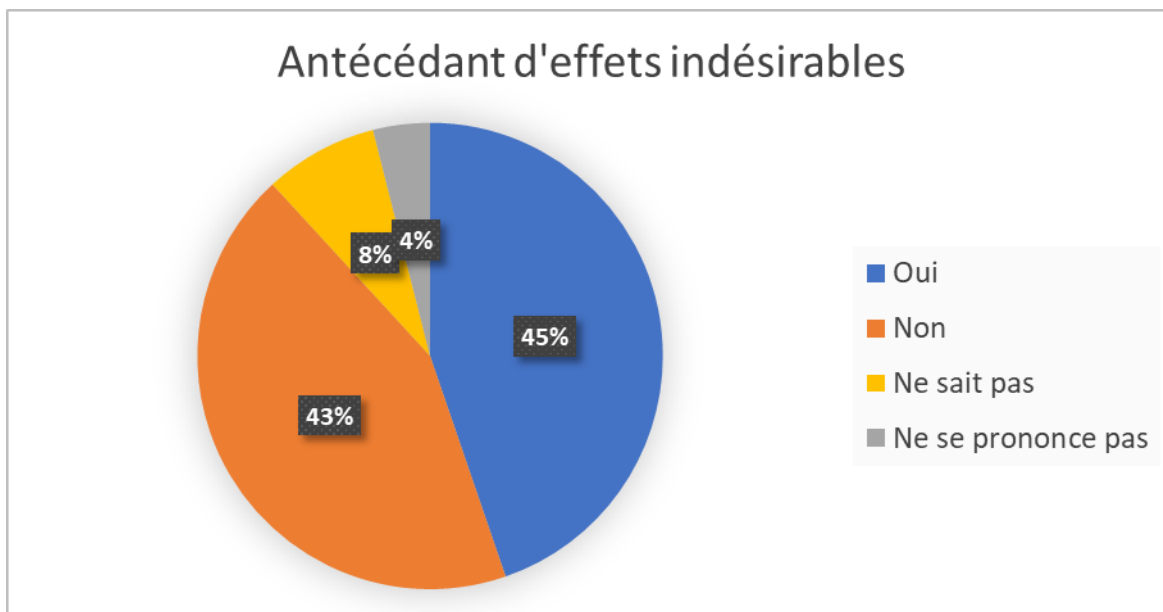


Figure 14 : Antécédant d'effet indésirable des traitements

2. Avis des patients sur l'accès et la qualité de l'information

L'accès à l'information sur le traitement et la prise en charge du mélanome par le personnel soignant du CHUGA ou de la ville a été étudié, en s'intéressant au rôle du dermatologue (libéral et CHUGA), des infirmiers/infirmières libérales et du CHUGA), du médecin généraliste, du chirurgien et du radiothérapeute [Figure 15]. Les 3 principales sources d'information identifiées étaient les médecins dermatologues du CHUGA (87%), les infirmiers/infirmières du CHUGA (43%) et les internes de dermatologie du CHUGA (46%). Seulement 10% des patients avaient déclaré avoir reçu une information de leur médecin généraliste.

Les sources d'information des patients concernant les effets indésirables des immunothérapies et thérapies ciblées étaient à 86% des médecins dermatologues du CHUGA. 14% ont reçu une information des infirmières du CHUGA. 12% des patients utilisaient les plaquettes d'informations fournies par le laboratoire du médicament.

11% rapportaient qu'ils s'informaient sur des sites internet. On note que 7% ont déclaré avoir reçu une information par leurs médecins généralistes. [Figure 16]

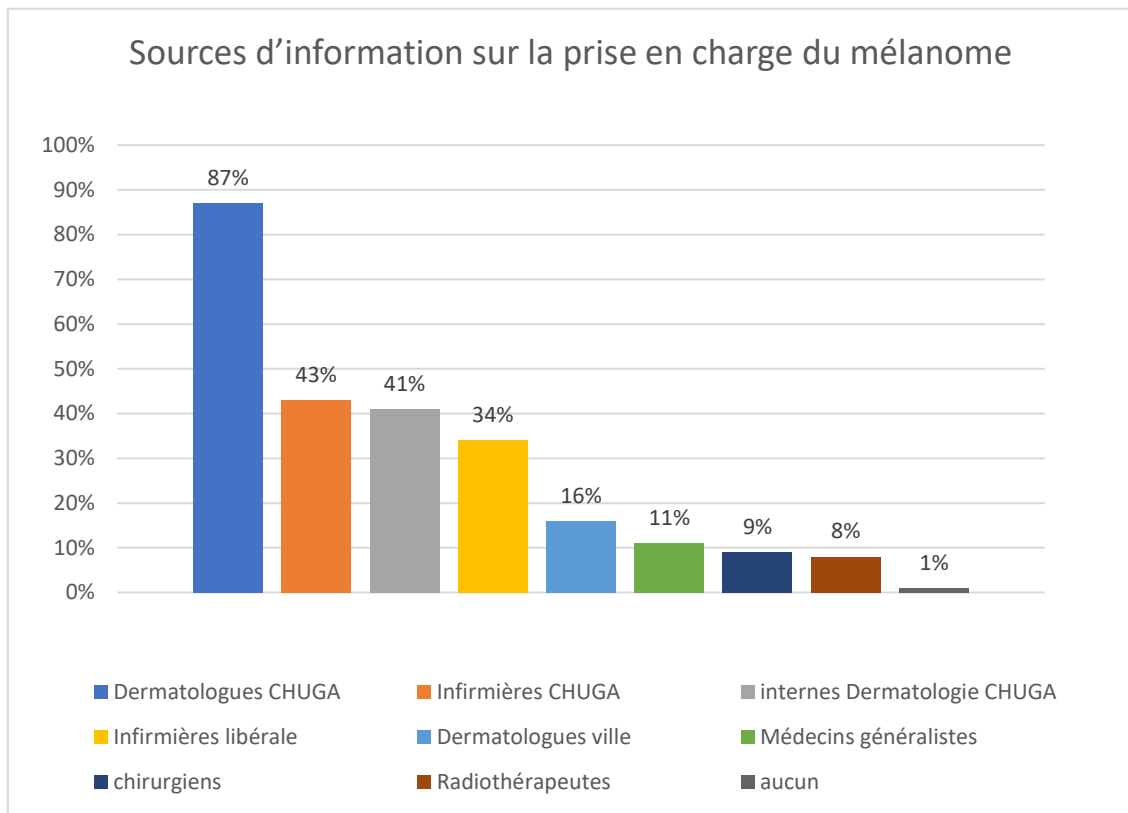


Figure 15 : Sources d'information sur la prise en charge du mélanome

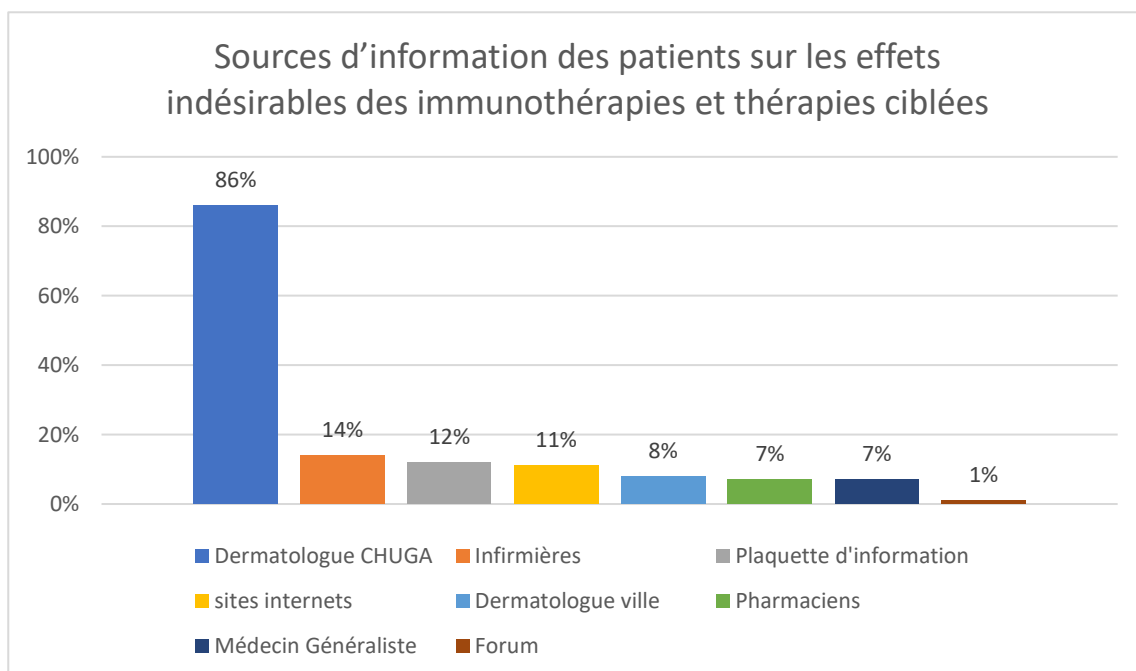


Figure 16 : Sources d'information des patients sur les effets indésirables des immunothérapies et thérapies ciblées

La fiabilité de l'information donnée était évaluée par les répondeurs grâce à une note allant de 0 à 4. On observait 55% des patients qui avaient jugé l'information donnée par les dermatologues du CHUGA comme étant fiable avec cotation à 4/4. 31% des patients cotaient une fiabilité à 3/4 et 7% fiable 2/4. Seulement 7% des patients considéraient que les plaquettes des laboratoires étaient fiables à 4/4. La source d'information estimée comme la plus fiable par les patients était les dermatologues du CHUGA considérée par 55% des patients comme une source fiable à 4/4. [Figure 17].

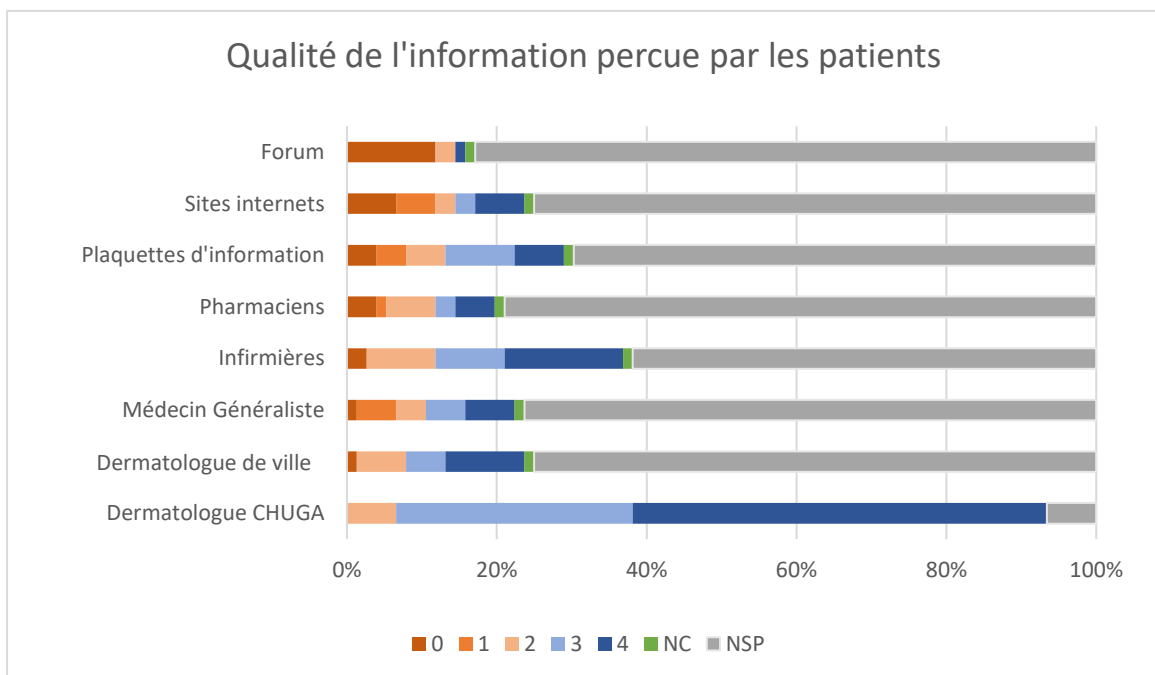


Figure 17 : Qualité de l'information reçue par le patient de 0 (information non fiable) à 4 (information fiable)
 NC = Non concerné ; NSP = Ne Sait Pas

50% des patients se souviennent avoir reçu au début de leur prise en charge un document (plaquettes, brochures) écrit leur permettant de mieux comprendre leur traitement et avaient trouvé ce document pertinent. 26% ont indiqué ne pas avoir reçu de documentation. [Figure 18]

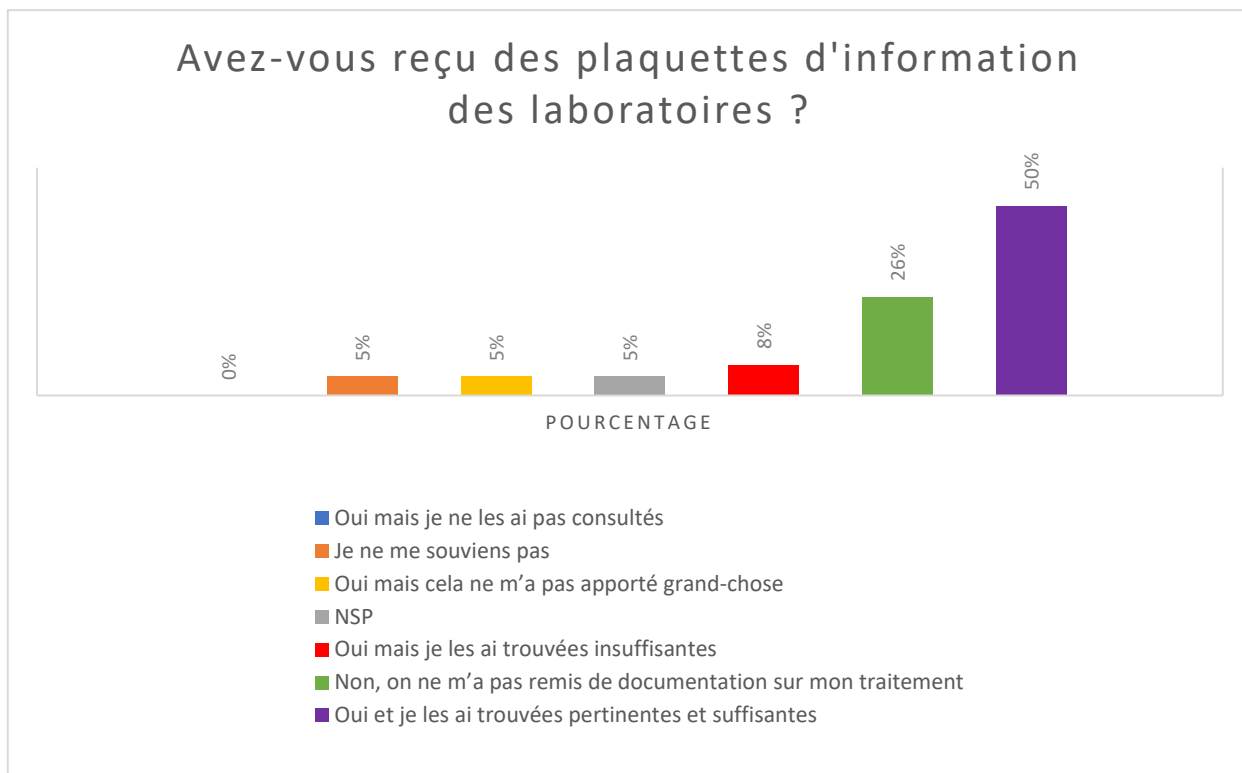


Figure 18 : Retour à propos de l'information écrite remise au patient au début de sa prise en charge
NSP = Ne Se Prononce Pas

Les patients ont été interrogés sur leur niveau de satisfaction sur les informations reçues sur les effets indésirables des traitements, 25% des patients étaient absolument satisfaits, 47% étaient plutôt satisfaits, 17% étaient ni satisfait ni insatisfait, une seule personne était absolument insatisfaite. [Figure 19]

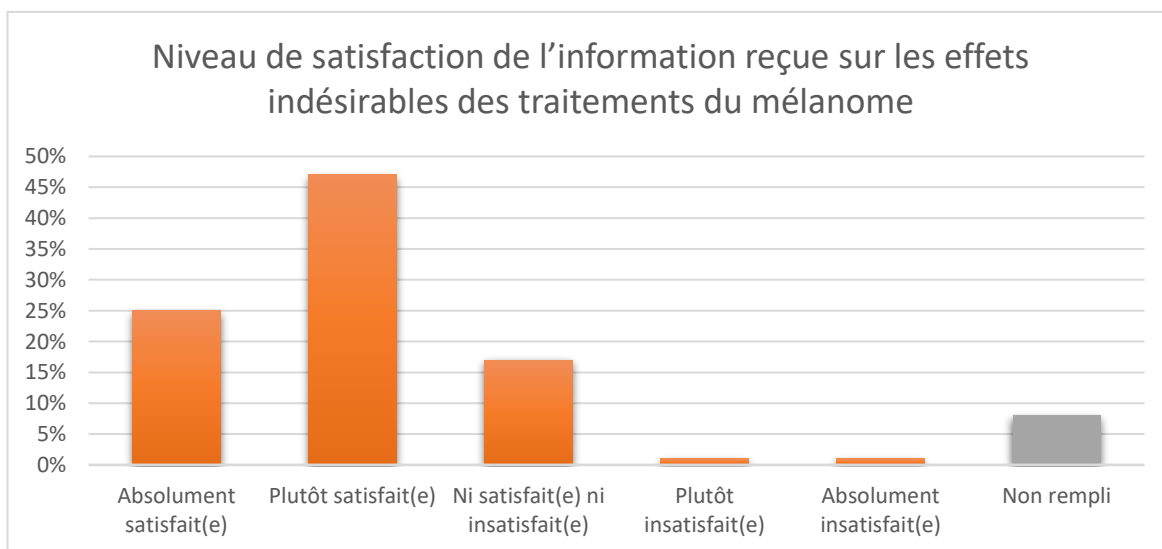


Figure 19 : Niveau de satisfaction de l'information reçue sur les effets indésirables des traitements du mélanome

61% déclaraient connaître les effets indésirables graves qui doivent les faire consulter en urgence [figure 20].

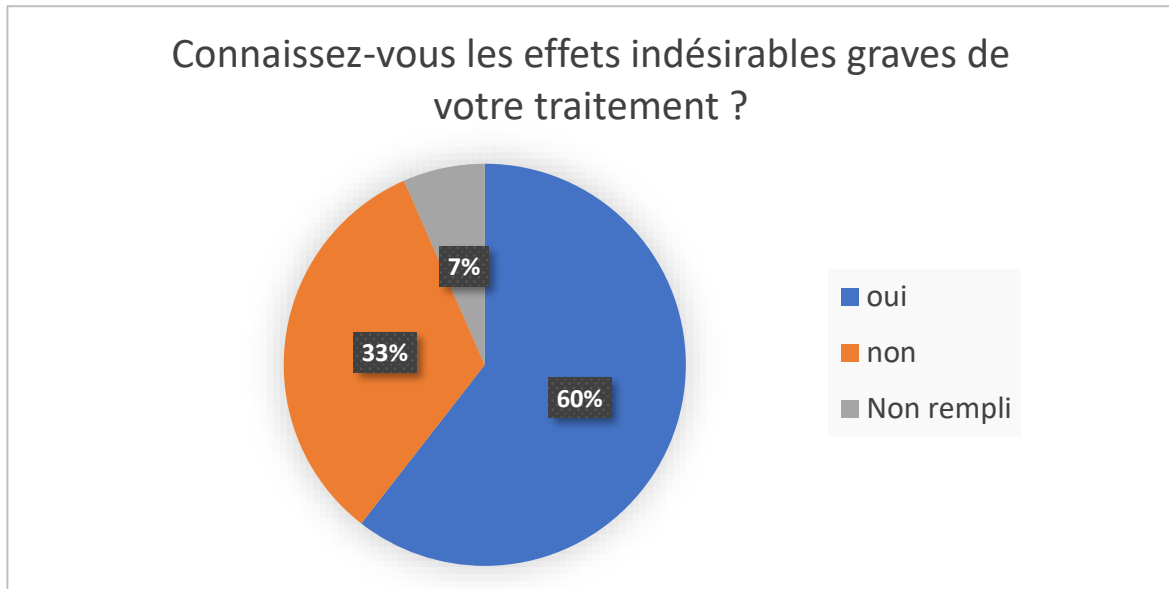


Figure 19 : Connaissance déclarée des patients sur les effets indésirables graves des traitements

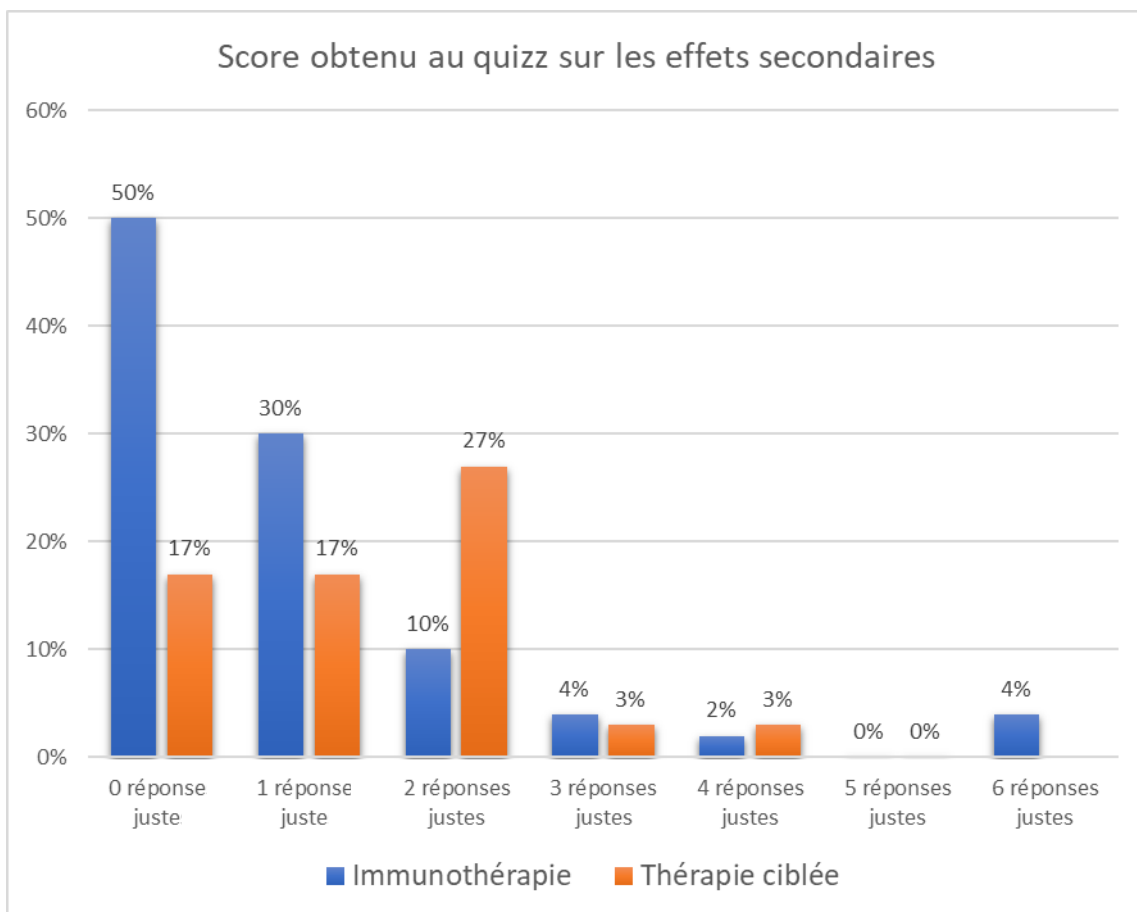


Figure 21 : Score obtenu au quizz sur les effets indésirables
Score sur 6 pour l'immunothérapie et sur 5 pour les thérapies ciblées

Cependant, quand les patients étaient interrogés sur les effets indésirables qui pouvaient survenir au cours de leur traitement [Figure 21], seulement deux patients traités par immunothérapie ont répondu correctement à toutes les réponses et aucun patient sous thérapie ciblée. 50% des patients sous immunothérapie n'ont obtenu aucune réponse correcte, 30% des patients sous immunothérapie avaient une réponse correcte.

Pour les thérapies ciblées, 25% des patients sous thérapie ciblée n'avaient aucune réponse correcte, 25% des patients sous immunothérapie avaient une réponse correcte. [Figure 21]

Seriez-vous intéressé par la création de fiches d'information patient ?

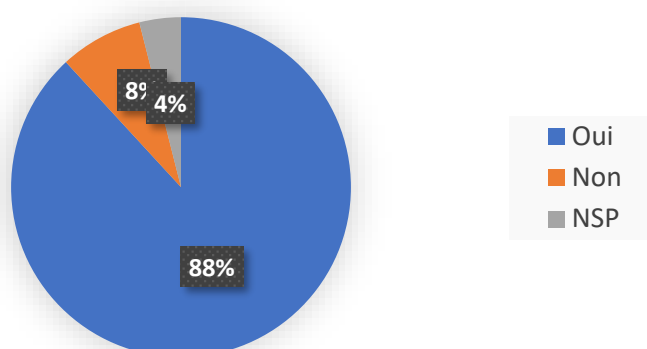


Figure 20 : Avis des patients sur la création d'une fiche information patient
NSP = Ne se prononce pas

Enfin, 88% des patients étaient favorables à la création de fiche d'information pour les patients. [Figure 22]

Lorsque nous croisons la connaissance déclarée du traitement avec d'autres variables, seuls l'âge et l'antécédent d'effet indésirable étaient des facteurs significativement corrélés à la connaissance déclarée du traitement. Une diminution importante des connaissances déclarées était observée chez les patients de plus de 70 ans ($p=0,036$) et on notait une meilleure connaissance déclarée chez les patients avec un antécédent d'effet indésirable ($p=0,01$). [Tableaux 4 et 5]

		Age					Total
		NSP	0-50 ans	51-70 ans	71 ans et plus		
Connaissance déclarée	Oui	Nombre	0	8	27	10	45
		%	0	66,67	71,05	40,00	59,21
	Non	Nombre	0	4	9	12	25
		%	0	33,33	23,68	48,00	32,89
	NSP	Nombre	1	0	2	3	6
		%	100	0,00	5,26	12,00	7,89
	Total	Nombre	1	12	38	25	76
		%	100	100	100	100	100

Tableau 4 : Connaissance déclarée du patient en fonction de la tranche d'âge.

P-value = 0,036. NSP : ne se prononce pas

		Antécédent d'effets indésirables				Total
		Oui	Non	Ne sait pas		
Connaissance déclarée	Oui	Nombre	24	10	0	34
		%	53,33	44,00	0,00	44,74
	Non	Nombre	18	11	4	33
		%	40,00	44,00	66,67	43,42
	NSP	Nombre	2	4	0	6
		%	2,22	0,00	33,33	3,95
	Total	Nombre	45	25	6	76
		%	100	100	100	100

Tableau 5 : Connaissance déclarée du patient en fonction des antécédents d'effets indésirables.

P-value : 0,010. NSP : ne se prononce pas

3. Place du médecin généraliste dans la prise en charge des patients :

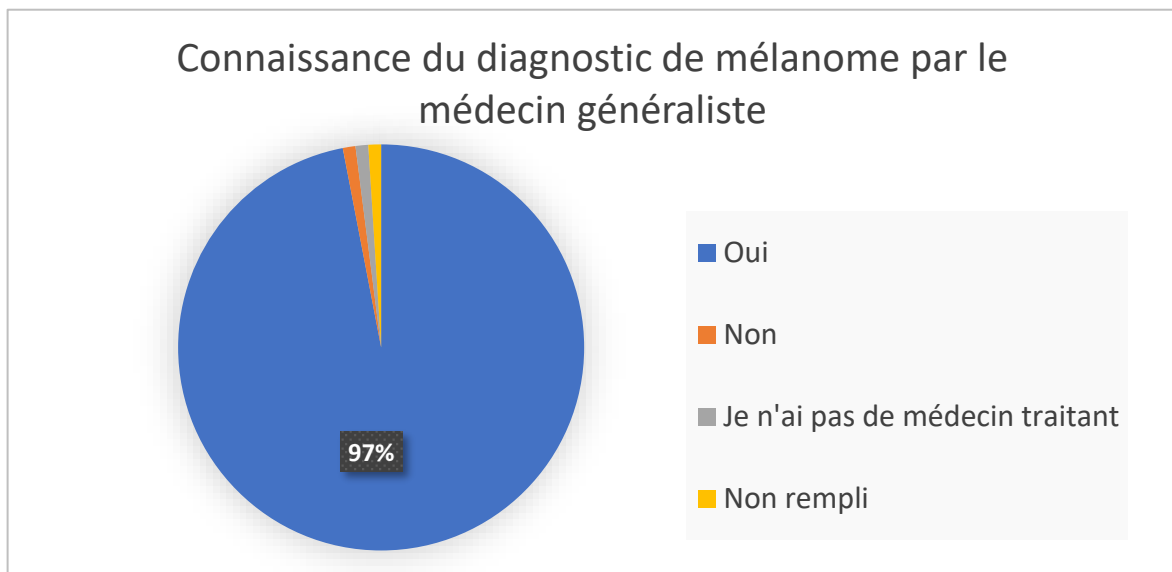


Figure 21 : Connaissance du diagnostic de mélanome par le médecin généraliste

96% des patients avaient un médecin généraliste ayant connaissance de leur diagnostic de mélanome et pour 76% celui-ci était intégré dans la prise en charge de leur mélanome. [Figures 23 et 24]

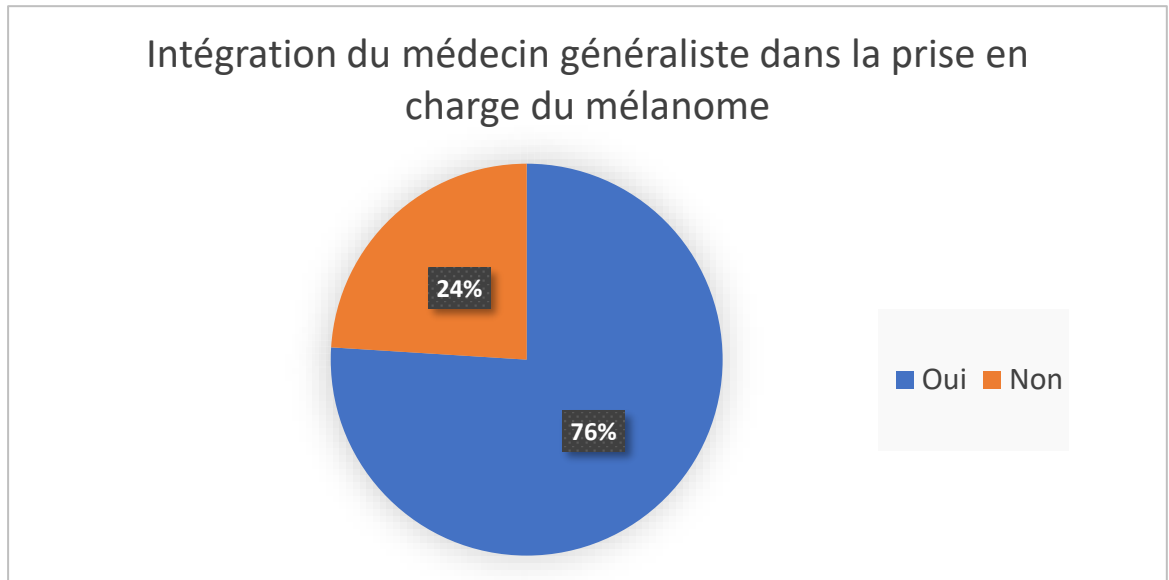


Figure 22 : Intégration du médecin généraliste dans la prise en charge du mélanome

67% ont déclaré consulter leur médecin généraliste au moins une fois par trimestre (17% tous les mois et 50% tous les 3 mois [Figure 25]). Seul un patient avait indiqué ne pas avoir de médecin généraliste. [Figure 23]

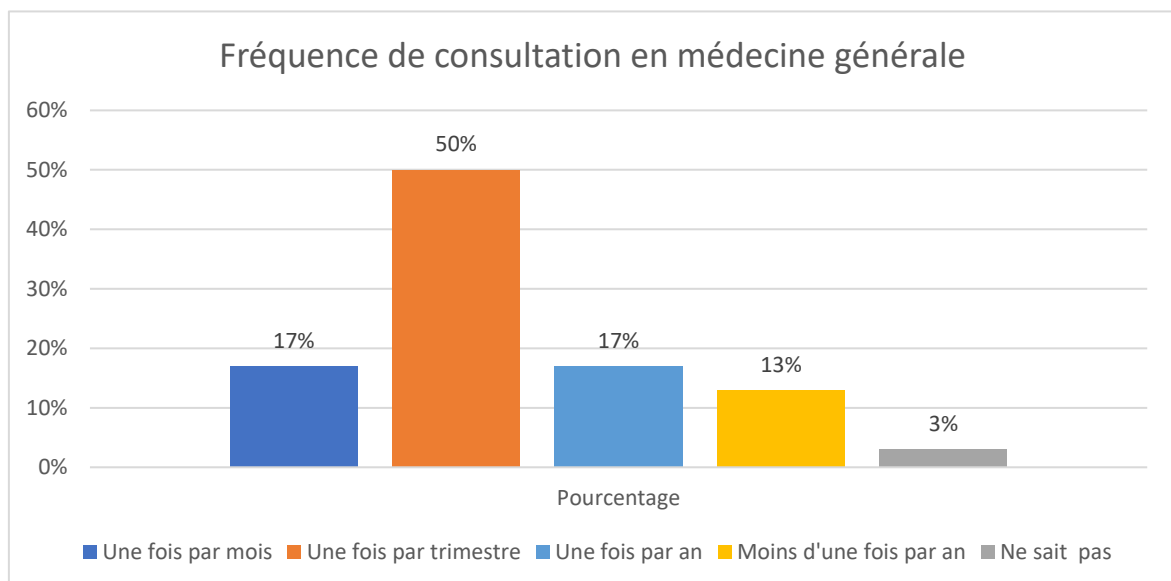


Figure 23 : Fréquence de consultation du patient en médecine générale

10% avaient reçu des informations sur leur mélanome et leur traitement par leur médecin généraliste et 7% sur les effets indésirables de leur traitement (immunothérapie ou thérapie ciblée). [Figures 15 et 16]

4. Parcours du patient en cas d'effets indésirables

45% des patients avaient déjà eu un effet indésirable de leur traitement. 14% avaient déjà été hospitalisés pour un effet indésirable de leur traitement. Les aides à la prise en charge des effets indésirables étaient dans 51% des cas les médecins dermatologues du CHUGA, 12% le service des urgences et 9% le pharmacien. [Figure 26]

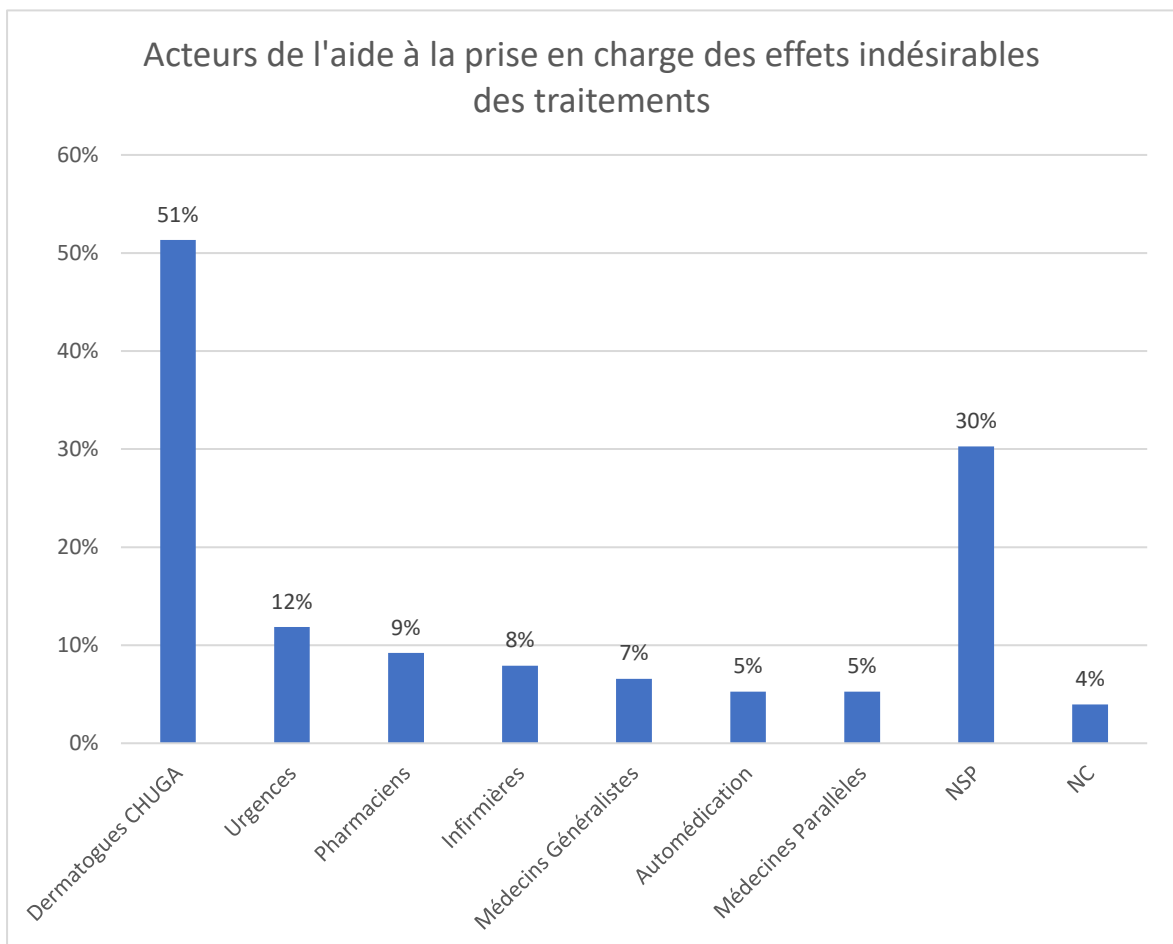


Figure 24 : Acteurs de l'aide à la prise en charge des effets indésirables des traitements
NSP = Ne Sait Pas ; NC = Non Concerné

Sur une échelle de 0 à 4, 38% jugeait l'aide des dermatologues du CHUGA importante (4/4) et 18% la cotait à 3/4. [Figure 27]

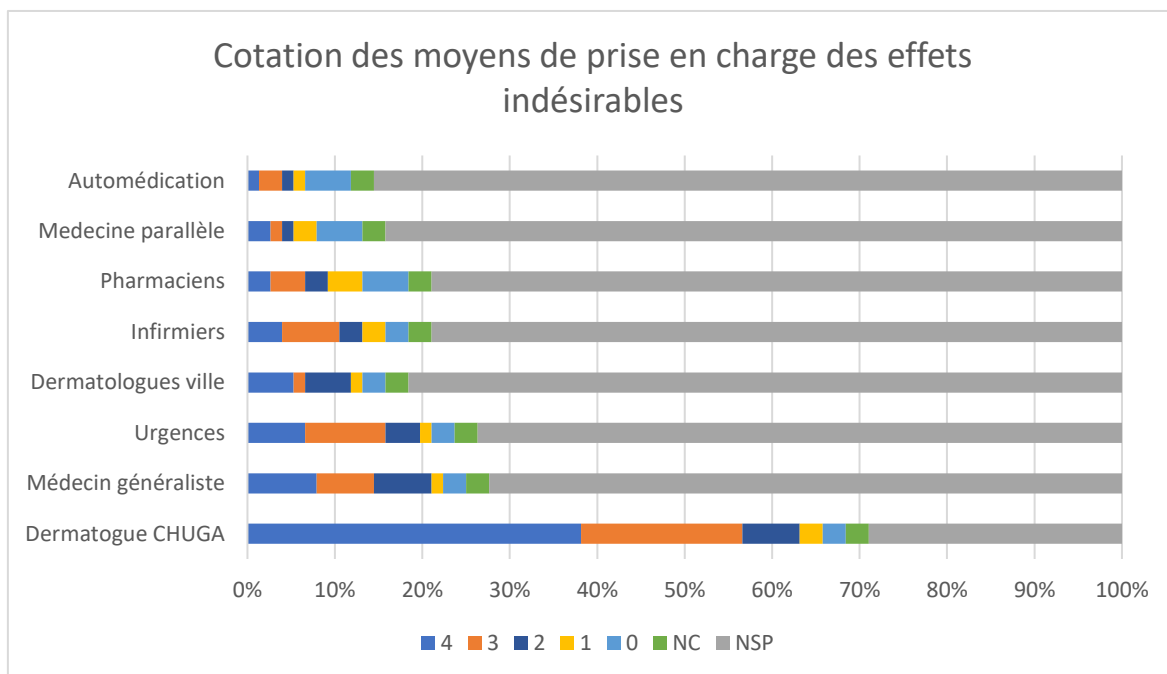


Figure 25 : Cotation des moyens de prise en charge des effets indésirables
NSP = Ne Sait Pas ; NC = Non Concerné

En cas d'effets indésirables, 28% des patients ne trouvaient aucune solution d'aide à la gestion, 28% recevaient un traitement par leur dermatologue du CHUGA lors de la

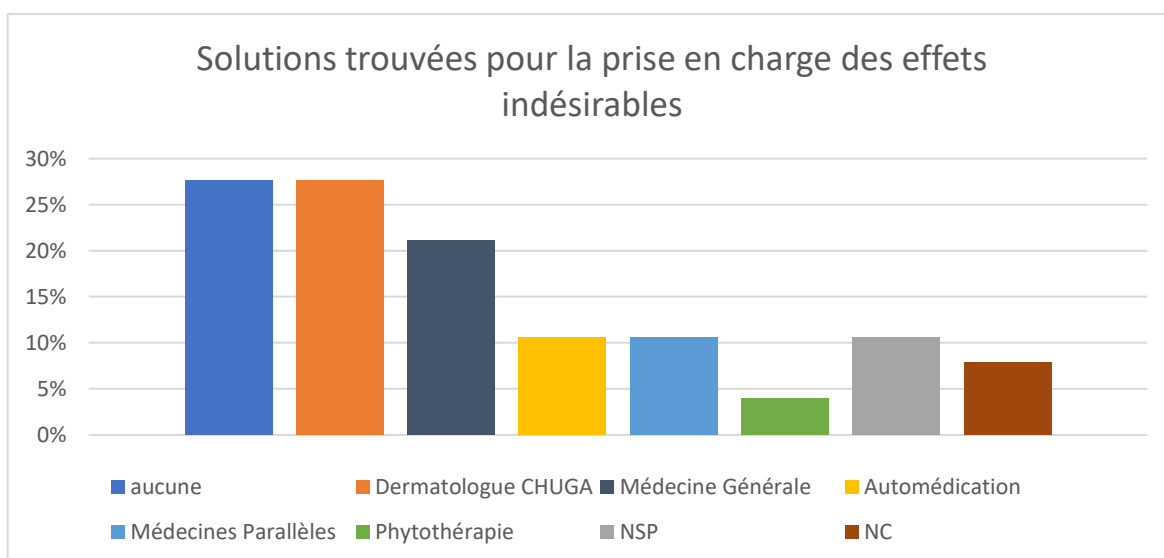


Figure 26 : Solutions trouvées pour la prise en charge des effets indésirables
NSP = Ne Sait Pas ; NC = Non Concerné

consultation, 21% à la prescription d'un traitement par leur médecin généraliste, 10% avaient recours à l'automédication, 10% aux médecines parallèles et 4% à la phytothérapie.

[Figure 28]

5. Répercussion du traitement sur la qualité de vie (professionnelle et personnelle)



24% des patients étaient encore en activité professionnelle [Figure 29].

Pour 25% d'entre eux, le traitement avait un fort retentissement sur l'activité professionnelle, 46% un retentissement modéré, 25% un retentissement léger, et seulement 4% n'avait aucun retentissement. [Figure 30]

Figure 27 : Exercice d'une activité professionnelle

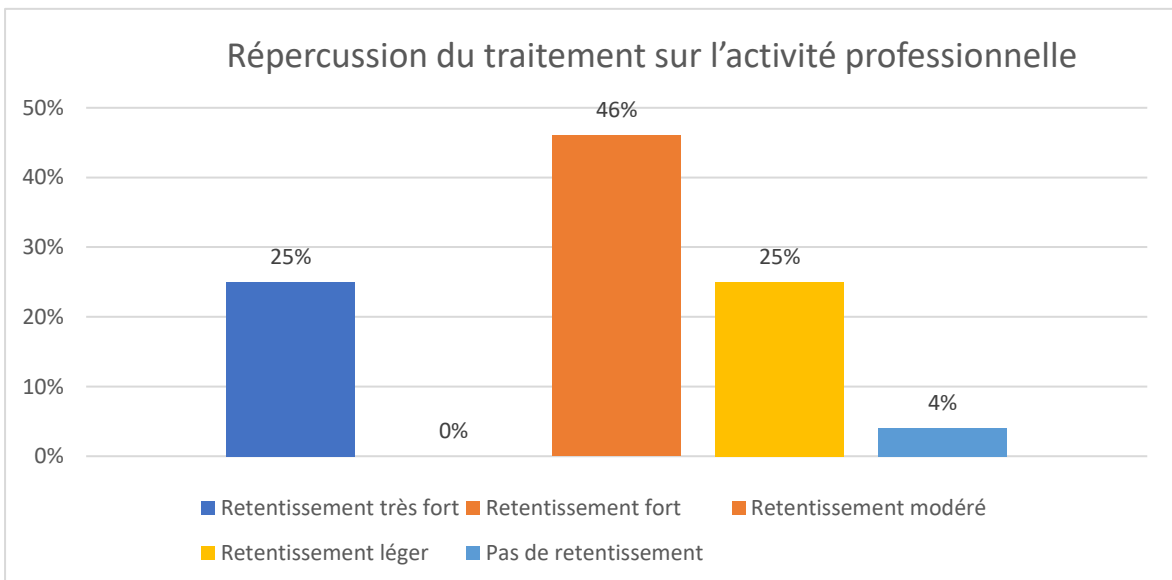


Figure 28 : Répercussion du traitement sur l'activité professionnelle

Il n’y avait pas d’impact significatif du type de traitement (thérapie ciblée ou immunothérapie) sur le retentissement sur la vie professionnel ($p=0,625$) [Tableau 6]. Cependant ces analyses ont été réalisées sur un très faible nombre de patients donc les résultats sont difficilement interprétables avec notre échantillon de patients.

		Type de traitement				
		Immunothérapie	Thérapie ciblée	Ne sait pas	Total	
Retentissement professionnel	Faible	Nombre	4	1	1	6
		%	7,55	5,26	25	7,89
	Modéré	Nombre	9	2	0	11
		%	16,98	10,53	0,00	14,47
	Leger	Nombre	5	1	0	6
		%	9,43	5,26	0,00	7,89
	Pas retentissement	Nombre	0	1	0	1
		%	0,00	5,26	0,00	1,32
	NSP	Nombre	35	14	3	52
		%	66,04	73,68	75	68,42
	Total	Nombre	53	19	4	76
		%	100	100	100	100

Tableau 6 : Corrélation entre le type de traitement reçue et le retentissement professionnel.
P-value : 0,625. NSP : ne se prononce pas.

12 patients avaient moins de 62 ans et ne travaillaient pas (en arrêt de travail ou en invalidité) soit 40% des patients en âge de travailler.

Items	Nombre	Pourcentage
<i>Horaires</i>	3	4%
<i>Rendez-vous médicaux</i>	5	7%
<i>Changement du rythme vie</i>	9	12%
<i>Répercussions professionnelles</i>	9	12%
<i>Fatigue</i>	16	21%
<i>Perte d'autonomie</i>	2	3%
<i>Douleurs</i>	2	3%
<i>Baisse activité physique</i>	5	7%
<i>Angoisse</i>	2	3%
<i>Impact social</i>	4	5%
<i>Baisse du moral</i>	4	5%
<i>Aucun</i>	13	17%
<i>Ne se prononce pas</i>	25	33%

Tableau 7 : Répercussions du traitement sur la qualité de vie du patient

Après codage des réponses de la question 18 « Quel impact votre traitement a-t-il sur votre qualité de vie (vie professionnelle, vie personnelle, rythme de vie ...) ? », nous avons pu mettre en évidence plusieurs types d'impacts : 20% des patients rapportaient que la fatigue impactait leur vie quotidienne, 17% n'avaient aucune répercussion, 12% des répercussions professionnelles et 12% un changement de rythme de vie. [Tableau 7]

Nous avons classé les réponses entre plusieurs catégories d'impact : [Figure 31]

- Impact physique qui comprenait la fatigue, la perte d'autonomie, la douleur et la baisse de l'activité physique et qui concernait 21% des patients.
- Impact psychologique qui comprenait la baisse de moral, les angoisses et l'impact social qui concernait 9% des patients.
- Impact professionnel qui concernait 12% des patients soit 50 % des actifs.
- Contraintes organisationnelles qui comprenaient la contrainte horaire des prises de médicament, la contrainte des rendez-vous médicaux et le changement de rythme de vie et qui concernait 20% des patients.

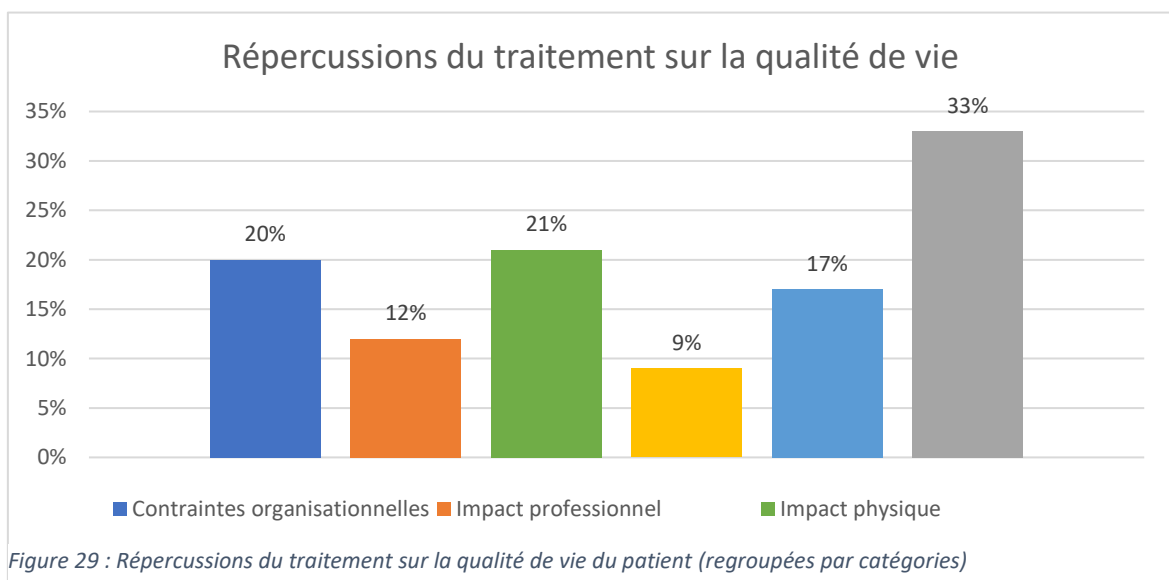


Figure 29 : Répercussions du traitement sur la qualité de vie du patient (regroupées par catégories)

17% des patients avaient déclaré n'avoir aucune répercussion du traitement sur leur vie personnelle ou professionnelle et 33% n'ont pas répondu à cette question.

6. Information devant figurer sur nos fiches d'information :

Nous avons interrogé les patients sur les informations qu'ils souhaiteraient voir figurer sur les fiches informations sur les traitements. Parmi les informations devant figurer sur les plaquettes, les 3 items les plus demandés par les patients étaient le mécanisme d'action du traitement (72%), les effets indésirables fréquents (67%) et les effets indésirables graves (67%). Nous avons retiré des analyses les 12 patients n'ayant pas répondu à cette question. [Tableau 8]

Traitement suivi	Informations requises	Oui	Non	Total
Tout type de traitement	Mécanismes	46	18	64
		72%	28%	100%
	Modalité de prise	19	45	64
		30%	70%	100%
	Effets indésirables graves	43	21	64
		67%	33%	100%
	Effets indésirables fréquents	43	21	64
		67%	33%	100%
Thérapies ciblées uniquement	Liste d'interactions	38	26	64
		59%	41%	100%
	Numéros utiles	35	29	64
		55%	45%	100%
	Sites Internet conseillés	17	47	64
		27%	73%	100%
	Conduite en cas de vomissement	7	14	21
		33%	67%	100%
Thérapies ciblées uniquement	Conduite à tenir en cas d'oubli	13	8	21
		62%	38%	100%
	Effets indésirables graves	11	10	21
		52%	48%	100%
	Moyen de conservation	6	15	21
	29%	71%	100%	
Thérapies ciblées uniquement	Aspect du médicament	1	20	21
		5%	95%	100%

Tableau 8 : Informations jugées utiles pour les patients

PARTIE 4 : DISCUSSION

1. Mise en perspective des résultats

1.1 Evaluation de l'information des patients

Les résultats de cette étude montrent que les patients sont plutôt satisfaits de l'information qu'ils reçoivent sur les effets indésirables des traitements du mélanome. 72% d'entre eux se disent satisfaits (« absolument satisfait » (25%) ou « plutôt satisfait » (47%)). 61% des patients déclarent connaître les effets indésirables graves en lien avec leur traitement.

Cependant, ces résultats sont à interpréter prudemment car lorsqu'on s'intéresse aux connaissances objectives du patient (quizz du questionnaire), on s'aperçoit que la moitié des patients sous immunothérapie et 17% des patients sous thérapie ciblée n'avaient aucune réponse juste au questionnaire. Si 75% des patients ont reçu une fiche d'information écrite (plaquette du laboratoire), nous voyons ici que les informations ne sont pas forcément intégrées et mémorisées.

Ces problématiques sont depuis peu beaucoup étudiées avec le développement de la littératie en santé (53, 54). La littératie en santé désigne les capacités de chacun à accéder, comprendre, évaluer et utiliser les informations et les services nécessaires à la santé. On peut distinguer trois dimensions en littératie de la santé : la littératie communicative (capacité à obtenir de l'information), littératie fonctionnelle (capacité à les comprendre) et littératie critique (capacité à les critiquer).

Nous remarquons avec notre questionnaire un écart entre les connaissances perçues par le patient et les connaissances réelles : les patients pensent avoir intégré l'information mais ils ont des difficultés à l'utiliser.

Une des limites de notre questionnaire est de ne pas avoir posé de question spécifique ayant pu estimer les capacités de littératie en santé et en particulier la littératie fonctionnelle. Nous avons pu évaluer les connaissances du patient, son niveau d'étude mais nous n'avons pas mesuré la faculté à utiliser des documents d'information. Cependant, dans les études le niveau de littératie en santé semble corrélé avec le niveau d'étude plus faible (50).

Une des suites de notre travail pourrait être de tester les fiches sur les patients pour évaluer son intégration.

Nous observons que seulement 11% des enquêtés déclarent utiliser internet comme source d'information. Ce chiffre est inférieur à celui retrouvé dans la littérature notamment dans l'Etude VICAN qui retrouve que 24,7% de ses enquêtés utilisaient internet pour chercher des informations ou des conseils (59). Cet écart peut être en partie dû à un biais de déclaration, l'utilisation d'internet comme source d'information médicale étant communément critiquée, notamment par le corps médical.

25% des patients ne reçoivent pas d'information écrite (plaquettes d'information des laboratoires). Il y a un manquement au devoir d'information, obligation médicolégale, il nous paraît donc essentiel de pouvoir remettre un document au patient. Les documents actuels étant mis à disposition par les laboratoires des médicaments et existant sous de nombreux formats (carte patient, guide patient, clés USB, ...), l'intérêt du développement de fiches thérapeutiques harmonisées pour tous les traitements et créées par le CHUGA

permet d'intégrer la remise du document dans le parcours du patient sans avoir de difficulté à choisir l'outil que nous remettons au patient et ne pas avoir de problème de réapprovisionnement du laboratoire et d'avoir un support institutionnel CHUGA indépendant de l'industrie pharmaceutique.

On observe également que dans la prise en charge des effets indésirables, le rôle du dermatologue est beaucoup moins important qu'en tant que source d'information avec seulement 51% des patients qui disent avoir trouvé de l'aide auprès de leur dermatologue du CHU. Cependant, cette observation est nuancée par le fait que beaucoup de patients n'avaient jamais eu d'effets indésirables (43%) et qu'un nombre important de patient ne s'était pas prononcé pour cette question.

On note qu'une faible proportion de patients a recours à l'automédication et aux médecines parallèles. L'utilisation de phytothérapie dans les mélanomes métastatiques est évaluée à 34,4% dans la littérature (50).

Ces résultats encouragent notre projet de création de fiches d'information pour les patients et les soignants afin de pouvoir remettre systématiquement un document écrit à tous les patients (rôle médicolegal), pouvoir améliorer les rôles des soignants hors dermatologues (médecins généralistes, pharmaciens ...) et donner aux patients des informations claires sur le circuit à emprunter lors de l'apparition d'un effet indésirable.

1.2 Place des professionnels de santé extra hospitaliers

La source principale d'information est le médecin dermatologue du CHUGA (86%), et il n'y a pour le moment que peu de place pour les infirmières (14%), les pharmaciens (5%), les médecins généralistes (5%) et les plaquettes d'information des laboratoires (12%). Ces intervenants ont un rôle réduit dans le parcours de soins alors que ce sont des acteurs

de proximité qui peuvent être une grande aide pour le patient. Favoriser l'intégration de ces professionnels dans la prise en charge est une initiative qui peut être largement développée.

Cette étude montre également que pour le moment il y a peu de place pour le médecin généraliste dans la prise en charge des effets indésirables des patients sous thérapie ciblée ou immunothérapie pour un mélanome. On note que 21% des patients avaient recours à leur médecin généraliste dans la prise en charge des effets indésirables, d'où l'importance de leur faire parvenir un document d'information sur les traitements et les interactions médicamenteuses. L'objectif pour la suite est de pouvoir plus et mieux impliquer les médecins généralistes dans le circuit de prise en charge des effets indésirables des traitements du mélanome. Cela prend également une importance particulière dans la mesure où on observe que près de la moitié des patients habitent à plus de 45 minutes du CHUGA.

Les résultats nous montrent également que du côté du pharmacien, une très grande marge de progression est possible puisque pour seulement 7% des patients, le pharmacien est une potentielle source d'information concernant les effets indésirables des traitements et seulement 9% d'entre eux l'ont intégré à la prise en charge des effets indésirables.

De plus, parmi les solutions trouvées pour la prise en charge d'effets indésirables, respectivement 11% des patients se tournent vers l'automédication/médecine parallèle (incluant homéopathie) et 4% vers la phytothérapie, domaines dans lesquels le pharmacien peut apporter son expertise et ainsi sécuriser et optimiser la prise en charge.

Par ailleurs, 20% des patients rapportent des contraintes organisationnelles vis-à-vis des traitements, incluant notamment la contrainte logistique des horaires de prises pour les thérapies ciblées. Il s'agit d'un levier potentiel qui peut être modulé avec le pharmacien.

1.3 Impact du traitement sur la qualité de vie

Concernant la qualité de vie, les études rapportent que la qualité de vie après la mise en place d'un traitement ne se dégrade pas. Il est rapporté cependant une altération de la qualité de vie chez les patients avant les changements de lignes thérapeutiques (51).

Ces résultats sont difficilement comparables à notre étude dans la mesure où nous n'avons pas étudié la qualité de vie avant la mise en place des traitements. On ne peut donc pas savoir si les éléments rapportés par les patients sont dus à la mise en place du traitement ou à la prise en charge du mélanome. 50% des patients rapportaient un retentissement sur la qualité de vie à la question ouverte 18.

Les questionnaires utilisés habituellement dans les études de qualité de vie des patients traités pour des mélanomes métastatiques ont été créés pour les patients recevant les anciennes chimiothérapies (dacarbazine) ce qui induit un manque de sensibilité pour les patients sous immunothérapies ou thérapies ciblées.

Nous avons donc opté pour l'utilisation d'une question ouverte pour évaluer la qualité de vie, permettant aux enquêtrices d'obtenir des réponses auxquelles elles n'auraient pas pensé à priori et ainsi au patient de mieux pouvoir s'exprimer. Cette approche qualitative permet d'avoir une vision compréhensive des difficultés rencontrées par nos enquêtés, mais elle ne repose pas sur une définition, posée à priori, et donc quantifiable, de la qualité de vie.

20% des patients rapportaient que la fatigue impactait leur vie quotidienne, 17% n'avaient aucune répercussion, 12% des répercussions professionnelles et 12% un changement de rythme de vie.

2. Force de l'étude

La force de l'étude repose sur le fait que notre échantillon de patients, bien qu'en effectif réduit, est assez représentatif de la population ciblée, à savoir les patients en France suivis pour un mélanome métastatique.

De plus sur les 96 patients sélectionnés au départ, notre effectif final s'élève à 78 patients soit un effectif assez représentatif de la cohorte, bien que les patients sous immunothérapie aient été plus nombreux, en raison de leurs visites plus fréquentes au CHUGA. Le taux de réponse au questionnaire est de 92% ce qui montre que notre population est représentative des patients de l'hôpital de jour du CHUGA et qu'il y a peu de biais de non-réponse.

Notre étude présente un intérêt non négligeable puisqu'elle met en lumière un décalage entre les connaissances perçues et les connaissances réelles des patients. Il y a donc un manque d'information à ce niveau, ce qui justifie la création de fiches informatives.

3. Biais de l'étude

3.1 Biais de sélection

L'étude réalisée était monocentrique car le projet de création des fiches concernait le CHUGA, de ce fait il y a un biais de sélection qui nécessite une contextualisation et une adaptation pour que les fiches soient utilisées dans un autre hôpital.

L'étude a également un biais de sélection car nous avons pu inclure qu'une faible proportion de patients en pauses thérapeutiques. Parmi ces patients, un grand nombre a dû arrêter le traitement à cause d'effets indésirables graves. Ces patients sont donc plus à même de connaître les effets indésirables graves, nous expliquer leur parcours de soins en cas d'effet indésirable. Avoir une plus grande proportion de ces patients aurait été intéressant.

3.2 Biais de classement

L'étude présente un biais de classement non différentiel en lien avec les erreurs inévitables lors des réponses aux questionnaires (non-réponse, mauvaise compréhension des consignes...). Il a été limité en s'assurant de la clarté de celui-ci en amont de la diffusion. Il existe également un biais de classement différentiel par le biais de déclaration. L'étude étant basée sur un questionnaire, la véracité des réponses ne pouvait être vérifiée.

3.3 Biais de confusion

Il s'agit de données basées sur un questionnaire, l'étude présente un biais auto-déclaratif. De plus les propositions du questionnaire présentent le risque d'induire des réponses.

4. Implications futures

Cette étude va permettre de déboucher sur un travail en particulier : la création de fiches informatives à destination du patient. Le questionnement sur les problèmes rencontrés pendant le traitement et les avis recueillis sur ce que devrait contenir ce genre de fiche nous ont aiguillés dans la démarche de construction de ces fiches.

Dans un premier temps, le but de ces fiches est de consolider la connaissance du patient vis-à-vis de son traitement afin de renforcer sur le long terme son adhésion et sa sécurité médicamenteuse. (cf : PARTIE 5 ; 1.2).

Dans un second temps, le questionnaire mettant en évidence l'implication limitée des professionnels de santé extrahospitaliers, que ce soit médecin ou pharmacien, celui-ci permettra de renforcer le lien ville-hôpital puisqu'il débouchera également sur la création de fiches sur ces mêmes traitements mais cette fois-ci destinées aux professionnels de santé.

PARTIE 5 : CREATION DE FICHES

1. Objectifs

En 2014, sous l'impulsion du Ministère de la santé, en association avec le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, l'Institut National du Cancer (INCa) lance pour la 3^{ème} fois consécutive le Plan Cancer, un ensemble de mesures et d'actions, étalées sur 5 ans visant à améliorer la prévention et la prise en charge autour du cancer de manière générale. Lancé en 2003 par le Président de la République, le 1^{er} plan cancer aboutira à la création de l'INCa.

Cet ensemble de mesures traduit « la volonté du gouvernement d'amplifier la lutte contre les cancers par des mesures concrètes et un engagement coordonné de tous ses acteurs. » (55)

1.1 Pour le Patient

Un des objectifs de ce 3^{ème} plan cancer était notamment « Permettre à chacun d'être acteur de sa prise en charge » et plus précisément l'action 7.13 :

« Rendre accessible aux malades et aux proches une information adaptée : [...] Généraliser la remise par l'équipe soignante d'un support d'information sur la prise en charge, adapté selon le type de cancer. Il pourra être délivré à la personne lors de la remise de son programme personnalisé de soins. »

L'objectif principal de ces fiches était donc dans un premier temps de pouvoir répondre à cette action, en proposant une information fiable et adaptée à des patients évoluant dans une ère numérique où l'accès à l'information est devenu largement

démocratisé mais où faire la part des choses est parfois compliqué, tant le flot d'information est abondant.

Dans un second temps, le désir était également d'élaborer des fiches harmonisées et neutres, estampillées « CHUGA » et ainsi ne plus dépendre des fiches techniques fournies par les laboratoires pharmaceutiques, qui étaient bien souvent trop détaillées pour les patients, manquaient d'objectivité et n'étaient pas standardisées d'un traitement à l'autre. (cf. 2.1)

1.2 Adhésion médicamenteuse

La démarche de création de fiches s'inscrit dans la continuité de l'action 7.14 du Plan Cancer : « Promouvoir le développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients » afin de rendre acteur le patient dans sa prise en charge et renforcer l'adhésion médicamenteuse.

L'adhésion médicamenteuse est définie par B. ALLENET et al. par « le rapport entre ce que le patient fait et ce que le patient et le médecin ont décidé après négociation sans imposition ». A savoir que le concept d'adhésion médicamenteuse chez un patient dépend de facteurs multiples, variables dans le temps : l'adhésion d'un patient peut être optimale à un moment donné du traitement et plus discutable à un autre moment (56).

A fortiori dans les thérapies anti-cancéreuses par voie orale, la réussite de la thérapeutique repose en grande partie sur l'adhésion du patient, elle-même axée sur trois grands piliers : « Savoir, Pouvoir, Vouloir » (méthode SPV) (58). Ce projet de création de fiches se concentre sur la dimension « savoir » puisqu'elle s'inscrit dans une démarche d'information du patient, adaptée et simplifiée. Elle vient accompagner et/ou compléter

l'information déjà délivrée à l'oral par le médecin, le pharmacien ou autre professionnel de santé impliqué dans le parcours de soin.

1.3 Pour le professionnel de santé

Par ailleurs, le patient n'est pas le seul demandeur d'informations. Ces dernières années, la prise en charge médicamenteuse du mélanome a connu une forte évolution.

Devant l'émergence de ces nouvelles thérapies, de nombreux professionnels de santé, extérieurs au CHUGA et non spécialisés dans la prise en charge dermatologique se retrouvaient démunis face à de tels traitements et préféraient laisser la main à leurs confrères hospitaliers, lorsque que le patient présentait des effets indésirables liés, ou pas, à la thérapie anti-cancéreuse.

L'objectif des « fiches SOIGNANT » est de fournir une information claire au professionnel de santé (médecin généraliste, pharmacien...) qui se retrouverait confronté à un patient traité par ces nouvelles thérapies et surtout d'éclairer sur la reconnaissance des signes d'alerte et la conduite à tenir devant des signes d'alerte graves. En parallèle, cette démarche permettrait aussi d'alléger les missions du personnel hospitalier lorsque les troubles causés par la thérapeutique sont gérables en ambulatoire, en donnant au personnel extrahospitalier les éléments nécessaires pour prendre en charge et/ou rediriger le patient.

1.4 Droit à l'information

Pour un consentement libre et éclairé du patient, le corps médical dans tous les cas doit « à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose [...] » (46).

Dans le cadre de cet article du Code de la Santé Publique, l'information au patient est donc primordiale, puisqu'il s'agit du devoir du soignant.

2. Travaux déjà existants

2.1 Documents proposés par les laboratoires

Chaque laboratoire a mis à disposition des fiches d'information sur leurs thérapeutiques. Les supports sont très souvent sous forme de brochure. Nous avons étudié la brochure pour les patients proposé pour l'ipilimumab. Celle-ci se compose en 2 supports, une carte format carte de visite et une brochure plus détaillée A5.

Sur la carte [Annexe 6], on trouve le nom du médicament, une partie d'information pour les professionnels de santé et une liste des effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement. Il y a également une partie à compléter avec les numéros d'urgence.

La brochure [Annexe 7] comporte 11 pages avec une introduction, les modalités d'administration du traitement, les effets indésirables possibles et une copie de la RCP (sur 5 pages).

Le format de la carte nous semble intéressant pour que le patient puisse toujours avoir un support d'information sur lui. Cependant, celle-ci nous paraît trop détaillée, avec une police d'écriture trop petite et donc pas très adaptée à la population cible sachant que 66% des patients ont plus de 60 ans [Figure 9]. Pour ce qui est de la brochure, celle-ci est également très détaillée (RCP du produit), et la mise en page pas très équilibrée (aucun schéma, un seul tableau), la police d'écriture est petite.

2.2 Documents créés au niveau régional

Dans le cadre du plan cancer, les réseaux régionaux de cancérologie ont chacun lancé leur version de fiches informatives sur les traitements anticancéreux par voie orale notamment.

Parmi celles les plus citées, on retrouve les fiches élaborées par l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) de Bretagne, qui répondent aux critères de la HAS émis en 2008, ont été validées par un comité d'expert et sont régulièrement mises à jour. La plus récente association sortie sur le marché figure parmi les fiches consultables *[Annexe 8]*

A l'échelle de la région Rhône-Alpes Auvergne, l'OncoAuRA présente également un répertoire de fiches sur les thérapies ciblées, élaborées par les groupes pharmaciens de l'ex-réseau ONCAUVERGNE et de l'ex-réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes en collaboration avec l'OMÉDIT Auvergne-Rhône-Alpes, mais beaucoup moins à jour que celui de l'OMÉDIT Bretagne. A titre d'exemple, les thérapies ciblées du mélanome n'y figurent pas toutes. De plus, celles-ci ne sont pas présentées par association mais par molécules. *[Annexe 9]*

Finalement, il existe un répertoire de fiches sur les thérapies anti-cancéreuses pour quasiment chaque région, sous des formats qui diffèrent mais avec un contenu plus ou moins similaire.

3. Construction des fiches

En 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie un guide méthodologique retraçant les étapes à suivre pour élaborer une fiche d'information claire et utile. Nous avons suivi les grandes étapes et les conseils donnés lors de la construction de nos fiches. [Figure 32]

Notre version finale de ces fiches se trouvent en annexes 10, 11, 12 et 13.

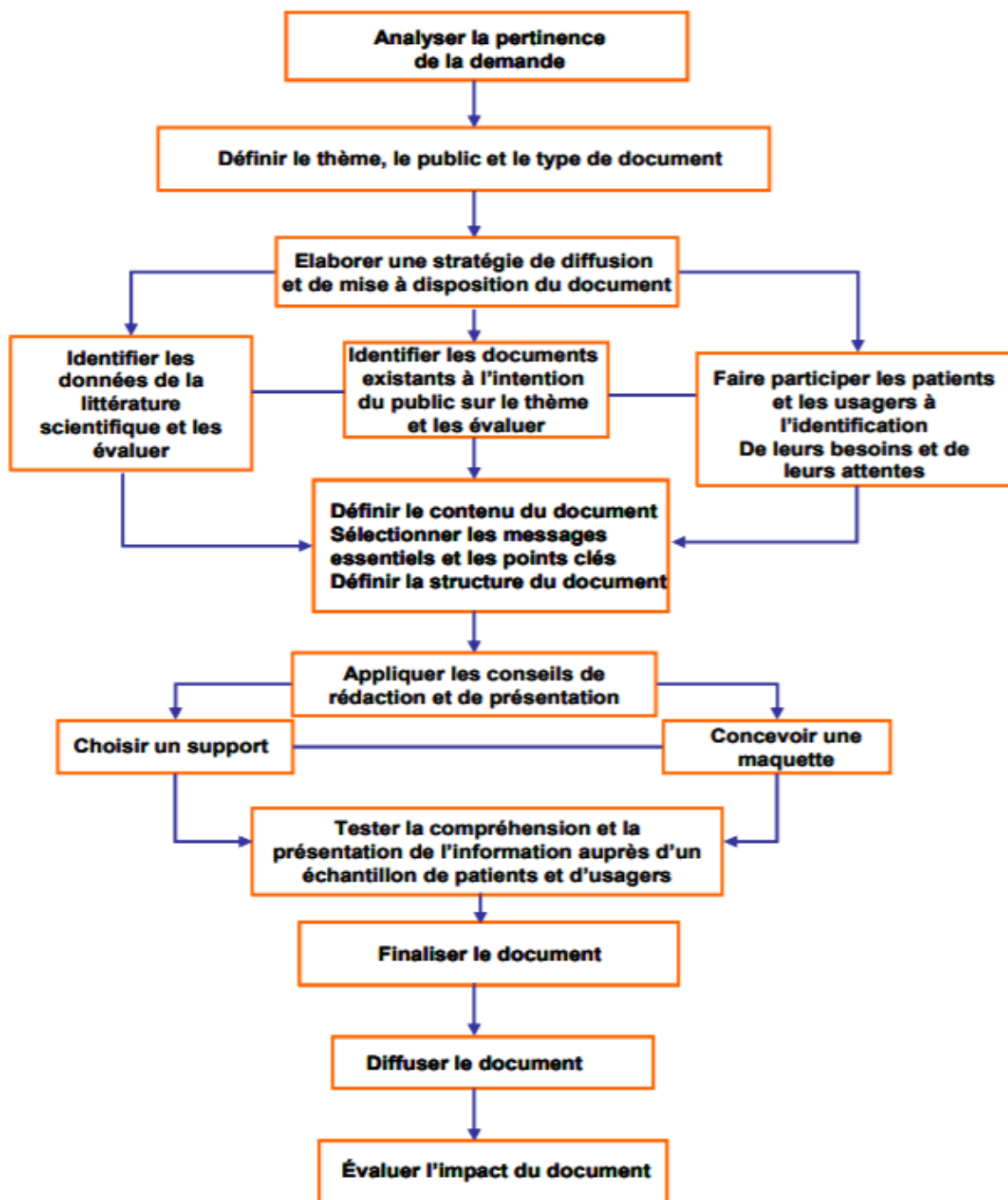


Figure 30 : Etapes clés de l'élaboration d'un document d'information selon la HAS (2008) (47)

3.1 Pertinence

A l'exception des brochures fournies par les laboratoires, il n'existait aucun document informatif sur les nouvelles thérapies du mélanome que le CHUGA pouvait remettre au patient. La distribution de ces fiches s'avère pertinente lors de l'initiation et tout au long du traitement afin de vulgariser et permettre au patient de faire le tri dans le flot d'information. C'est un support auquel il pourra se référer en cas de problèmes, d'interrogations. Le questionnaire remis au patient d'HDJ en juillet 2020 nous a montré que 87% des patients étaient favorables à la mise en place de ces fiches d'information patient [figure 22]. Un défaut de connaissance sur les effets indésirables graves a également été observé, ce qui renforce d'autant plus l'intérêt d'élaborer cet outil pédagogique [figure 20].

3.2 Thème, public et type de document

Le type de document choisi est le format A4, une page recto verso maximum dans l'idée que le patient puisse garder ce document avec ses ordonnances pour qu'il soit facilement transportable.

Les thèmes ciblés sont le traitement du mélanome par thérapies ciblées, à savoir les associations dabrafénib-tramétinib, vémurafénib-cobimétinib ou encorafénib-binimétinib, et le traitement du mélanome par immunothérapie, à savoir nivolumab, pembrolizumab ou l'association nivolumab-ipilimumab.

Pour chaque stratégie thérapeutique, nous avons élaboré deux types de fiches : l'une à destination du patient traité et l'autre à destination des professionnels de santé extrahospitaliers qui seront amenés à prendre en charge ce patient.

3.3 Stratégie de diffusion

Les fiches PATIENT seront remises directement au patient lors de l'initiation du traitement par le personnel soignant du service de dermatologie. Les fiches SOIGNANT seront jointes au compte rendu hospitalier du patient, intégrés au Dossier Médical Partagé s'il en possède un et remise au patient afin qu'il la transmette à son médecin généraliste ou/et son pharmacien. Ces fiches pourront également être accessibles en ligne via « MyCHUGA ». Il s'agit d'une plateforme dédiée du CHUGA où le patient peut retrouver toutes les informations concernant sa prise en charge et son parcours de soin dans un espace personnel en ligne.

3.4 Documents existants

(cf. 2.)

3.5 Contenu du document

Fiche PATIENT	Fiche SOIGNANT
<ul style="list-style-type: none">➤ Définition simplifiée du traitement➤ Modalités de prise / déroulement des cures (illustré)➤ Effets indésirables possibles, en insistant sur les signes d'alerte (code couleur rouge)<ul style="list-style-type: none">➤ Conseils➤ Contact en cas d'urgence (HDJ)	<ul style="list-style-type: none">➤ Indication➤ Mécanisme d'action en bref➤ Modalités de délivrance (pour les thérapies ciblées)<ul style="list-style-type: none">➤ Schéma d'administration➤ Effets indésirables et prise en charge➤ Signes d'alerte pouvant conduire à une hospitalisation➤ Interactions médicamenteuses<ul style="list-style-type: none">➤ Contacts utiles

Les informations contenues dans les fiches se basent sur les sources d'informations classiques telles que le Vidal®, les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les brochures de l'INCA. La sélection des informations à intégrer dans les fiches s'est effectuée en fonction des expériences au sein du service de dermatologie du CHUGA, et en fonction de la demande des patients via un questionnaire (cf. PARTIE 2) ce qui nous a permis de cibler les attentes des patients. De plus, les fiches ont été relues, corrigées et révisées par des experts du CHUGA (dermatologues et pharmaciens).

Une limite qui s'impose à notre protocole est le fait que les professionnels de santé n'ont pas été questionnés quant à leurs attentes sur les fiches en question. Cependant, ce projet est né au sein du CHUGA, à la demande de médecins et pharmaciens ayant identifié des zones d'ombre concernant les moyens de communiquer l'information dans ce domaine-là. On retrouve le même constat d'un réel besoin de supports d'information sur ces nouveaux traitements de la part de l'auteur exerçant en pharmacie de ville.

3.6 Rédaction et présentation :

Nous avons suivi les conseils préconisés par la HAS, à savoir :

- > l'utilisation d'une sémantique appropriée selon le public cible
- > une syntaxe simple avec des phrases courtes
- > une charte visuelle claire et aérée, intégrant des schémas explicatifs
- > une mise en page équilibrée entre textes, tableaux et illustrations
- > des couleurs pour mettre en valeur les points essentiels

Les fiches sont rédigées en langue française. Le support utilisé est le format papier principalement ou le format numérique pour les fiches SOIGNANT dans le cas où les fiches seraient envoyées directement au professionnel de santé via une messagerie sécurisée.

On note néanmoins une limite quant à la rédaction de nos fiches : elles ne seront pas accessibles aux malvoyants, aux personnes ne lisant pas le français ou souffrant d'illettrisme.

3.7 Phase de test :

Les fiches doivent être par la suite testées auprès d'un panel de patients avant d'être diffusées sur un rayon plus large.

3.7.1 Degré de lisibilité

On établit d'abord des statistiques de lisibilité qui en fonction du nombre et de la longueur des mots et des phrases, vont déterminer le niveau de difficulté de lecture du document.

Degré	Niveau de difficulté de lecture	Niveau scolaire*
90-100	Très facile	CM2
80-90	Facile	6 ^{ème}
70-80	Assez facile	5 ^{ème}
60-70	Standard	4 ^{ème} – 3 ^{ème}
50-60	Assez difficile	Lycée
30-50	Difficile	Universitaire
00-30	Très difficile	Diplômé universitaire

**Nota Bene : le test se base sur les niveaux scolaires américains. Ils ont été ici transposés au modèle français.*

Tableau 9: Indice de Flesch cotant la lisibilité d'un document

Il est calculé par le degré de lisibilité d'après le test Rudolf Flesch, de la manière suivante : $206,835 - (1,015 \times \text{NMM}) - (84,6 \times \text{NMS})$ où NMM est le nombre moyen de mots par phrase et NMS est le nombre moyen de syllabes par tranche de 100 mots consécutifs.

Le score obtenu révèle le niveau de difficulté de lecture du document [tableau 9]. Pour une fiche destinée à un patient, on recherche un degré de lisibilité standard. Sur une fiche destinée au soignant, ce score pourra éventuellement être plus bas, d'un niveau universitaire.

A titre d'exemple, la fiche PATIENT sur le traitement par pembrolizumab (KEYTRUDA®) [Annexe 10] comporte 24 phrases, environ 830 syllabes et 470 mots, pour une moyenne de 16,4 mots par phrases. En utilisant la formule de Flesch, on obtient un score de 40 soit un niveau de lecture difficile. Ce score assez faible s'explique par le caractère scientifique du document qui, bien que simplifié, nécessite l'utilisation de termes précis qui augmente le score. Il est néanmoins accessible aux personnes dont le niveau d'étude équivaut au lycée, ce qui représente 55% de la population de notre étude soit une majorité de sujets de la population cible (cf. PARTIE 3, 2.)

Si l'on s'intéresse aux fiches SOIGNANT, avec comme exemple la fiche sur le traitement vémurafénib (ZELBORAF®) & cobimétinib (COTELLIC®) [Annexe 13], on relève 46 phrases, environ 1460 syllabes et environ 726 mots, ce qui donne une moyenne de 15,7 mots par phrases. La formule de Flesch nous donne un score d'environ 20, soit un niveau de lecture très difficile, correspondant à un niveau de diplôme universitaire. Nos fiches s'adressant principalement à des doctorants, ce résultat est acceptable dans ce contexte.

Ce test présente des limites puisqu'il ne prend pas en compte la mise en page et la charte visuelle du document qui contribue largement à sa lisibilité. De plus, dans le cas de nos fiches, le test n'est pas totalement adapté puisqu'il ne s'agit pas d'un texte simple, les fiches comportent aussi des tableaux, des illustrations et ne compter que les « vraies » phrases peut fausser le test. Nous avons choisi de compter toutes les suites de mots même si celles-ci ne constituaient pas le format classique « sujet-verbe-complément » qui définit une phrase.

3.7.2 Test de compréhension auprès d'un échantillon d'usagers

Ce test peut être réalisé en groupe de travail ou en entretien individuel. Il s'agit d'évaluer auprès de potentiels usagers, différents points constituant le document (opinion générale, lisibilité, présentation, utilité...).

Nous avons eu la possibilité de recueillir les retours de « patients-partenaires ». Il s'agit de patients traités pour un mélanome métastatique, qui ont reçu une formation à l'Université des patients de Paris Sorbonne, sous forme de séances présentielles et d'e-learning. Cette formation a pour but d'apprendre à mener un entretien ou un groupe de parole sur le thème de la pathologie concernée. Les patients partenaires sont sollicités dans les services de l'hôpital pour accompagner et soutenir d'autres patients atteints de la même pathologie. Cette formation concerne des patients dans toute la France. Trois d'entre eux sont traités à Grenoble et ont accepté d'échanger avec nous et de nous donner leur avis sur le contenu et le format de nos fiches PATIENT. Ces échanges se sont réalisés en entretien individuels ou par mail, et nous ont permis d'avoir un retour sur certains points importants, notamment la clarté, la mise en page et la facilité de compréhension des fiches.

Du côté des soignants, nous avons recueilli séparément l'avis de 2 pharmaciens de ville et de 4 médecins généralistes sur les fiches SOIGNANT. Leurs retours nous ont permis d'apporter quelques corrections à notre travail, préciser certains points qui ne semblaient pas clairs et ajouter des éléments qui aurait pu manquer sur les fiches.

3.8 Finalisation et diffusion

Après réévaluation des fiches, elles seront modifiées en fonction des remarques recueillies avant d'être par la suite diffusées à la population cible :

- pour le patient, elle lui sera remise directement en mains propres, dans un format papier, lors de sa venue pour l'initiation du traitement par le médecin dermatologue.

- pour le médecin généraliste, celle-ci sera envoyée par courrier électronique avec le compte rendu de la venue du patient en hôpital de jour.

- pour le pharmacien, la fiche sera donnée au patient qui devra la présenter avec l'ordonnance du traitement (dans le cas des thérapies ciblées). Pour un patient sous immunothérapie, le problème rencontré est que celui-ci ne se présentera peut-être pas forcément tout de suite à la pharmacie, à moins d'avoir des symptômes (risque de perdre la fiche)

Pour tous les soignants, il y a également la possibilité d'utiliser la plateforme de la messagerie sécurisée sur laquelle on pourrait déposer des documents à l'attention de tous les soignants extra hospitaliers, et ainsi élargir le public cible aux infirmiers libéraux, aide-soignants...

3.9 Evaluation de l'impact post-diffusion :

L'impact de notre travail peut être évalué par différents moyens. La HAS propose de multiples méthodes d'évaluation : questionnaire de satisfaction, évaluation des connaissances acquises grâce aux fiches, nombre de personnes touchées... Dans le cadre de notre thèse, cet impact fera l'objet d'une évaluation ultérieure (n'a pas pu être apprécié du fait du manque de temps pour mettre en place un suivi post diffusion), mais cela peut être envisagé pour une autre étude, dans la continuité de celle-ci.

On observe néanmoins une limite dans notre protocole, la question de la mise à jour de ces fiches, après leur diffusion. Pour que les informations qu'elles contiennent

soient toujours bien exactes, il faudrait déterminer par qui et à quelle fréquence les fiches devraient être mises à jour.

THÈSE SOUTENUE PAR : Emilie CAPITAN et Lisa DELORME

TITRE : EVALUATION DES BESOINS DES PATIENTS EN INFORMATION SUR LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES DU MELANOME ET ELABORATION DE FICHES D'INFORMATION DESTINEES AUX PATIENTS ET AUX PROFESSIONNELS DE SANTE.

CONCLUSION :

Les nouveaux traitements utilisés en onco-dermatologie sont des molécules d'immunothérapies et des thérapies ciblées ayant des toxicités nouvelles nécessitant des prises en charge spécifiques. Nous avons voulu créer un support d'information sur ces nouvelles molécules pour aider le patient et les professionnels de santé de ville dans la bonne utilisation du médicament et dans la détection précoce des effets secondaires. Pour la conception de ces fiches, nous nous sommes aidées du guide méthodologique de l'HAS publié en 2008, portant sur l'élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé.

Dans un premier temps, nous avons étudié, à l'aide d'un questionnaire, l'accès à l'information et les connaissances des patients sur les nouveaux traitements du mélanome au CHUGA. 83 questionnaires ont été distribués et 76 questionnaires ont été récupérés soit un taux de réponse de 92%. Nous avons observé qu'il n'y avait pas de support d'information harmonisé et remis systématiquement aux patients qui bénéficiaient de ce type de traitement. En interrogeant les patients, 88% d'entre eux étaient favorables à la création d'un outil pédagogique pour mieux connaître leur traitement. 60% des patients déclaraient connaître les effets indésirables graves mais lorsque nous interrogeons les patients sur ces effets indésirables graves peu de patients avaient les bonnes réponses.

Nous nous sommes également intéressées au parcours de soin du patient dans la prise en charge d'un effet secondaire et nous avons observé qu'il y avait actuellement peu de place pour le pharmacien et le médecin généraliste.

Nous avons donc créé un outil d'information à destination des patients et des professionnels de ville pour accompagner au mieux le patient dans son parcours de soins. Ces documents ont été conçus par un groupe de dermatologues et pharmaciens du CHUGA. Ils ont ensuite été relus par les patients partenaires du CHUGA et des médecins généralistes et pharmaciens libéraux.

Il serait intéressant par la suite d'étudier l'évolution des connaissances et de réévaluer le parcours du patient suite à la diffusion de ces fiches.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/09/20

**LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE**

Pr. Michel SÈVE



**LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE**

Pour le Président et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

**LE DIRECTEUR DE THÈSE
JURY DE PHARMACIE**

Dr Dominique CHARLETY

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE

CHU de Grenoble
PÔLE PHARMACIE
Dominique CHARLETY
Pharmacien PH
N° ordre section : 90.798-H
N° RPPS 10001712826

Pr. Benoit ALLENET

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE**

CHU de GRENOBLE
PPMGC
Dermato-Vénérologie Photobiologie Allergologie
Professeur M.T. LECCIA
RPPS 10003880324

Pr Marie-Thérèse LECCIA

BIBLIOGRAPHIE

1. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. [New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)]. *Ann Dermatol Venerol.* mars 2019;146(3):204-14.
2. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bull Cancer (Paris).* juill 2019;106(7-8):617-34.
3. Jacquin-Porretaz C, Nardin C, Puzenat E, Roche-Kubler B, Aubin F, Schillo F, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Médicale.* sept 2017;46(9):808-17.
4. Hirsch L, Zitvogel L, Eggermont A, Marabelle A. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *Br J Cancer.* janv 2019;120(1):3-5.
5. Blay JY. Les défis de l'immunothérapie en oncologie. In *Cercle de réflexion immuno-oncologique*; 2017.
6. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
7. Barbarin A, Herbelin A, Gombert J-M. Les fonctions innées des lymphocytes T CD8 dans la lutte contre le cancer. *médecine/sciences.* nov 2017;33(11):927-9.
8. Olive D, le Thi S, Xerri L, Hirsch I, A. Nunès J. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences.* oct 2011;27(10):842-9.
9. Ministre des Solidarités et de la Santé. YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de Données Publiques des Médicaments; [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66532840>
10. European Medicines Agency. YERVOY, Résumé de Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200120147008/anx_147008_fr.pdf
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 10 juin 2015;33(17):1889-94.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 17 oct 2019;381(16):1535-46.
14. Haute Autorité de Santé. SYNTHÈSE D'AVIS DU COLLEGE DE LA HAS : KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1. [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/keytrudamelanome_synthese_ct14660.pdf
15. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence : KEYTRUDA [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17558_KEYTRUDA_m%C3%A9lanoAdjuv_PIC_EI_Avis2_CT17558.pdf

16. European Medicines Agency. KEYTRUDA, Résumé de Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200602147910/anx_147910_fr.pdf
17. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
18. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. août 2015;16(8):908-18.
19. European Medicines Agency. OPDIVO, Résumé de Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
20. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
21. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. févr 2016;39(1):98-106.
22. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 5 oct 2017;377(14):1345-56.
23. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf
24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
25. de Filette J, Andreescu C, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. mars 2019;51(03):145-56.
26. Plachouri K-M, Vryzaki E, Georgiou S. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Summarized Overview. *Curr Drug Saf*. 2019;14(1):14-20.
27. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev*. 31 déc 2019;28(154):190012.
28. Supakornnumporn S, Katirji B. Guillain-Barre´ Syndrome Triggered by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Literature Review. 2017;19(2):4.
29. Zimmer L, Godinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. juin 2016;60:210-25.
30. Morrison DK. MAP Kinase Pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 nov 2012;4(11):a011254-a011254.
31. Fourneaux C, Dubois B. Mélanome métastatique: Contribution des lymphocytes B à l'acquisition d'une résistance aux thérapies ciblées. *médecine/sciences*. oct 2018;34(10):875-8.
32. Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma. :7.
33. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in *BRAF*-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 12 juill 2012;367(2):107-14.

34. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. janv 2016;8(1):48-56.
35. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. nov 2012;367(18):1694-703.
36. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1877-88.
37. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* *Hematol Oncol*. déc 2017;10(1):3.
38. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2018;19(5):603-15.
39. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. juill 2017;22(7):823-33.
40. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, Kefford RF, Flaherty K, Weber J, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol*. févr 2015;26(2):415-21.
41. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*. févr 2015;72(2):203-18; quiz 219-20.
42. van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GHG, Beijnen JH, Schellens JHM. Effect of inhibition of the FGFR–MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev*. oct 2013;39(6):664-72.
43. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. mars 2015;7(2):122-36.
44. Thimotte, « Patients traités par immunothérapie: quelle prise en charge en médecine de ville ».)
45. Meiklejohn JA, Mimery A, Martin JH, Bailie R, Garvey G, Walpole ET, et al. The role of the GP in follow-up cancer care: a systematic literature review. *Journal of Cancer Survivorship*. déc 2016;10(6):990-1011.
46. Bernard B, Jean-Marie B, Christel M. L'empowerment des patients : pourquoi et comment ?
47. Fayn M-G, Des Garets V, Rivière A. Mieux comprendre le processus d'empowerment du patient. *Recherches en Sciences de Gestion*. 2017;119(2):55.
48. Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles-PCS2003. 2003 ; Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/pcs2003/?champRecherche=true>.
49. Charvet P, Poux G, Tixier J, Cornec AH. Diplômes et niveaux de qualification. Office national d'information sur les enseignements et les professions, Auvergne (Onisep Auvergne). 2012
50. Loquai C, Dechent D, Garzarolli M, Kaatz M, Kaehler KC, Kurschat P, et al. Risk of interactions between complementary and alternative medicine and medication for comorbidities in patients with melanoma. *Med Oncol*. mai 2016;33(5):52.

51. Kandel M, Allayous C, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Dutriaux C, et al. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *European Journal of Cancer*. déc 2018;105:33-40.
52. Enquête emploi en continu | Insee [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/serie/s1223/>
53. Allaire C, Ruel J Communiquer pour tous : les enjeux de la littératie en santé. *Santé En Action*. 2017; 8–9
54. Heijmans M, Waverijn G, Rademakers J, van der Vaart R, Rijken M. Functional, communicative and critical health literacy of chronic disease patients and their importance for self-management. *Patient Educ Couns*. janv 2015;98(1):41-8.
55. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2014-2019. 2015 févr.
56. Allenet B, Lehmann A, Baudrant M, Gauchet A. Il nous faut arrêter de parler du patient « non observant » à ses traitements mais plutôt d'un patient présentant des difficultés d'adhésion médicamenteuse. *Ann Pharm Fr*. nov 2018;76(6):489-98.
57. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin*. mars 2019;54(1):56-63.
58. Code de Santé Publique. Article R4127-35. juill 29, 2004.
59. Haute Autorité de Santé. Elaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé. 2008 juin.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification du mélanome selon l'AJCC (8ème édition, 2017)

Annexe 2 : SMR et ASMR selon la HAS

Annexe 3 : Questionnaire remis aux patients de l'HDJ

Annexe 4 : Verbatims

Annexe 5 : Notice d'information sur le projet de recherche INFOMEL

Annexe 6 : Exemple de plaquette de laboratoire (carte)

Annexe 7 : Exemple de plaquette de laboratoire (brochure)

Annexe 8 : Exemple de fiches proposées par l'OMÉDIT Bretagne

Annexe 9 : Exemple de fiches proposées par l'OncoAURA

-----Fiches réalisées à la suite de notre étude -----

Annexe 10 : Fiches PATIENT sur les immunothérapies

Annexe 11 : Fiches PATIENT sur les thérapies ciblées

Annexe 12 : Fiches SOIGNANT sur les immunothérapies

Annexe 13 : Fiches SOIGNANT sur les thérapies ciblées

Annexe 1 : Classification du mélanome selon l'AJCC (8^{ème} édition, 2017)

<i>Tumeur primitive</i>			
Classification T	<i>Epaisseur Breslow en mm</i>	<i>Ulcérations</i>	
	T1	< 1 mm	a : sans ulcération > 0.8 mm b : avec ulcération > 0.8 mm
	T2	1 à 2 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
	T3	2 à 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
	T4	> 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
Ganglions lymphatiques régionaux			
Classification N	<i>Nombre de ganglions métastatiques</i>	<i>Masse métastatique ganglionnaire</i>	
	N0	Pas de ganglions envahis	
	N1	1 ganglion ou métastases régionales intralymphatiques sans métastases ganglionnaires	a : micrométastases b : macrométastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans métastase régionale ganglionnaire
	N2	2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intralymphatiques avec métastases ganglionnaires	a : micrométastases b : macrométastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec une seule métastase régionale ganglionnaire
	N3	≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec régionales intralymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques	a : micrométastases b : macrométastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires
Métastases à distance			
Classification M	<i>Site métastatique</i>	<i>Taux de LDH sérique</i>	
	M0	/	Normal
	M1a	métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	Elevé
	M1b	métastase(s) pulmonaire(s)	
	M1c	autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central	
	M1d	métastases associées au système nerveux central	

Stades pronostiques			
Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T2-3		
IIB	T4		
IIIA	T1-4		
	T0	N1b	
IIIB	T1-4	N1b-N3	
IV	T0-4	N0-4	M1

Annexe 2 : SMR et ASMR selon la HAS

Qu'est-ce que le SMR et quelles sont ses conséquences ?

Le SMR répond à la question : le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

→ Il est apprécié pour chaque indication


Évaluation CT		Taux
SMR Insuffisant	Avis défavorable au remboursement	0%
SMR Important		65%
SMR Modéré	Avis favorable au remboursement	30%
SMR Faible		15%
Quel que soit le niveau de SMR		100% (ALD)

CT = Comité de Transparence

Qu'est-ce que l'ASMR ? Quelles sont ses conséquences ?

L'ASMR répond à la question : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, lequel ?

→ Il est apprécié pour chaque indication, par rapport aux alternatives déjà disponibles



ASMR I	Majeur	
ASMR II	Important	« garantie de prix européen »
ASMR III	Modéré	
ASMR IV	Mineur	« pas de surcoût global »
ASMR V	Inexistante	Coût (donc prix) inférieur au comparateur le moins cher

Annexe 3 : Questionnaire distribué aux patients de l'HDJ



Questionnaire : Evaluation de l'information sur les traitements du mélanome chez les patients suivis pour un mélanome sous thérapie ciblée ou immunothérapie au CHU Grenoble Alpes

Nous souhaiterions créer au CHUGA un document à destination des patients pour améliorer leurs informations sur les traitements du mélanome et leurs effets secondaires. Pour nous aider à élaborer cet outil, nous proposons aux patients concernés de répondre au questionnaire suivant, il permet d'évaluer l'information qui vous ait donné au début de votre prise en charge et les connaissances que vous avez acquies sur ce traitement.

Cette enquête repose naturellement sur le volontariat ; Vous avez le droit de refuser de remplir ce questionnaire. Toutefois, les données collectées resteront strictement confidentielles et leur consultation ne se fera que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à ce projet de recherche.

En cochant cette case, j'accepte que les données anonymes enregistrées à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. »

DATE DU JOUR : ____/____ (MM/AA)

CONCERNANT LAPRISE EN CHARGE DE VOTRE MELANOME :

1/ Quelle est la date de diagnostic de votre mélanome ?

____/____ (/MM/AA)

2/ Est-ce que votre médecin traitant (médecin généraliste) a connaissance de votre mélanome ? (1 seul choix possible)

Oui

Non

Je n'ai pas de médecin traitant

3/ Votre médecin traitant est-il intégré dans la prise en charge de votre mélanome ? (Connaissance de votre traitement, suivi régulier,...) (Plusieurs choix possibles) (1 seul choix possible)

Oui

Non

4/ A quelle fréquence allez-vous voir votre médecin traitant ? (1 seul choix possible)

Une fois par mois

1 fois par trimestre

1 fois par an

Moins d'une fois par an

Ne sait pas

CONCERNANT VOTRE TRAITEMENT

5/ Quel traitement du mélanome avez-vous actuellement ? (1 seul choix possible)

Nivolumab (OPDIVO ®) tous les 15 jours

Nivolumab (OPDIVO ®) tous les mois

Pembrolizumab (KEYTRUDA ®) toutes les 3 semaines

Pembrolizumab (KEYTRUDA ®) toutes les 6 semaines

Nivolumab (OPDIVO®) seul

Nivolumab (OPDIVO ®) + Ipilimumab (YERVOY ®)

Dabafenib (TAFINLAR ®) et Trametinib (MEKINIST ®)

Cobimetinib (COTELLIC ®) et Vemurafenib (ZELBORAF ®)

Encorafenib (BRAFTOVI ®) et Binimetinib (MEKTOVI ®)

Je ne connais pas le nom du traitement

Je suis actuellement en pause thérapeutique. Si oui depuis quand est-il arrêté : ____/____ (MM/AA) et quel était le nom de mon dernier traitement ?

.....

6/Quelle est la date du début de votre traitement actuel ?

____/____ (MM/AA)

7/ Lors de votre prise en charge au CHUGA vous a-t-on transmis des informations écrites (Documents, brochures,...) pour mieux comprendre votre traitement ? (plusieurs choix possibles)

Oui et je les ai trouvées pertinentes et suffisantes

Oui mais je les ai trouvées insuffisantes

Oui mais cela ne m'a pas apporté grand-chose

Oui mais je ne les ai pas consultées

Non, on ne m'a pas remis de documentation sur mon traitement

Je ne me souviens pas

8/ Quels professionnels vous ont apporté des réponses à vos questions relatives à votre traitement et à la prise en charge de votre mélanome ? (Plusieurs choix possibles)

Infirmier/infirmière

Infirmière de coordination de l'hôpital de jour

Médecin Dermatologue CHU

- Médecin dermatologue de ville
- Interne en dermatologie
- Médecin généraliste
- Chirurgien
- Radiothérapeute
- Aucun
- Autre

CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES QUI POURRAIENT ETRE LIES A VOTRE TRAITEMENT

9/ Quelles ont été ou sont vos sources d'information concernant les effets indésirables de votre traitement ? (Cocher les cases : plusieurs réponses possibles)

- Médecin spécialiste en dermatologie du CHUGA
- Médecin spécialiste en dermatologie de ville
- Médecin spécialiste en médecine générale
- Infirmier
- Pharmacien
- Plaquettes d'information des laboratoires
- Sites internet

Exemple de site :

.....

- Forum de patients

Exemple de forum :

.....

- Autres sources :

.....

Estimez la qualité de l'information sur une échelle de 0 à 5 (0 information non fiable 4 : information fiable)

- Médecin spécialiste en dermatologie 0 1 2 3 4
- Médecin spécialiste en dermatologie de ville 0 1 2 3 4
- Médecin spécialiste en médecine générale 0 1 2 3 4
- Infirmier 0 1 2 3 4
- Pharmacien 0 1 2 3 4
- Plaquettes d'information des laboratoires 0 1 2 3 4
- Sites internet 0 1 2 3 4
- Forum de patient 0 1 2 3 4

10/ Entourez parmi la liste suivante les effets secondaires connus du médicament qui peuvent survenir avec votre traitement ou votre dernier traitement si pause thérapeutique (plusieurs choix possibles)

Diarrhées	Nausée	Fatigue	Douleurs abdominales	Douleurs musculaires
Troubles visuels	Troubles cardiaque	Troubles thyroïdiens	Baisse des défenses immunitaires	Douleurs Articulaires
Perte de cheveux	Insuffisance rénale	Perturbations hépatiques	Fièvre	Insuffisance surrénalienne

11/Avez-vous déjà eu un effet indésirable en lien avec votre traitement actuel ? (1 seul choix possible)

- Oui
- Non
- Ne sait pas

12/ Avez-vous déjà été hospitalisé(e) à la suite d'un effet indésirable lié à votre traitement actuel ? (1 seul choix possible)

- Oui
- Non
- Ne sait pas

13/ Quelles ont été les aides à la prise en charge des effets indésirables de votre traitement ? **Cocher les cases correspondantes (plusieurs réponses possibles)**

- Médecin des urgences
 - Médecin spécialiste en dermatologie du CHUGA
 - Médecin spécialiste en médecine générale
 - Infirmier
 - Pharmacien
 - L'automédication
 - Médecines parallèles
- Si oui lesquelles

.....

.....

.....

Autres :

.....

.....

.....

Evaluez l'aide apportée (ou qui pourrait être apportée) pour la prise en charge de effets indésirables de votre traitement sur une échelle de 0 à 5 (0 aucune aide 4 : aide importante)

Médecin des urgences							
Médecin spécialiste en dermatologie du CHUGA	0	1	2	3	4		
Médecin spécialiste en dermatologie de ville	1	2	3	4			
Médecin spécialiste en médecine générale	0	1	2	3	4		
Infirmier	0	1	2	3	4		
Pharmacien	0	1	2	3	4		
L'automédication	0	1	2	3	4		
Médecines parallèles	0	1	2	3	4		

14/ Quel est votre niveau de satisfaction quant à l'information que vous avez reçue sur les effets indésirables de votre traitement ? (1 seul choix possible)

- Absolument satisfait(e)
- Plutôt satisfait(e)
- Ni satisfait(e) ni insatisfait(e)
- Plutôt insatisfait(e)
- Absolument insatisfait(e)

15/ Connaissez-vous les effets indésirables potentiellement graves de votre traitement qui doivent vous faire consulter rapidement ? (1 seul choix possible)

- Oui
- Non

16/ Quels sont les symptômes/effets secondaires qui vous semblent en lien avec l'initiation de votre traitement ?
(Cocher les cases : plusieurs réponses possibles)

- Nausées
- Vomissements
- Fatigue
- Diarrhées, douleurs abdominales
- Sécheresse cutanée
- Autre :
-
-
-
-
-
-

17 /Quelles solutions avez-vous trouvées pour la prise en charge de ces symptômes ?(Cocher les cases : plusieurs réponses possibles)

- Aucune
- Médicaments
- Prescription par votre médecin généraliste
- Prescription par votre dermatologue
- Automédication
- Thérapie complémentaire (homéopathie, acuponcture, régime alimentaire, ...)
- Phytothérapie (utilisation de plantes)
-
- Autre.....
-

18/ Quel impact votre traitement a-t-il sur votre qualité de vie (vie professionnelle, vie personnelle, rythme de vie ...) ?
.....
.....
.....

19 / Exercez-vous une activité professionnelle actuellement ? (1 seul choix possible)

- Oui
- Non

20/ Si oui, quel est le retentissement de votre traitement sur votre activité professionnelle ? (1 seul choix possible)

- Retentissement très fort
- Retentissement fort
- Retentissement modéré
- Retentissement léger
- Pas de retentissement

GENERALITES

21/ Êtes-vous ? (1 seul choix possible)

- Une femme
- Un homme

22/ Quel est votre âge ? (1 seul choix possible)

- <30 ans

- 30 -40 ans
- 41-50 ans
- 51-60 ans
- 61-70 ans
- 71-80 ans
- > 80 ans

23/ Quelle est votre catégorie socioprofessionnelle actuelle ? (1 seul choix possible)

- Élèves, étudiants
- Chômeurs
- Agriculteur exploitant
- Artisan / Commerçant / Chef d'entreprise
- Cadre et profession intellectuelle supérieure (ingénieurs, libéraux, professeurs...)
- Profession intermédiaire (instituteurs, infirmiers, assistants sociaux...)
- Employé (fonction publique, entreprises, commerce, hôtellerie, restauration...)
- Ouvrier
- Autre.....

24/ Quel est votre niveau d'étude ? (1 seul choix possible)

- Niveau I : Bac + 4 ou 5 ans
- Niveau II : Bac + 3
- Niveau III : Bac + 2 ans
- Niveau IV : sortie de la terminale (avec ou sans le baccalauréat) / abandon des études supérieures sans diplôme
- Niveau V : CAP ou BEP / sortie au cours de la 2nde ou la 1^{ère}
- Niveau VI : sortie au cours de la 6^{ème} à la 3^{ème} / abandon en cours de CAP ou BEP
- Je n'ai jamais fait d'études

25 / Combien de temps mettez-vous pour vous rendre en consultation au CHUGA ?

- < 15 minutes
- > 15 minutes et <30 minutes
- > 30 minutes <45 minutes
- >45 minutes <60 minutes
- > 60 minutes
- > 120 minutes
- Ne sait pas

26/ A quelle distance habitez-vous du CHUGA ?

- < 10 km
- > 10 km <30 km
- > 30 km <60 km
- >60 km <100 km
- > 100 km
- Ne sait pas

FICHE INFORMATION PATIENT :

27/ Seriez-vous intéressé(e) par la création de « fiches d'information patient » faites par le CHUGA sur votre traitement du mélanome et ses effets secondaires ? (1 seul choix possible)

- Oui
- Non

28/Quelles informations vous semblent essentielles à mettre sur cette fiche ? **(Cocher les cases : plusieurs réponses possibles)**

- Mécanisme d'action du traitement
- Modalités et horaires de prise

- Effets indésirables graves
- Effets indésirables fréquents
- Liste des interactions avec les autres médicaments
- Numéros de téléphones utiles
- Références sites internet utiles

Suggestions autres :

.....

.....

.....

Pour les patients recevant une forme orale de traitement pour le mélanome :

- Consigne en cas d'oubli d'une prise
- Consigne en cas de vomissements
- Effets indésirables graves
- Moyens de conservation du traitement
- Aspect du médicament

Autre :

.....

Merci pour votre participation !

Lisa DELORME
Emilie CAPITAN

Annexe 4 : Notice d'information sur le projet de recherche INFOMEL



NOTICE D'INFORMATION SUR UN PROJET DE RECHERCHE INFOMEL

Madame, Monsieur,

Cette fiche vous informe d'un projet de recherche, planifié ou en cours, organisé par le service de dermatologie du C.H.U. Grenoble Alpes. **Nous vous remercions d'avance d'en prendre connaissance.**

DESCRIPTIF DE L'ETUDE

Cette recherche consiste à évaluer l'accès et les sources d'informations sur les effets secondaires des traitements du mélanome pour les patients traités en hôpital de jour de dermatologie au CHUGA.. Nous souhaiterions améliorer la prise en charge de ces patients en créant des fiches d'information sur les traitements qu'ils reçoivent et leurs effets secondaires. Le but est de créer un outil simple avec une version à destination des patients et une version à destination de leurs médecins de ville pour permettre la prise en charge rapide et adaptée des effets secondaires des traitements et améliorer les parcours de soins des patients.

Cette étude devrait débuter en Juillet 2020 et il est prévu qu'elle s'achève en Septembre 2020.

BENEFICES, CONTRAINTES ET RISQUES

Ce projet utilisera les données du dossier médical de patients pris en charge dans ce service, pour faire progresser les connaissances et les pratiques médicales. Seules des données normalement acquises dans le cadre d'une prise en charge seront utilisées.

La prise en charge d'un patient n'est aucunement modifiée par l'utilisation de ses données médicales ou par son opposition à cette recherche.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de données personnelles va être mis en œuvre.

Les données que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- Âge, sexe
- Histoire du mélanome (date de diagnostic, thérapeutique, effets indésirables, impact sur la qualité de vie...)
- Parcours de suivi (rôle médecin généraliste, pharmacien ...)
- Sources d'information du traitement du mélanome

VOS DROITS

Vous disposez de droits d'accès et de rectification, d'opposition et d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL).

QUE DEVEZ-VOUS FAIRE ?

- Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données de votre dossier médical, vous n'avez rien à faire.
- Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données pour ce projet, vous pouvez :
 - En parler directement au personnel du service que vous rencontrez aujourd'hui.
 - Contacter le responsable de l'étude ou le délégué à la protection des données (voir ci-dessous).

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits, ou pour toute question à ce sujet :

- Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.82.02
- Une demande peut aussi être envoyée par courrier à CHU Grenoble Alpes, Délégué à la Protection des Données, CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09.
- Vous pouvez demander un formulaire d'opposition à l'accueil du service de dermatologie.



FORMULAIRE D'OPPOSITION
INFOMEL

Numéro d'anonymat (présent sur le questionnaire) : _____

A REMPLIR PAR LE PATIENT

Je soussigné(e) Madame/Monsieur (nom et prénom) demande à faire valoir mon droit d'opposition à l'utilisation des données à caractère personnel de mon dossier médical (ou du dossier de mon enfant) dans le cadre de cette recherche.

Date : ___/___/___

Signature :

Formulaire à renvoyer à :

CHU Grenoble Alpes, Délégué à la Protection des Données
CS 10217, 38043 GRENOBLE Cedex 09

Ou à remettre au secrétariat du service médical qui transmettra

Ou en version scannée par email à protection-donnees@chu-grenoble.fr

Annexe 5 : Verbatims

NB : le chiffre correspond au numéro attribué au patient.

➤ **Question 8 :**

- 10 Entourage
- 57 Equipe Pr Charles

➤ **Question 9 :**

- **Sites internet :**

- 12 doctissimo
- 26 cancer.fr
- 48 fédération nationale dermatologie, Institut Curie -gustave Roussy
- 62 www.clinicaltrials.gov
- 66 recos VIDAL

- **Forum de patient**

- 2 Très intéressant forum immunothérapie
- 42 Très favorable au forum

- **Autres**

- 62 Formation Patient Partenaire sorbonne Professeur Lambotte

➤ **Question 13 :**

- **Médecines parallèles :**

- 16 Les effets indésirables se sont atténués et ont disparu par la suite sans consultation médicale
- 24 Rhumatologie
- 32 Acupuncture, compléments alimentaires, sophrologie, jeûne
- 34 Homéopathie
- 50 Et de peu de conséquence (vitiligo : dialogue réassurance) sécheresse cutanée

- **Autres :**

- 4 Traitement de la peau (pommades)
- 8 Podologue
- 11 Gastroentérologue

➤ **Question 16 :**

- 4 Irritation de la peau, démangeaisons
- 5 Hyperkératose voute plantaire très invalidant pour la marche (formation "éternelle" d'énormes durillons sous les pieds -> douleurs et sensation de brulure->irritabilité, frustration : je suis marcheuse : (Durillons aussi paumes des mains/sans douleurs)
- 6 Yeux secs qui pleurent régulièrement
- 8 Démangeaison du cuir chevelu
- 9 Perte cheveux

- 10 Aucun
- 20 Sécheresse buccale
- 21 Douleurs musculaires
- 23 Douleurs articulaires-perte cheveux-vitiligo
- 26 Activité physique réduite
- 35 Les cheveux ne poussent pas. Mes ongles très friables
- 43 Problème visuel
- 49 Fourmillements (pieds) occasionnels, contracture musculaire (jambes)
- 54 Sécheresse de la bouche et des lèvres avec beaucoup d'aphtes qui m'empêchent de me nourrir correctement surtout les aliments durs et acides (pain viandes, ect) certain fruit
- 60 Fièvre
- 66 Allergie
- 67 Crampes
- 71 Bouche sèche, flatulences
- 72 Fièvre, douleurs musculaires

➤ **Question 17**

- 5 Visite podologue 1 fois par mois, Soins plantaires (soulager les points d'appui) et semelles orthopédiques,
- 6 Ophtalmologue
- 21 Doliprane
- 31 Doliprane
- 32 Tisane détox
- 48 Arrêts successifs des thérapies ciblées rétablissant, niveau des CPK
- 54 Bain de bouche bicarbonate de sodium et un gel que j'applique le soir dans la bouche je ne me souviens pas du nom

➤ **Question 18**

- 1 NSP
- 2 NSP
- 3 NSP
- 4 NSP
- 5 Retentissement général ! Irritabilité, tristesse. Difficulté de subvenir aux besoins de mes proches
- 6 Traitement en cours. Pas de résultats significatifs
- 7 NSP
- 8 NSP
- 9 NSP
- 10 Contraintes horaires
- 11 NSP
- 12 NSP
- 13 Au début angoisse, fatigue par la suite cela s'est atténué
- 14 Des hauts et des bas professionnels et personnels
- 15 NSP
- 16 Penser à prendre le médicament à 17h ! Heureusement il y a la sonnerie du téléphone.

- Hélas, pas possible de prendre un gouter ! (Être à jeun 2h avant la prise
- 17 Aucun
 - 18 Je ne travaille plus et j'ai peu d'activité dû à la fatigue
 - 19 Perte d'autonomie (marche ...)
 - 20 la fatigue
 - 21 Plus besoin de repos mais vie normale
 - 22 NSP
 - 23 Vie professionnelle ; en arrêt maladie. Vie personnelle : fatigue assez invalidante
-> moins de sport, beaucoup de plus repos
 - 24 Bouleversement complet de la vie habituelle, permanence et répétitions des soins
 - 25 Timing entre la prise des médicaments et le repas
 - 26 Obligation d'intégrer les rendez sur son rythme de vie
 - 27 NSP
 - 28 NSP
 - 29 Fatigue et activité professionnelle réduite de 50%
 - 30 Ralentissement de toutes les activités en général (vie plus lente !!!!)
 - 31 Je n'ai plus de force physique même pour tondre
 - 32 Isolement social mais pas familial
 - 33 Plus la même vie ! Toujours fatiguée !!!
 - 34 Aucun à part la contrainte de passer une journée à l'hôpital tous les 15 jours
 - 35 Aucun
 - 36 Bon
 - 37 Aucun
 - 38 NSP
 - 39 Pas de reprise du travail pour le moment. Difficulté pour dormir. Peu d'activité physique et sociale
 - 40 NSP
 - 41 Aucune
 - 42 Aucun
 - 43 Rythme de vie plus lent avant des plages de repos
 - 44 Néant
 - 45 Plus d'activité professionnelle. Rythme lent.
 - 46 RAS (à peine un peu de fatigue)
 - 47 Aucun
 - 48 Vie au ralenti/Pas de projet/Plus de sport
 - 49 Vie personnelle modifiée en en tenant compte du traitement et des soins, compliqué par la pandémie,
Marche difficile au début du traitement avec les 2 molécules contractures musculaires
 - 50 2 j/mois sans pouvoir travailler + temps de transport > 2h
 - 51 Fatigabilité ++
 - 52 C'est rentré dans mon quotidien
 - 53 NSP
 - 54 Je vis un peu au ralenti en faisant ce que je suis capable, heure par heure et jour par jour
 - 55 NSP

- 56 Perte de confiance en soi, dépression
- 57 Très gros impact. Dépendance au quotidien et incapacité à médier des actes simples seule
- 58 Aucun
- 59 NSP
- 60 Aucun
- 61 Fatigue
- 62 Fatigue, nausée => limitation de l'activité professionnelle à 60%. Douleurs lymphatiques liées aux curages. Jambes en l'air plusieurs fois par jour
- 63 NSP
- 64 NSP
- 65 NSP
- 66 Aucun
- 67 NSP
- 68 Contraintes d'emploi du temps liées aux HDJ mensuelles + imageries
- 69 Vie un peu ralentie
- 70 Fatigue
- 71 Légère fatigue sans impact sur la vie personnelle
- 72 NSP
- 73 Impossibilité de travailler, manque de concentration
- 74 NSP
- 75 NSP
- 76 Un grand changement, une grande fatigue

➤ **Question 28 :**

- 12 Quelles traitements alternatifs ? Quels sont les axes de recherche actuels dans le domaine ?
- 16 Pendant 2 ans j'ai cru qu'il fallait conserver au frais 1 des 2 médicaments (difficulté en voyage à Madagascar) et finalement j'ai appris qu'il fallait le conserver au froid avant ouverture de la boîte et pas après !!
- 20 Durée du traitement
- 26 Toutes les infos sont utiles, Surtout au début
- 29 Conseils alimentaires, médecins complémentaires, conseils généraux : sport
- 50 Travailler pour la création de cette fiche avec les patients surtout que 3 patients du CHUGA en dermato sont en formation patient/partenaire
- 51 Un maximum d'information permet la prise en charge psychologique maximum du patient
- 57 Listes d'associations locales/nationales
- 62 Fiche évaluation effets secondaires avec une échelle qualitative ou quantitative (source: université des patients La sorbonne)
- 65 Aucune
- 68 Fiches en version numérique

Annexe 6 : exemple de fiches de laboratoire commercialisant l'ipilimumab (carte)

<p>Nom du patient _____</p> <p>Nom du médecin _____</p> <p>Téléphone du médecin _____</p> <p>Informations IMPORTANTES pour les professionnels de santé</p> <p>Ce patient est traité avec YERVOY®, qui peut être associé à des réactions inflammatoires indésirables d'origine immunologique. Ces effets indésirables immunologiques (EII), potentiellement graves ou susceptibles de menacer le pronostic vital, peuvent atteindre le système gastro-intestinal, le foye, la peau, le système nerveux, le système endocrinien ou tout autre organe. Alors que la plupart des EII surviennent au cours de la période de traitement, certains ont également été rapportés plusieurs mois après la dernière dose de YERVOY®. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée de ces symptômes sont indispensables afin de minimiser les complications menaçant le pronostic vital. Les recommandations spécifiques de gestion des effets indésirables immunologiques de YERVOY® figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.¹ En cas d'effets indésirables immunologiques sévères, veuillez contacter le médecin prescripteur.</p> <p>Pour plus d'informations concernant YERVOY®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur www.cma.europa.eu ou contactez le département d'information médicale de Bristol-Myers Squibb : France métropolitaine 0 810 410 500 (n° Azur - prix d'un appel local) France Outre-Mer et Étranger (+33) 1 58 83 84 96</p> <p>1. Notice d'utilisation du médicament YERVOY® (06/2012); 2. Résumé des Caractéristiques du Produit YERVOY® (08/2012).</p> <p style="font-size: small;">© 2012 Bristol-Myers Squibb Company. Tous droits réservés. FR-2012-20123-M01194110_0712</p>	<p>YERVOY® (ipilimumab)</p> <p>Carte d'alerte Patient</p> <p>Gardez cette carte sur vous afin d'avoir toujours ces informations à disposition, pendant toute la durée de votre traitement et plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci. Présentez-la à tous les professionnels de santé que vous serez amené à consulter.</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">Bristol-Myers Squibb</p>
--	---

Informations IMPORTANTES pour les patients
YERVOY® (ipilimumab) peut entraîner des effets indésirables qui doivent être immédiatement pris en charge

Contactez votre médecin sans tarder si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants

<p>Ces symptômes peuvent sembler bénins mais peuvent rapidement s'aggraver s'ils ne sont pas traités¹</p> <p>Ils peuvent apparaître pendant le traitement mais parfois quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement¹</p> <p>N'essayez pas de traiter vous-même vos symptômes avec d'autres médicaments¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diarrhée (selles liquides, molles ou souples), accélération du transit intestinal habituel • nausées ou vomissements • sang dans les selles ou assombrissement significatif de la couleur des selles • douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac • fièvre • coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse) • douleur au niveau du côté droit du ventre • urines foncées • éruption cutanée avec ou sans démangeaison • ampoules et/ou desquamation de la peau, plaies dans la bouche • sécheresse inhabituelle de la peau • faiblesse et/ou fatigue inhabituelle • engourdissement ou fourmillement dans les mains ou les pieds • étourdissements, perte de conscience ou difficulté à se réveiller • maux de tête • baisse de la fièvre • changements de comportement (par exemple, irritabilité ou saisis) • rougeur et/ou douleur au niveau des yeux • troubles de la vision ou vision double ou floue
--	--

Votre guide pour bien utiliser YERVOY®

Brochure d'information Patient

Les principaux effets indésirables de votre traitement

Il est important d'informer immédiatement votre médecin si vous avez ou si vous développez l'un des symptômes tels que ceux listés ci-dessous, quelle que soit son importance perçue ou sa sévérité.¹

Effet indésirable ou organe touché	Signes ou symptômes
Inflammation de l'intestin (colite)	<ul style="list-style-type: none"> • diarrhée (selles liquides, molles ou souples), accélération du transit intestinal habituel • nausées ou vomissements • sang dans les selles ou assombriement significatif de la couleur des selles • douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac
Inflammation du foie (hépatite)	<ul style="list-style-type: none"> • coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau (jaunisse) • douleur au niveau du côté droit du ventre • urines foncées
Inflammation de la peau	<ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée avec ou sans démangeaison • ampoules et/ou desquamation de la peau • plaies dans la bouche (aphtes) • sécheresse inhabituelle de la peau
Troubles généraux	<ul style="list-style-type: none"> • fièvre
Inflammation du système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> • sensation de faiblesse et/ou de fatigue inhabituelle • engourdissement ou fourmillement dans les mains ou les pieds • étourdissements, perte de conscience ou difficulté à se réveiller • maux de tête
Inflammation des glandes produisant les hormones	<ul style="list-style-type: none"> • baisse de la libido • changements de cycle menstruel (par exemple, irrégulier ou court)
Inflammation des yeux	<ul style="list-style-type: none"> • yeux rouges et/ou douloureux • troubles de la vision ou vision double ou floue

En aucun cas vous ne devez tenter de traiter ces symptômes par vous-même sans recourir à une aide médicale appropriée. Ces effets indésirables peuvent s'aggraver s'ils ne sont pas pris en charge rapidement.

NUITICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

VERVOY 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion Ipilimumab

- Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
- Gardez cette notice. Vous pourrez avoir besoin de la relire.
 - Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
 - Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que VERVOY et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VERVOY
3. Comment utiliser VERVOY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver VERVOY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE VERVOY ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

VERVOY contient comme substance active l'ipilimumab, une protéine qui aide votre système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses par le biais de vos cellules immunitaires.

VERVOY est utilisé dans le traitement du mélanome avancé (un type de cancer de la peau) chez les patients adultes. Il est utilisé si votre cancer n'a pas régressé ou ne répond plus au traitement précédent.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER VERVOY

N'utilisez jamais VERVOY

• Si vous êtes **allergique** à l'ipilimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »). Si vous avez des doutes, **parlez-en à votre médecin.**

Précautions et avertissements

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser VERVOY.

- **Inflammation des intestins (colite)** susceptible de se compliquer en saignements ou perforation intestinale. Les signes et symptômes de colite peuvent inclure : diarrhée (des selles liquides, souples ou molles), accélération du transit intestinal (nombre d'émissions de selles augmenté par rapport à d'habitude), sang dans les selles ou assombriement significatif de la couleur des selles, douleurs ou sensibilité dans la région de l'estomac.

- **Inflammation du foie (hépatite)** pouvant provoquer une insuffisance hépatique. Les signes et symptômes d'hépatite peuvent inclure : une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur dans le côté droit de l'estomac, léthargie.

- **Inflammation de la peau** pouvant provoquer une réaction cutanée sévère (nécrolyse épidermique toxique). Les signes et symptômes d'une réaction cutanée sévère peuvent inclure : irruption cutanée avec ou sans démangeaisons, desquamation de la peau, sécheresse de la peau.

- **Inflammation du système nerveux** pouvant provoquer une paralysie. Les symptômes d'une atteinte nerveuse peuvent inclure : faiblesse musculaire, engourdissement ou fourmillement dans vos mains ou vos pieds, perte de conscience ou difficulté à se réveiller.

- **Inflammation des glandes produisant des hormones** (en particulier l'hypophysé, la glande surrénale et la glande thyroïde) qui peut altérer le fonctionnement de ces glandes. Les signes et symptômes indiquant un dysfonctionnement de vos glandes peuvent inclure : maux de tête, vision trouble ou double, fatigue, baisse de la libido, changements de comportement.

- **Inflammation oculaire.** Les signes et symptômes peuvent inclure : rougeur des yeux, douleur oculaire, problèmes ou trouble de la vision.

Effets indésirables graves ont été observés avec VERVOY, notamment chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou de maladies inflammatoires chroniques. Les effets indésirables graves peuvent inclure : une réaction cutanée sévère (nécrolyse épidermique toxique), une inflammation du foie (hépatite), une inflammation du système nerveux, une inflammation des glandes produisant des hormones (en particulier l'hypophysé, la glande surrénale et la glande thyroïde) qui peut altérer le fonctionnement de ces glandes, une inflammation des intestins (colite) susceptible de se compliquer en saignements ou perforation intestinale, une inflammation de la peau pouvant provoquer une réaction cutanée sévère (nécrolyse épidermique toxique), une inflammation du système nerveux, une paralysie, une atteinte nerveuse, une inflammation des glandes produisant des hormones (en particulier l'hypophysé, la glande surrénale et la glande thyroïde) qui peut altérer le fonctionnement de ces glandes, une vision trouble ou double, une fatigue, une baisse de la libido, des changements de comportement, des saignements ou perforation intestinale, des douleurs ou sensibilité dans la région de l'estomac, des diarrhées (des selles liquides, souples ou molles), une accélération du transit intestinal (nombre d'émissions de selles augmenté par rapport à d'habitude), du sang dans les selles ou assombriement significatif de la couleur des selles, des douleurs ou sensibilité dans la région de l'estomac.

Prévenez votre médecin ou votre infirmière avant de prendre VERVOY

- Si vous souffrez d'une **maladie auto-immune** (une maladie où le corps s'attaque à ses propres cellules).
- Si vous avez ou avez déjà eu une **infection hépatique virale chronique**, y compris l'hépatite B (VHB) et l'hépatite C (VHC).
- Si vous êtes porteur du **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** ou si vous êtes atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Enfants

Dans l'attente de plus amples informations, VERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Autres médicaments et VERVOY

Avant de prendre VERVOY, informez votre médecin :

- Si vous prenez un médicament qui « éteint » votre système immunitaire tel que les corticostéroïdes. Ces médicaments peuvent altérer l'effet de VERVOY. Cependant, une fois que vous êtes traité par VERVOY, votre médecin peut vous prescrire des corticostéroïdes afin de diminuer les effets indésirables que vous pourriez rencontrer avec VERVOY.
- Si vous prenez un médicament qui empêche votre sang de coaguler (un anticoagulant). Ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignement d'un saignement dans l'estomac ou l'intestin qui est un des effets indésirables de VERVOY.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez aucun autre médicament pendant votre traitement sans en parler d'abord avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir ou si vous allaitez.

Vous ne devez pas utiliser VERVOY si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le recommande expressément. Les effets de VERVOY chez la femme enceinte ne sont pas connus, mais il est possible que la substance active (l'ipilimumab, puisse nuire au bébé à naître.

- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une **contraception efficace** pendant votre traitement par VERVOY.
- Si vous êtes enceinte durant le traitement par VERVOY, **informez-en votre médecin.**

On ignore si l'ipilimumab passe dans le lait maternel. Cependant, une exposition importante du nourrisson à l'ipilimumab par l'intermédiaire du lait maternel n'est pas attendue et aucun effet sur le nourrisson allaité n'est envisagé. Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant ou après le traitement par VERVOY.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines après avoir reçu VERVOY, sauf si vous êtes certain d'être bien. Fatigue et faiblesse sont des effets indésirables très fréquents sous VERVOY, ce qui pourrait affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

VERVOY contient du sodium

Avant de recevoir VERVOY, informez votre médecin si vous suivez un régime pauvre en sel. Ce médicament contient 2,3 mg de sodium par ml de solution concentrée.

3. COMMENT UTILISER VERVOY

Comment vous est administré VERVOY
VERVOY vous sera administré à l'hôpital ou en clinique sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

VERVOY vous sera administré en perfusion intraveineuse (dans les veines) pendant une durée de 90 minutes.

La quantité de VERVOY qui vous sera administrée sera calculée en fonction de votre poids. En fonction de votre dose, une partie ou la totalité du flacon de VERVOY peut être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) avant son utilisation. Plus d'un flacon de VERVOY peut être nécessaire pour obtenir la dose requise.


Annexe 8 : exemple de fiches proposées par l'OMÉDIT Bretagne


Fiche MEKTOVI® BRAFTOVI® Patients
Groupe VOCC B PL: Voies Orales Contre le Cancer Bretagne et Pays de la Loire

Version V1-0 / Février 2020


MEKTOVI® (binimetinib) BRAFTOVI® (encorafenib)

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

 Ces médicaments sont prescrits et renouvelés par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en oncologie médicale**. Ils sont disponibles dans les **pharmacies de ville**.


 Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances.
Pour un meilleur suivi, faites activer votre dossier pharmaceutique auprès de votre pharmacien.

 **Votre pharmacien peut vous conseiller pour la prise de vos traitements.**

 **Ne jetez pas les boîtes entamées ni les médicaments restants dans votre poubelle.**
Merci de les rapporter à votre pharmacien.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

MEKTOVI® (binimetinib)

 Comprimés jaunes non sécables, dosés à **15 mg** portant un « A » stylisé et l'inscription « 15 »

(boîte de 84 comprimés, 2573 € TTC)



Conservez ce médicament à **température inférieure à 30°**, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

BRAFTOVI® (encorafenib)



Gélules existantes sous 2 formes :

- dosées à **50 mg**, de couleur chair et orange portant l'inscription « LGX 50mg »

(boîte de 28 gélules, 613 € TTC)



- dosées à **75 mg**, de couleur chair et blanche portant l'inscription « LGX 75mg »

(boîte de 42 gélules, 1 340 € TTC)

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin oncologue, en fonction de la réponse au traitement. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais le rythme d'administration de votre traitement sans avis médical.**

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.






A titre d'information, la dose habituelle est de :

- **3 comprimés** de MEKTOVI® (binimetinib) soit 45 mg, **le matin et le soir**
- **6 gélules (à 75 mg) de BRAFTOVI®** (encorafenib) soit 450 mg **une fois par jour** (matin ou soir)



A remplir avec l'aide de votre pharmacien ou médecin

Document renseigné le :/...../..... avec Dr.....

MEKTOVI®	BRAFTOVI®
Dose par jour	
.....mg matin et soirmg
Nombre de comprimés et quand ?	
.....comprimés à 15 mg gélules à 75 mg 
Le matin àh..... et Le soir à.....h.....	àh..... gélules à 50 mg  à.....h.....
Comment ?	
 Ne pas mâcher, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.	
 A avaler avec un grand verre d'eau	

Si vous avez oublié de prendre:

- MEKTOVI® (binimetinib) **depuis moins de 6 heures** : prenez la dose et poursuivez le traitement à l'heure habituelle.
- BRAFTOVI® (encorafenib) **depuis moins de 12 heures** : prenez la dose et poursuivez le traitement à l'heure habituelle.



Si cela fait plus de 6h pour MEKTOVI® ou plus de 12h pour BRAFTOVI®, ne prenez pas le médicament. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.

Notez-le dans votre carnet de suivi*!

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



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

Exemples : le **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...) est déconseillé ; le **pamplemousse** (jus, pulpe) est à éviter pendant le traitement.

Précisez à votre médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance)** que vous prenez ou que vous souhaitez prendre. En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Troubles de la vision, ou œil rouge et douloureux	Examen ophtalmologique initial en cas d'antécédent.	Prévenez immédiatement votre médecin en cas de vision floue, de halo lumineux, ou de point de couleur , de sensibilité à la lumière, mais aussi de douleur oculaire et/ou œil rouge.
Troubles cardiaques	Surveillance régulière de votre cœur (électrocardiogramme, échographie et tension).	Prévenez votre médecin dès l'apparition de signes comme vertiges, fatigue, étourdissement, palpitations, difficulté respiratoire, augmentation du rythme cardiaque, gonflement des jambes, tension anormalement élevée.
Modification du bilan sanguin	Une analyse de sang doit être effectuée régulièrement et les résultats communiqués à votre médecin.	Pratiquez les bilans sanguins prescrits par votre médecin. Contactez votre médecin en cas d'anomalie du bilan.
Saignements inhabituels	Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...). Prévenez votre médecin si vous prenez habituellement des médicaments qui modifient la coagulation du sang (Coumadine®, Previscan®, Sintrom®, Kardegic®, clopidogrel Plavix®, Brilique®...). L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter.	Prévenez votre médecin en cas de maux de tête, vertiges, maux de ventre , en cas de saignements inhabituels et/ou fréquents notamment dans les selles, les urines ou les vomissements.
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de 2 vomissements par jour).
Diarrhées, douleurs abdominales	Consommez avec modération le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, bouillons, boissons gazeuses, thé ou tisanes autorisés en prenant garde au risque d'interaction). Privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
Lésions cutanées, Eruptions Photosensibilité	Préférez un savon doux pour la toilette. Limitez l'exposition au soleil.	Utilisez une crème hydratante en cas de démangeaisons. En cas d'apparition de lésions sur la peau ou de réactions importantes, contactez votre médecin qui pourra adapter le traitement.
Douleurs articulaires et musculaires	Faites des exercices légers et buvez abondamment.	Contactez votre médecin traitant en cas de symptômes inconfortables tels que crampes, douleurs ou difficultés à la marche.
D'autres effets peuvent survenir, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin ou votre pharmacien.		

QUELQUES CONSEILS

Contactez rapidement le médecin en cas de :



- Saignement important
- Eruption cutanée généralisée
- Troubles de la vision
- Difficultés à respirer, toux, fièvre
- Palpitations, accélération du rythme cardiaque, gonflement des jambes



Evitez l'**exposition prolongée au soleil** et **protégez-vous** si vous devez le faire : **crème solaire indice 50+, vêtements longs.**



Ce médicament contient du lactose. En cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration), contactez votre médecin.



Ne prenez pas ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Associez deux méthodes de contraception efficaces (contraception hormonale ET contraception à effet barrière (préservatif, stérilet) pendant la durée du traitement et 1 mois après son arrêt.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter aux notices et RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de **BRAFTOVI®** et **MEKTOVI®** consultées en janvier 2020, Carnet de suivi téléchargeable sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr.

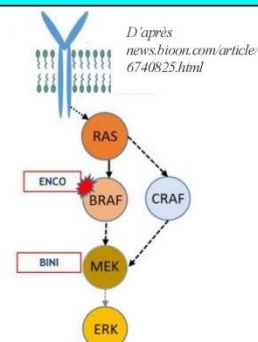
MEKTOVI® (binimetinib) BRAFTOVI® (encorafenib)

INDICATION AMM^{1,2}

L'encorafenib est une petite molécule inhibitrice ATP-compétitive, puissante et hautement sélective de la kinase RAF. Il inhibe la voie RAF/MEK/ERK dans les cellules tumorales présentant une kinase BRAF mutée (V600E, D et K) et donc la prolifération de ces cellules.

Le binimetinib est un inhibiteur non compétitif réversible de l'activation du signal régulé par MEK1 et MEK 2. Il inhibe l'activation de MEK par BRAF, voie souvent activée par des formes mutées de BRAF.

L'association encorafenib/binimetinib inhibe donc la voie des MAPK et conduit ainsi à une action anti-tumorale accrue chez les patients porteurs d'une mutation BRAF. Cette association est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de **mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600**.



CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION^{1,2}

Médicaments soumis à prescription hospitalière (LISTE I) réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale. Ils sont disponibles dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

	binimetinib MEKTOVI® Boîte de 84 comprimés sous plaquettes thermosoudées. Comprimé jaune à jaune foncé non sécable dosé à 15 mg portant un « A » stylisé et l'inscription « 15 ». (2572,67 € TTC)
	encorafenib BRAFTOVI® Deux présentations disponibles, sous plaquettes thermosoudées sous forme de boîtes de : - 28 gélules de couleur chair et orange dosées à 50 mg (613,24 € TTC) portant un « A » stylisé et l'inscription « LGX 50mg » - 42 gélules de couleur chair et blanche dosées à 75 mg (1 339,95€ TTC) portant un « A » stylisé et l'inscription « LGX 75mg »

POSOLOGIE

La posologie standard recommandée de cette association est de :

- 45 mg de binimetinib (soit **3 comprimés**) **deux fois par jour** par voie orale à environ 12h d'intervalle,
- 450 mg d'encorafenib (soit **6 gélules de 75 mg**) **une fois par jour** par voie orale

Le traitement sera continué jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. La prise en charge des effets indésirables ou d'une insuffisance hépatique légère peut nécessiter des adaptations posologiques spécifiques - voir § 4.2 des RCP^{1,2}.

Cette association est à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou hépatique modérée, et déconseillée en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère.

INTERACTIONS^{1,2,3}

La liste complète des médicaments pris par le patient, même sans ordonnance est à considérer.

Binimetinib MEKTOVI®

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction
Précaution d'emploi	Inducteurs de l'UGT1A1 (rifampicine, phénobarbital...)	⇒ ↘ possible des concentrations plasmatiques du binimetinib (inefficacité)
	Inhibiteurs de l'UGT1A1 (indinavir, atazanavir, sorafénib)	⇒ ↗ concentrations plasmatiques du binimetinib (toxicité)
	inducteurs du CYP1A2 (carbamazépine, rifampicine..) et de la P-gp (millepertuis, phénytoïne, ...)	⇒ ↘ possible des concentrations plasmatiques du binimetinib (inefficacité).
A prendre en compte	Substrats sensibles du CYP 1A2 : (theophylline, duloxetine)	⇒ Effet inducteur du binimetinib pouvant diminuer les concentrations de ces médicaments (inefficacité)
	Substrats de l'OAT3 (pravastatine, ciprofloxacine)	⇒ Effet inhibiteur du binimetinib pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (toxicité)

Encorafenib BRAFTOVI®		
Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'IM
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 ritonavir, itraconazole, posaconazole, kétoconazole clarithromycine, télithromycine, jus de pamplemousse	⇒ ↗ concentration plasmatique d'encorafenib (toxicité) ⇒ Surveillance si association inévitable
Précaution d'emploi	Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 : amiodarone, erythromycine, fluconazole, diltiazem, amprénavir, imatinib	⇒ ↗ concentration plasmatique d'encorafenib possible (toxicité) ⇒ Surveillance attentive
	Inducteurs du CYP3A4 carbamazépine, rifampicine, millepertuis , phénytoïne, alcool en prise chronique, tabac, corticoïdes à fortes doses	⇒ ↘ possible des concentrations plasmatiques de l'encorafenib (inefficacité)
	Substrats du CYP3A4: en particulier les contraceptifs hormonaux	⇒ Effet inducteur et inhibiteur de l'encorafenib : inefficacité ou toxicité des médicaments associés ⇒ Vigilance sur le risque de perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux
	Substrats de l'UGT1A1 : raltegravir, atorvastatine, dolutégravir	⇒ Effet inhibiteur de l'encorafenib pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (toxicité)
A prendre en compte	Substrats des transporteurs rénaux OAT1/3 et OCT2 (furosémide, pénicilline, ...), ou hépatiques OATP1B1/ 3 et OCT1 (atorvastatine, bosentan, ...), de la BCRP* (méthotrexate, rosuvastatine, ...) et de la P-gp* (pozaconazole, ...)	⇒ Effet inhibiteur de l'encorafenib sur les transporteurs pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (toxicité)
	+ Tisanes ou phytothérapie	⇒ Vérification au cas par cas recommandée à l'aide des bases de données disponibles ; n'hésitez pas à nous contacter si besoin

*BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; P-gp : glycoprotéine-P










EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Anémie	NFS mensuelle, surveillance clinique (essoufflement, pâleur).	Bilan étiologique et traitement correctif si nécessaire et selon recommandations.
Céphalées, fatigue	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Atteinte oculaire (uvéïte, iritis, décollement ou occlusion veineuse rétinienne)	Surveillance ophtalmologique initiale en cas d'antécédent. A renouveler en cas de signes cliniques.	Prévenir le médecin dès le signalement d'un trouble de la vision (diminution du champ de vision, perte de la vue même partielle, vision trouble).
Nausées et vomissements⁴	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Diarrhée⁴, colite	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. +/- traitement préventif anti-diarrhéique. Surveillance particulière (patients >80 ans).	Traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale (2L / jour) si besoin. Adaptation de traitement après avis spécialiste. En cas de fièvre associée ou présence de sang dans les selles : arrêt immédiat du traitement et avis spécialiste requis.
Réactions cutanées⁴ (Xérose, syndrome mains-pieds, toxidermie photosensibilité)	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil.	Crème hydratante en cas de sécheresse, prurit Protection solaire efficace en cas d'exposition
Arthralgies, myalgies	A conseiller : boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs, efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol si toléré. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6. Contrôle des CPK en cas de myalgie
Rhabdomyolyse (liée au binimetinib)	Surveillance mensuelle de la créatinine phosphokinase (CPK), s'assurer de la bonne hydratation du patient.	Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement si symptomatique (avis spécialiste requis).

Pour une information complète, se reporter au : ¹RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit BRAFTOVI® et MEKTOVI®), ³Répertoire des spécialités pharmaceutiques consulté en janvier 2020. ⁴Fiches d'«Aide à la prise en charge des effets indésirables chimio-induits» et carnet de suivi disponibles sur les sites www.omedibretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Atteinte cardio-vasculaire (HTA*, hémorragie, DVG*, TVP*, allongement QTc)	Bilan cardiologique avant instauration du traitement, ECG, ionogramme, tension artérielle (TA), FEVG. Surveillance FEVG à 1 mois, puis tous les 3 mois. Surveillance régulière de la TA et des signes hémorragiques.	Consulter le médecin généraliste en cas de TA régulièrement élevée : traitement antihypertenseur si nécessaire +/- adaptation posologique. Risque hémorragique majoré par les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Selon gravité : réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement (avis spécialiste requis).
Tumeurs cutanées et muqueuses (orales et anales)	Examen clinique dermatologique régulier pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	Signaler l'apparition de toute nouvelle lésion cutanée ou évolutive pour avis dermatologique
Anomalies biologiques (hépatiques, pancréatiques ou rénales)	Surveillance biologique (GGT, transaminases, bilirubine totale, créatininémie) au moins une fois par mois pendant 6 mois puis selon la clinique.	Selon le grade, réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement (avis spécialiste requis).
Pneumopathie (liée au binimetinib)	Surveillance clinique et radiologique en cas de symptômes (toux, dyspnée).	En cas de pneumopathie interstitielle diffuse ou inflammatoire : réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement (avis spécialiste requis).

*HTA : hypertension artérielle, DVG : dysfonction ventriculaire gauche, TVP : thrombose veineuse profonde

D'autres EI à titre de fièvre, d'alopécie, de vertiges, de neuropathies, dysgueusie ou parésie faciale peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS (cf Fiche « patient »)	
	⇒ MEKTOVI® (binimetinib) : comprimés à avaler quotidiennement en deux prises par jour ⇒ BRAFTOVI® (encorafenib) : gélules à avaler quotidiennement en une seule prise par jour
	Prise au cours ou en dehors du repas chaque jour à la même heure et toujours au même moment par rapport au repas . Les comprimés ne doivent pas être mâchés, broyés, écrasés ou coupés ; les gélules ni ouvertes, ni mâchées.
	Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur : ⇒ En cas d'interruption temporaire de MEKTOVI® (binimetinib) : réduire la dose de BRAFTOVI® à 300mg une fois par jour, le temps de l'interruption. ⇒ En cas d'interruption temporaire de BRAFTOVI® (encorafenib) : interrompre MEKTOVI® ⇒ En cas d'arrêt définitif de l'un des deux traitements, l'autre doit également être arrêté définitivement.
	En cas d'oubli d'une prise : - depuis moins de 6 heures : prendre la dose de binimetinib MEKTOVI® et poursuivre le traitement habituellement - depuis moins de 12 heures : prendre la dose d'encorafenib BRAFTOVI® et poursuivre le traitement habituellement Sinon, ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Demander au patient de le noter dans son carnet de suivi ⁴ .
	Risque d'interaction avec d'autres médicaments, compléments alimentaires, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) : demander au patient ce qu'il prend ou souhaite prendre, lui conseiller de demander l'avis du médecin et/ou du pharmacien .
	L'association est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. Une contraception hormonale doit être associée à une contraception à effet barrière (préservatif, stérilet) pendant le traitement et poursuivie au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
	MEKTOVI® (binimetinib) contient du lactose : contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).
	<u>A éviter</u> : Exposition prolongée au soleil. <u>A conseiller</u> : protection en cas d'exposition.
	Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés à la poubelle. Le patient peut rapporter les comprimés restants au pharmacien .
	A conserver à une température inférieure à 30°C, dans l'emballage d'origine et hors de portée des enfants.
	Contactez rapidement le médecin en cas de : - Signes hémorragiques (hématurie, rectorragie) - Toxidermie sévère - Troubles de la vision ou atteinte oculaire - Fièvre, toux, œdème des membres - Douleurs abdominales, anomalie du bilan hépatique, pancréatique, rénal

Pour une information complète, se reporter au : ^{1,2}RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit BRAFTOVI® et MEKTOVI®), ³Répertoire des spécialités pharmaceutiques consulté en janvier 2020. ⁴Fiches d'«Aide à la prise en charge des effets indésirables chimio-induits» et carnet de suivi disponibles sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr.

Annexe 9 : exemple de fiches proposées par l'OncoAURA

Contacts
(Médecin, Pharmacien, ...)

Notes personnelles



**FICHE D'INFORMATION
SUR LES MÉDICAMENTS
« PATIENT »**

Vémurafénib ZELBORAF®



Vémurafénib ZELBORAF® – réseau Espace Santé-Cancer – version validée 10/2015- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2012 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

1

Présentation et conditions de prescription

- Boîte de 56 comprimés à 240 mg.
- Conservation à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de l'humidité, de la lumière.
- Ce médicament vous est prescrit par un médecin spécialiste hospitalier. Il est disponible dans les pharmacies de ville.

Comment prendre ce médicament :

- La dose recommandée est de 4 comprimés de vémurafénib le matin et le soir (dose quotidienne = 8 comprimés). Prendre le médicament soit toujours pendant les repas soit toujours en dehors des repas.
- Avalez les comprimés en entier avec un peu d'eau.

Conseils généraux

- La dose prescrite vous est strictement personnelle. N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments que vous prenez, y compris ceux obtenus sans ordonnance, à votre médecin et votre pharmacien.
- Lavez-vous les mains avant et après chaque manipulation.
- Laissez le comprimé dans son emballage jusqu'au moment de la prise.
- Tenir hors de portée des enfants.
- En cas d'oubli d'une prise, elle peut être prise dans les 4 h avant la dose suivante. Si cela n'est pas possible, ne pas doubler la dose suivante et reprendre à la posologie habituelle.
- Ne pas écraser ou croquer les comprimés
- En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire et ne pas doubler la dose suivante. Noter l'incident
- En cas d'apparition d'effets indésirables gênants, mettez-vous en rapport avec votre médecin. Celui-ci pourra vous demander d'arrêter votre traitement et le reprendra à dose adaptée.



Alertes

- o Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.
- o Ne pas prendre ce médicament au cours de l'allaitement.
- o Éviter le pamplemousse (fruit et jus) ou le millepertuis au cours du traitement.

Gestion des principaux effets indésirables

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<p>• Très fréquents</p> <p>Fatigue ou étourdissements</p>	Pratiquer des exercices modérés (marche)	Prudence si vous devez conduire.
<p>Photosensibilité « coups de soleil » Réactions au soleil</p>	Eviter l'exposition solaire Protection en portant des vêtements couvrants, et en appliquant un écran solaire, lunettes de soleil et du baume pour les lèvres (SPF>30)	En cas de réactions cutanées importantes, contacter votre médecin
Réactions cutanées	Surveiller votre peau : apparition de plaques, nouveaux grains de beauté...	Contactez votre médecin si vous constatez une anomalie cutanée
Réactions oculaires	Effectuer les examens de contrôles	En cas de symptôme oculaire, contacter votre médecin
<p>• Peu fréquents</p> <p>Douleur thoracique</p>		Prévenir immédiatement votre médecin.

Vémurafénib ZELBORAF® – réseau Espace Santé-Cancer – version validée 10/2015- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2012 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

2

Contacts
(Médecin, Pharmacien, ...)

Notes personnelles

**FICHE D'INFORMATION
SUR LES MÉDICAMENTS
« PROFESSIONNELS DE SANTÉ »**

Vémurafénib ZELBORAF®



Vémurafénib ZELBORAF® – Réseau Espace Santé Cancer – version validée 10/2015- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2016 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

1

Type de produit, indications et conditions de prescription

- Le vémurafénib est une thérapie ciblée, inhibiteur de la tyrosine kinase BRAF.
- Indications 2015 :
 - ✓ Mélanome non résecable ou métastatique, en monothérapie, chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600.
- Posologie usuelle : 960 mg deux fois par jour à intervalles d'environ 12h.
- Dosage disponible : Comprimés à 240 mg.
- Modalités de prise : Le vémurafénib doit être avalé en entier (ni écrasé ni mâché) avec un verre d'eau au cours ou en dehors d'un repas de préférence à la même heure.
- Conditions de prescription et de délivrance :
 - Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie.
 - Dispensation dans les pharmacies de ville.

Conseils généraux

- Ne pas déconditionner, ni stocker les comprimés dans un pilulier.
- En cas d'oubli d'une prise : la dose omise peut être reprise jusqu'à 4 h avant la dose suivante. Si moins de 4 h avant la prise suivante, ne pas doubler la dose et reprendre le traitement aux doses habituelles.
- En cas de vomissement, le patient ne doit pas reprendre de nouvelle dose et poursuivre son traitement de manière habituelle.



Alertes

- Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement
- L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement (risque potentiel pour le nourrisson)
- [Interactions avec les médicaments substrats/inducteurs/inhibiteur du CYP 3A4](#)

Gestion des principaux effets indésirables

Ne pas modifier le traitement anticancéreux sans l'avis du médecin prescripteur. Si les effets indésirables sont difficilement contrôlés, prendre contact avec le médecin prescripteur, qui pourra adapter le traitement anticancéreux.

	PREVENTION	CE QUE VOUS DEVRIEZ FAIRE
<ul style="list-style-type: none"> • Fréquents 		
Réactions oculaires : uvéites	Surveillance régulière	En cas de réactions graves : arrêt du traitement possible : contacter le médecin prescripteur
Photosensibilité	Eviter l'exposition solaire Protection : vêtements couvrants ; écran solaire UVA/UVB, lunette de soleil et baume pour les lèvres (SPF>30)	En cas de réactions cutanées importantes, des réductions de doses peuvent être envisagées : contacter le médecin prescripteur
Carcinome épidermoïde cutané	Evaluation dermatologique tous les 6 mois	Alerter le médecin prescripteur
Carcinome épidermoïde non cutané	Examens de la muqueuse buccale et des ganglions lymphatiques tous les 3 mois Examen radiologique thoracique tous les 6 mois	En cas de découverte d'anomalies : contacter le médecin prescripteur
Toxicité cardiaque (allongement intervalle QT).	Surveillance périodique par ECG et ionogramme : avant le traitement, après 1 mois et après toute modification de dose En cas d'insuffisance hépatique : surveillance supplémentaire durant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois	Correction des anomalies du ionogramme Arrêt du traitement si QTc > 500 ms et que la différence par rapport à la valeur avant le traitement > 60 ms. Si arrêt : contacter le médecin prescripteur
Toxicité hépatique	- Surveillance des transaminases et de la bilirubine.	- Alerter le médecin prescripteur si nécessaire.

Pour plus d'information, consulter le RCP du médicament

Vémurafénib ZELBORAF® – Réseau Espace Santé Cancer – version validée 10/2015- Reproduction interdite (art. L122-6, 335-2 et 335-3 CPI). Copyright 2016 Réseau Espace Santé-Cancer. Tous droits réservés

2

Annexe 10 : Fiches PATIENT sur les immunothérapies

Vous allez suivre un traitement par :

Nivolumab (OPDIVO®)

Qu'est-ce que le nivolumab ?

Il s'agit d'un traitement anticancéreux par immunothérapie. Elle agit en stimulant votre propre système immunitaire qui constitue vos défenses contre les cellules cancéreuses. Vos propres globules blancs vont s'attaquer au cancer.





Comment se prend le traitement ?

Le traitement s'administre par perfusion tous les 15 jours (240 mg pendant 30 minutes) ou toutes les 4 semaines (480 mg en 1h) en hôpital de jour de dermatologie ou également en hospitalisation à domicile.

Pour surveiller que vous supportez bien le traitement, vous réaliserez avant chaque perfusion une prise de sang (24 à 48h avant la perfusion) ainsi qu'un examen clinique par le dermatologue de l'hôpital de jour seront réalisés.

Quels sont les signes d'alertes qu'il faut rapporter à votre médecin ?

Votre système immunitaire agit donc sur le mélanome. Il peut parfois agir sur d'autres organes et entraîner des effets indésirables d'ordre immunologique :

- **Diarrhée :**
 Une diarrhée peut survenir après le début du traitement. Le mécanisme de cette diarrhée est dû à l'activation du système immunitaire (inflammation du tube digestif) et nécessite un traitement spécifique. Lorsque la fréquence est **supérieure à 6 selles par jour** ou en cas de **présence de sang** ou de **glaires** dans vos selles, il est impératif d'avoir une **prise en charge rapide** (dermatologue, service d'urgence) pour limiter leur durée et sévérité. En cas de symptômes moins sévère la prise en charge de la diarrhée est habituelle et peut être prise en charge avec votre médecin traitant.
- **Troubles pulmonaires :**
 Vous pouvez ressentir des difficultés à respirer ou de la toux. Ce sont des symptômes qui peuvent être des signes d'inflammation des poumons). Il est impératif de **signaler tout nouveau symptôme respiratoire** ainsi que toute aggravation des symptômes existants.
- **Fatigue intense :**
 Vous pouvez ressentir une fatigue très importante et inhabituelle qui peut être un signe de dysfonction des glandes surrénales. Il est important de signaler rapidement à votre médecin généraliste ou votre dermatologue toute **fatigue inhabituelle**.
- **Eruption cutanée :**
 L'apparition d'éruption cutanée ou de démangeaisons est assez fréquente. Ces signes sont en général non graves mais peuvent être améliorés par l'application locale de crème. Demandez conseil à votre dermatologue ou votre pharmacien.

D'autres effets secondaires ont été rapportés comme des inflammations au niveau de la **thyroïde, du foie** ou du **rein** et seront détectés par les prises de sang réalisées avant chaque perfusion.

Quelques conseils :

- Buvez au moins 1.5L d'eau par jour
- Protégez-vous du soleil (crème indice 50, ainsi que chapeau, et vêtements couvrants...)
- Eviter l'automédication sans l'avis de votre oncologue ou pharmacien

Cette fiche PATIENT ne peut répondre à toutes vos questions, n'hésitez pas à faire part de vos interrogations et vos inquiétudes à l'équipe soignante. Une fiche explicative de votre traitement sera également remise à votre médecin traitant et votre pharmacien de ville afin de faciliter votre prise en charge.

Pour toute question ou situation d'urgence vous pouvez contacter l'hôpital de Jour :

Hôpital de jour 11^{ème} D :

Horaires d'ouverture : 8h-18h

Téléphone Office infirmier : 04 76 76 95 32

Téléphone coordination Parcours Patient : 04 76 76 58 97



Dernière mise à jour : août 2020

Vous allez suivre un traitement par : Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Qu'est-ce que le pembrolizumab ?





Il s'agit d'un traitement anticancéreux par immunothérapie. Elle agit en stimulant votre propre système immunitaire qui constitue vos défenses contre les cellules cancéreuses. Vos propres globules blancs vont s'attaquer au cancer.

Comment se prend le traitement ?

Le traitement s'administre par perfusion toutes les 3 semaines ou toutes les 6 semaines (respectivement 200mg ou 400mg) par perfusion de 30 minutes en hôpital de jour de dermatologie ou également en hospitalisation à domicile. **Pour surveiller que vous supportez bien le traitement, avant chaque perfusion une prise de sang (24 à 48h avant la perfusion) ainsi qu'un examen clinique par votre dermatologue seront réalisés.**

Quels sont les signes d'alertes qu'il faut rapporter à votre médecin ?

Votre système immunitaire agit donc sur le mélanome. Il peut parfois agir sur d'autres organes et entraîner des effets indésirables d'ordre immunologique :

- **Diarrhée :**
 Une diarrhée peut survenir après le début du traitement. Le mécanisme de cette diarrhée est dû à l'activation du système immunitaire (inflammation du tube digestif) et nécessite un traitement spécifique. Lorsque la fréquence est **supérieure à 6 selles par jour** ou en cas de **présence de sang** ou de **glaires** dans vos selles, il est impératif d'avoir une **prise en charge rapide** (dermatologue, service d'urgence) pour limiter leur durée et sévérité. En cas de symptômes moins sévère la prise en charge de la diarrhée est habituelle et peut être prise en charge avec votre médecin traitant.
- **Troubles pulmonaires :**
 Vous pouvez ressentir des difficultés à respirer ou de la toux. Ce sont des symptômes qui peuvent être des signes d'inflammation des poumons). Il est impératif de **signaler tout nouveau symptôme respiratoire** ainsi que toute aggravation des symptômes existants.
- **Fatigue intense :**
 Vous pouvez ressentir une fatigue très importante et inhabituelle qui peut être un signe de dysfonction des glandes surrénales. Il est important de signaler rapidement à votre médecin généraliste ou votre dermatologue toute **fatigue inhabituelle**.
- **Eruption cutanée :**
 L'apparition d'éruption cutanée ou de démangeaisons est assez fréquente. Ces signes sont en général non graves mais peuvent être améliorés par l'application locale de crème. Demandez conseil à votre dermatologue ou votre pharmacien.

D'autres effets secondaires ont été rapportés comme des inflammations au niveau de la **thyroïde, du foie** ou du **rein** et seront détectés par les prises de sang réalisées avant chaque perfusion.

Quelques conseils :

- Buvez au moins 1.5L d'eau par jour.
- Protégez-vous du soleil (crème indice 50, ainsi que chapeau, et vêtements couvrants...).
- Eviter l'automédication sans l'avis de votre oncologue ou pharmacien.

Cette fiche PATIENT ne peut répondre à toutes vos questions, n'hésitez pas à faire part de vos interrogations et vos inquiétudes à l'équipe soignante. Une fiche explicative de votre traitement sera également remise à votre médecin traitant et votre pharmacien de ville afin de faciliter votre prise en charge.

Pour toute question ou situation d'urgence vous pouvez contacter l'hôpital de jour:

Hôpital de jour 11^{ème} D :

Horaires d'ouverture : 8h-18h

Téléphone Office infirmier : 04 76 76 95 32

Téléphone coordination Parcours Patient : 04 76 76 58 97



Dernière mise à jour : août 2020

Vous allez suivre un traitement par : Nivolumab (OPDIVO®) & Ipilimumab (YERVOY®)

Qu'est-ce que le nivolumab et l'ipilimumab ?

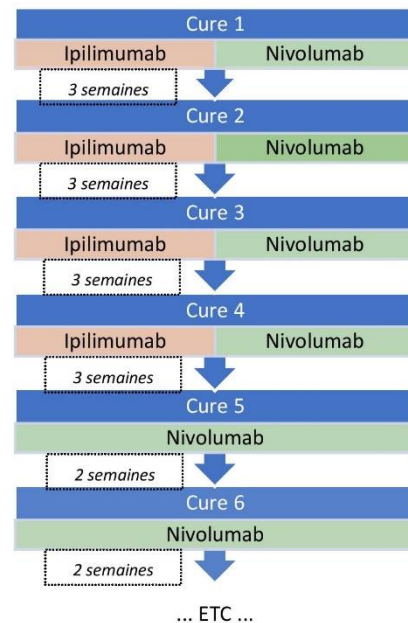
Il s'agit d'une combinaison de deux immunothérapies. Elle agit en stimulant votre propre système immunitaire qui constitue vos défenses contre les cellules cancéreuses. Vos propres globules blancs vont s'attaquer au cancer.

Comment se prend le traitement ?

Le traitement s'administre par perfusion régulière en hôpital de jour de dermatologie. Les perfusions durent en moyenne 1h30.




Le traitement se fait par association de Nivolumab (OPDIVO®) et Ipilimumab (YERVOY®) en perfusion toutes les 3 semaines pour les 4 premières perfusions puis par Nivolumab seul tous les 15j de façon prolongée. (cf : schéma ci-contre)

Pour surveiller que vous supportez bien le traitement, avant chaque perfusion une prise de sang (24 à 48h avant la perfusion) ainsi qu'un examen clinique par votre dermatologue seront réalisés.



Quels sont les signes d'alertes qu'il faut rapporter à votre médecin ?

Votre système immunitaire agit donc sur le mélanome. Il peut parfois agir sur d'autres organes et entraîner des effets indésirables d'ordre immunologique :

- **Diarrhée :**
 Une diarrhée peut survenir après le début du traitement. Le mécanisme de cette diarrhée est dû à l'activation du système immunitaire (inflammation du tube digestif) et nécessite un traitement spécifique. Lorsque la fréquence est **supérieure à 6 selles par jour** ou en cas de **présence de sang** ou de **glaires** dans vos selles, il est impératif d'avoir une **prise en charge rapide** (dermatologue, service d'urgence) pour limiter leur durée et sévérité. En cas de symptômes moins sévère la prise en charge de la diarrhée est habituelle et peut être prise en charge avec votre médecin traitant.
- **Troubles pulmonaires :**
 Vous pouvez ressentir des difficultés à respirer ou de la toux. Ce sont des symptômes qui peuvent être des signes d'inflammation des poumons. Il est impératif de **signaler tout nouveau symptôme respiratoire** ainsi que toute aggravation des symptômes existants.
- **Fatigue intense :**
 Vous pouvez ressentir une fatigue très importante et inhabituelle qui peut être un signe de dysfonction des glandes surrénales. Il est important de signaler rapidement à votre médecin généraliste ou votre dermatologue toute **fatigue inhabituelle**.



- **Eruption cutanée :**

L'apparition d'éruption cutanée ou de démangeaisons est assez fréquente. Ces signes sont en général non graves mais peuvent être améliorés par l'application locale de crème. Demandez conseil à votre dermatologue ou votre pharmacien.

D'autres effets secondaires ont été rapportés comme des inflammations au niveau de la **thyroïde, du foie** ou du **rein** et seront détectés par les prises de sang réalisées avant chaque perfusion.

Quelques conseils :

- Buvez au moins 1.5L d'eau par jour
- Protégez-vous du soleil (crème indice 50, ainsi que chapeau, et vêtements couvrants...)
- Eviter l'automédication sans l'avis de votre oncologue ou pharmacien

Cette fiche PATIENT ne peut répondre à toutes vos questions, n'hésitez pas à faire part de vos interrogations et vos inquiétudes à l'équipe soignante. Une fiche explicative de votre traitement sera également remise à votre médecin traitant et votre pharmacien de ville afin de faciliter votre prise en charge.

Pour toute question ou situation d'urgence vous pouvez contacter l'HDJ :

Hôpital de jour 11^{ème} D :

Horaires d'ouverture : 8h-18h

Téléphone Office infirmier : 04 76 76 95 32

Téléphone coordination Parcours Patient : 04 76 76 58 97



Dernière mise à jour : août 2020

Annexe 11 : Fiches PATIENT sur les thérapies ciblées

Vous allez suivre un traitement par :

Vémurafénib (ZELBORAF®) & Cobimétinib (COTELLIC®)

Qu'est-ce que le vémurafénib et le cobimétinib ?

Il s'agit de deux thérapies ciblées qui vont agir sur une anomalie de la cellule cancéreuse pour bloquer son développement et l'éliminer. L'association des deux médicaments augmente l'efficacité par rapport à la prescription d'un seul médicament.

Le vémurafénib (ZELBORAF®) est un traitement par voie orale qui se prend tous les jours **sans interruption**. Le cobimétinib (COTELLIC®) se prend également par voie orale **pendant 21 jours** puis nécessite **une pause de 7j** avant de recommencer la prise (administration cyclique).

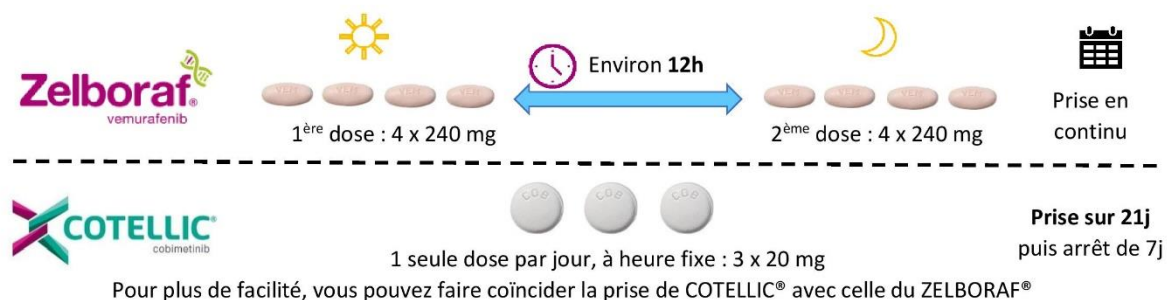
Ces traitements sont délivrés en **pharmacie de ville**, sur présentation de l'ordonnance de votre oncologue.

Pensez à avvertir votre pharmacien quelques jours avant le début du traitement, ce produit est très rarement stocké sur place et nécessite un délai de livraison.

Comment le prendre ?

Veillez à bien respecter le schéma d'administration, celui-ci est primordial pour une action optimale du traitement.

>> Ces deux traitements se prennent **indifféremment du repas** (avant, pendant ou après). Il est néanmoins préférable de les conserver toujours le même moment de prise <<



Ce schéma présente la posologie initiale recommandée. La dose à prendre peut varier selon votre tolérance, celle-ci sera déterminée par votre dermatologue.

En cas d'oubli :

Si vous oubliez votre ZELBORAF®, et qu'il reste + de 4h avant la prochaine prise, vous pouvez prendre votre comprimé manquant et reprendre le prochain à l'heure habituelle.

Si vous oubliez votre COTELLIC®, et qu'il reste + de 12h avant la prochaine prise, vous pouvez prendre votre comprimé manquant et reprendre le prochain à l'heure habituelle.

Sinon, ne rattrapez **PAS** la prise oubliée et prenez la suivante à l'heure habituelle

Pour surveiller que vous supportiez bien le traitement, une prise de sang ainsi qu'une consultation seront réalisées une fois par mois.

Quels sont les signes d'alertes ?

Ces sont des signes pouvant être graves mais restent peu fréquents



L'apparition de **troubles de la vision, fièvre, et/ou difficultés respiratoires** nécessite une **consultation le plus rapidement possible**

Quels sont les autres effets indésirables possibles ?

La survenue des effets indésirables est rare mais importante à connaître ; il est donc nécessaire de déclarer la survenue de tout effet indésirable, même minime, à votre oncologue lors de la consultation mensuelle, afin qu'ils soient pris en charge le plus rapidement possible.

- **fatigue** : très courant après un traitement par thérapie ciblée

Que faire ? Ecouter son corps, respecter les temps de repos nécessaires dans la journée en essayant de garder une activité physique, même minime (ex : 10 à 30 min de marche à pied) et de préférence non traumatisante.

- **nausées, vomissements** :

Que faire ? On recommande des repas légers, fractionnés, froids de préférences. Ne pas se forcer à s'alimenter et éviter les saveurs trop épicées, odorantes et chaudes qui pourraient engendrer les nausées.

Distancer au maximum la prise des repas (~2h). Des traitements antinauséux (VOGALENE®, EMEND) pourront être prescrits si besoin.

/!\ En cas de vomissement après la prise médicamenteuse, ne pas reprendre de dose supplémentaire.

- **diarrhées** :

Que faire ? Adapter son alimentation en limitant les fibres (céréales, pain complet, fruits et légumes crus) et privilégier des aliments « de lest » Ex : pâtes, riz blanc, bananes, carottes cuites.

Un traitement anti-diarrhéique pourra être prescrit si celles-ci deviennent vraiment gênantes.

- **affections cutanées** : peuvent se manifester sous forme de sécheresse cutanée, rougeurs, sensation de grattage, surtout dans les 15 premiers jours de traitement

Que faire ? En prévention, utiliser un savon « doux » neutre pour la toilette quotidienne et éventuellement un baume corporel hydratant. D'autres traitements locaux hydratants pourront être prescrits selon la sévérité de l'atteinte.

- **modification de la texture capillaire** : fragilisation des cheveux et très exceptionnellement alopecie. Cet effet indésirable est très variable en fonction des patients et réversible à l'arrêt du traitement.

- **altération des ongles** : au niveau des mains et des pieds => fragilisation, aspect modifié

Que faire ? Eviter le contact prolongé avec l'eau et les traumatismes (pédicure, manucure). Couper ses ongles droits en évitant une coupe trop courte. Il existe des vernis à la silice disponibles en pharmacie qui peuvent renforcer l'ongle.

Quelques conseils :

- Buvez au moins 1.5L d'eau par jour
- Evitez les expositions solaires en vous protégeant suffisamment (crème indice 50 anti UVA et UVB, chapeau, vêtements couvrants...) même en voiture ou derrière une vitre (les UVA qui sont impliqués passent à travers une vitre)
- Evitez au maximum la consommation de tabac et l'alcool, surtout proche des horaires de prises car cela peut diminuer l'efficacité des médicaments
- Evitez la prise de nouveaux traitements (médicaments, phytothérapie, compléments alimentaires...) sans l'avis de votre dermatologue ou pharmacien car des nombreuses interactions sont possibles
- Ne pas prendre de jus de pamplemousse pendant le traitement (cela augmente le risque d'effets indésirables et de surdosage)
- Attention, le traitement rend inefficace certaines contraceptions orales (pilules). Il est important de le signaler à votre médecin.

Cette fiche PATIENT ne peut répondre à toutes vos questions, n'hésitez pas à faire part de vos interrogations et vos inquiétudes à l'équipe soignante. Une fiche explicative de votre traitement sera également remise à votre médecin traitant et à votre pharmacien afin de faciliter votre prise en charge.

Pour toute question ou situation d'urgence vous pouvez contacter l'hôpital de jour :

Hôpital de jour:

Horaires d'ouverture : 8h-18h

Téléphone Office infirmier : 04 76 76 95 32

Téléphone coordination Parcours Patient : 04 76 76 58 97



Dernière mise à jour : août 2020

Vous allez suivre un traitement par :

Dabrafénib (TAFINLAR®) & Tramétinib (MEKINIST®)

Qu'est-ce que le dabrafénib et le tramétinib ?

Il s'agit de deux thérapies ciblées qui vont agir sur une anomalie de la cellule cancéreuse pour bloquer son développement et l'éliminer. L'association des deux médicaments augmente l'efficacité par rapport à la prescription d'un seul médicament. Il agit d'un traitement par voie orale à prendre tous les jours **sans interruption**.

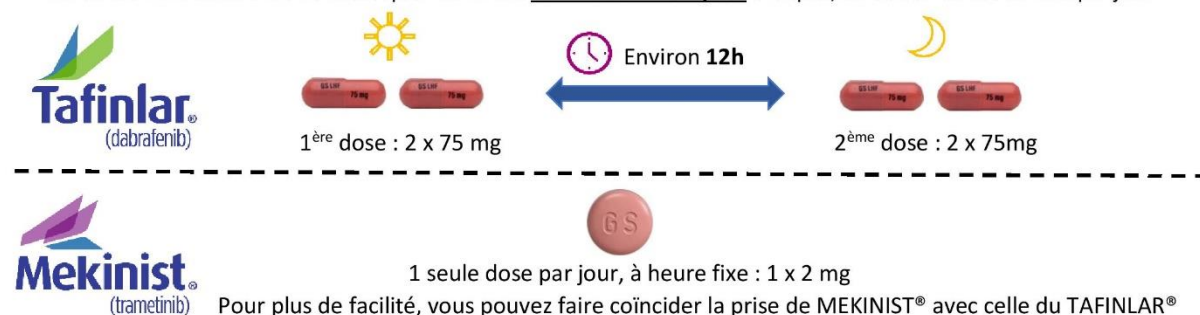
Ces traitements sont délivrés en **pharmacie de ville**, sur présentation de l'ordonnance de votre oncologue. *Pensez à avvertir votre pharmacien quelques jours avant le début du traitement, ce produit est très rarement stocké sur place et nécessite un délai de livraison.*

Le traitement par tramétinib (MEKINIST®) doit être **conservé au réfrigérateur** avant ouverture puis après ouverture, **à température ambiante pendant 30 jours**

Comment le prendre ?

Veillez à bien respecter le schéma d'administration, celui-ci est primordial pour une action optimale du traitement.

>> Ces deux traitements doivent être pris au moins **1h avant ou 2h après** le repas, au même moment chaque jour <<



Ce schéma présente la posologie initiale recommandée. La dose à prendre peut varier selon votre tolérance, celle-ci sera déterminée par votre dermatologue.

En cas d'oubli :

Si vous oubliez votre TAFINLAR®, et qu'il reste + de 6h avant la prochaine prise, vous pouvez prendre votre comprimé manquant et reprendre le prochain à l'heure habituelle

Si vous oubliez votre MEKINIST®, et qu'il reste + de 12h avant la prochaine prise, vous pouvez prendre votre comprimé manquant et reprendre le prochain à l'heure habituelle

Sinon, ne rattrapez **PAS** la prise oubliée et prenez la suivante à l'heure habituelle

Pour surveiller que vous supportiez bien le traitement, une prise de sang ainsi qu'une consultation seront réalisées une fois par mois.

Quels sont les signes d'alertes ?

Ces sont des signes pouvant être graves mais restent peu fréquents



L'apparition de **troubles de la vision, fièvre, et/ou difficultés respiratoires** nécessite une **consultation le plus rapidement possible**

Quels sont les autres effets indésirables possibles ?

La survenue des effets indésirables est rare mais importante à connaître ; il est donc nécessaire de déclarer la survenue de tout effet indésirable, même minime, à votre oncologue lors de la consultation mensuelle, afin qu'ils soient pris en charge le plus rapidement possible.

- **fatigue** : très courant après un traitement par thérapie ciblée

Que faire ? Ecouter son corps, respecter les temps de repos nécessaires dans la journée en essayant de garder une activité physique, même minime (ex : 10 à 30 min de marche à pied) et de préférence non traumatisante.

- **nausées, vomissements** :

Que faire ? On recommande des repas légers, fractionnés, froids de préférences. Ne pas se forcer à s'alimenter et éviter les saveurs trop épicées, odorantes et chaudes qui pourraient engendrer les nausées.

Distancer au maximum la prise des repas (~2h). Des traitements antinauséux (VOGALENE®, EMEND®) pourront être prescrits si besoin.

/!\ En cas de vomissement après la prise médicamenteuse, ne pas reprendre de dose supplémentaire.

- **diarrhées** :

Que faire ? Adapter son alimentation en limitant les fibres (céréales, pain complet, fruits et légumes crus) et privilégier des aliments « de lest » Ex : pâtes, riz blanc, bananes, carottes cuites.

Un traitement anti-diarrhéique pourra être prescrit si celles-ci deviennent vraiment gênantes.

- **affections cutanées** : peuvent se manifester sous forme de sécheresse cutanée, rougeurs, sensation de grattage, surtout dans les 15 premiers jours de traitement

Que faire ? En prévention, utiliser un savon « doux » neutre pour la toilette quotidienne et éventuellement un baume corporel hydratant. D'autres traitements locaux hydratants pourront être prescrits selon la sévérité de l'atteinte.

- **modification de la texture capillaire** : fragilisation des cheveux et très exceptionnellement alopecie. Cet effet indésirable est très variable en fonction des patients et réversible à l'arrêt du traitement.

- **altération des ongles** : au niveau des mains et des pieds => fragilisation, aspect modifié

Que faire ? Eviter le contact prolongé avec l'eau et les traumatismes (pédicure, manucure). Couper ses ongles droits en évitant une coupe trop courte. Il existe des vernis à la silice disponible en pharmacie qui peuvent renforcer l'ongle.

Quelques conseils :

- Buvez au moins 1.5L d'eau par jour
- Evitez les expositions solaires en vous protégeant suffisamment (crème indice 50 anti UVA et UVB, chapeau, vêtements couvrants...) même en voiture ou derrière une vitre (les UVA qui sont impliqués passent à travers une vitre)
- Evitez au maximum la consommation de tabac et l'alcool, surtout proche des horaires de prises car cela peut diminuer l'efficacité des médicaments
- Evitez la prise de nouveaux traitements (médicaments, phytothérapie, compléments alimentaires...) sans l'avis de votre dermatologue ou pharmacien car de nombreuses interactions sont possibles
- Ne pas prendre de pamplemousse (jus ou fruit) pendant le traitement (cela augmente le risque d'effets indésirables et de surdosage)
- Attention, le traitement rend inefficace certaines contraceptions orales (pilules). Il est important de le signaler à votre médecin.

Cette fiche PATIENT ne peut répondre à toutes vos questions, n'hésitez pas à faire part de vos interrogations et vos inquiétudes à l'équipe soignante. Une fiche explicative de votre traitement sera également remise à votre médecin traitant et à votre pharmacien afin de faciliter votre prise en charge.

Pour toute question ou situation d'urgence vous pouvez contacter l'hôpital de jour :

Hôpital de jour 11^{ème}D :

Horaires d'ouverture : 8h-18h

Téléphone Office infirmier : 04 76 76 95 32

Téléphone coordination Parcours Patient : 04 76 76 58 97



Dernière mise à jour : août 2020

Vous allez suivre un traitement par :

Encorafénib (BRAFTOVI®) & Binimétinib (MEKTOVI®)

Qu'est-ce que l'encorafénib et le binimétinib ?

Il s'agit de deux thérapies ciblées qui vont agir sur une anomalie de la cellule cancéreuse pour bloquer son développement et l'éliminer. L'association des deux médicaments augmente l'efficacité par rapport à la prescription d'un seul médicament. Il agit d'un traitement par voie orale à prendre tous les jours **sans interruption**.

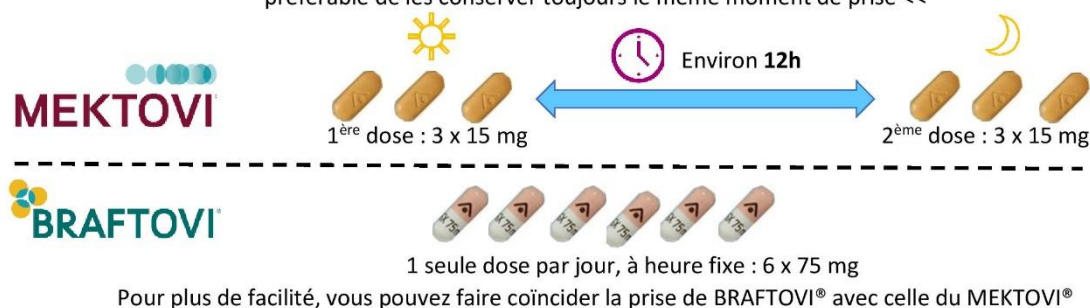
Ces traitements sont délivrés en **pharmacie de ville**, sur présentation de l'ordonnance de votre oncologue.

Pensez à avertir votre pharmacien quelques jours avant le début du traitement, ce produit est très rarement stocké sur place et nécessite un délai de livraison.

Comment le prendre ?

Veillez à bien respecter le schéma d'administration, celui-ci est primordial pour une action optimale du traitement.

>> Ces deux traitements se prennent **indifféremment du repas** (avant, pendant ou après). Il est néanmoins préférable de les conserver toujours le même moment de prise <<



Ce schéma présente la posologie initiale recommandée. La dose à prendre peut varier selon votre tolérance, celle-ci sera déterminée par votre dermatologue.

En cas d'oubli :

Si vous oubliez votre MEKTOVI®, et qu'il reste + de 6h avant la prochaine prise, vous pouvez prendre votre comprimé manquant et reprendre le prochain à l'heure habituelle

Si vous oubliez votre BRAFTOVI®, et qu'il reste + de 12h avant la prochaine prise, vous pouvez prendre votre comprimé manquant et reprendre le prochain à l'heure habituelle

Sinon, ne rattrapez **PAS** la prise oubliée et prenez la suivante à l'heure habituelle

Pour surveiller que vous supportiez bien le traitement, une prise de sang ainsi qu'une consultation seront réalisées une fois par mois.

Quels sont les signes d'alertes ?

Ces sont des signes pouvant être graves mais restent peu fréquents



L'apparition de **troubles de la vision, fièvre, et/ou difficultés respiratoires** nécessite une **consultation le plus rapidement possible**

Quels sont les autres effets indésirables possibles ?

La survenue des effets indésirables est rare mais importante à connaître ; il est donc nécessaire de déclarer la survenue de tout effet indésirable, même minime, à votre oncologue lors de la consultation mensuelle, afin qu'ils soient pris en charge le plus rapidement possible.

- **fatigue** : très courant après un traitement par thérapie ciblée

Que faire ? Ecouter son corps, respecter les temps de repos nécessaires dans la journée en essayant de garder une activité physique, même minime (ex : 10 à 30 min de marche à pied) et de préférence non traumatisante.

- **nausées, vomissements** :

Que faire ? On recommande des repas légers, fractionnés, froids de préférences. Ne pas se forcer à s'alimenter et éviter les saveurs trop épicées, odorantes et chaudes qui pourraient engendrer les nausées.

Distancer au maximum la prise des repas (~2h). Des traitements antinauséeux (VOGALENE®, EMEND®) pourront être prescrits si besoin.

/!\ En cas de vomissement après la prise médicamenteuse, ne pas reprendre de dose supplémentaire.

- **troubles du transit** : alternance possible de diarrhée/constipation, douleurs abdominales

Que faire ? Adapter son alimentation en fonction de son transit :

⇒ si constipation : privilégier les fibres. Ex : céréales complètes, fruits et légumes secs tels que les flageolets, les haricots, les lentilles, la noix de coco, les figues, les amandes...

⇒ si diarrhée : limiter les fibres et privilégier des aliments « de lest » Ex : pâtes, riz blanc, bananes.

- **affections cutanées** : peuvent se manifester sous forme de sècheresse cutanée, rougeurs, sensation de grattage, surtout dans les 15 premiers jours de traitement

Que faire ? En prévention, utiliser un savon « doux » neutre pour la toilette quotidienne et éventuellement un baume corporel hydratant. D'autres traitements locaux hydratants pourront être prescrits selon la sévérité de l'atteinte.

Quelques conseils :

- Buvez au moins 1.5L d'eau par jour
- Evitez les expositions solaires en vous protégeant suffisamment (crème indice 50 anti UVA et UVB, chapeau, vêtements couvrants...) même en voiture ou derrière une vitre (les UVA qui sont impliqués passent à travers une vitre)
- Evitez au maximum la consommation de tabac et l'alcool, surtout proche des horaires de prises car cela peut diminuer l'efficacité des médicaments
- Evitez la prise de nouveaux traitements (médicaments, phytothérapie, compléments alimentaires...) sans l'avis de votre dermatologue ou pharmacien car des nombreuses interactions sont possibles
- Ne pas prendre de jus de pamplemousse pendant le traitement (cela augmente le risque d'effets indésirables et de surdosage)
- Attention, le traitement rend inefficace certaines contraceptions orales (pilules). Il est important de le signaler à votre médecin.

Cette fiche PATIENT ne peut répondre à toutes vos questions, n'hésitez pas à faire part de vos interrogations et vos inquiétudes à l'équipe soignante. Une fiche explicative de votre traitement sera également remise à votre médecin traitant et à votre pharmacien afin de faciliter votre prise en charge.

Pour toute question ou situation d'urgence vous pouvez contacter l'hôpital de jour :

Hôpital de jour 11^{ème}D :

Horaires d'ouverture : 8h-18h

Téléphone Office infirmier : 04 76 76 95 32

Téléphone coordination Parcours Patient : 04 76 76 58 97



Annexe 12 : Fiches SOIGNANT sur les immunothérapies

Le patient est actuellement traité par :

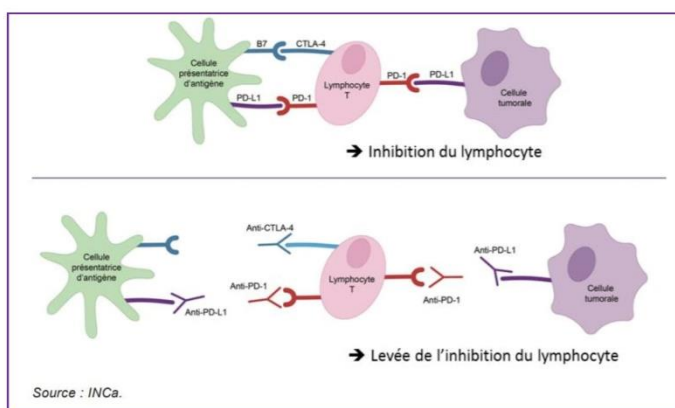
Nivolumab (OPDIVO®)

Indication : traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résectable ou métastatique)

Mécanisme :

Le nivolumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PDL1. Il empêche la liaison entre le récepteur PD1 (sur le lymphocyte) et PDL1 (sur la cellule cancéreuse). Si ce lien se fait, la tumeur n'est pas reconnue par le système immunitaire et il n'y a pas de réponse anti tumorale.

Le but du traitement est donc de déverrouiller le système immunitaire pour permettre une réponse anti tumorale. Les principaux effets secondaires sont d'ordre immunologique par sur-stimulation du système immunitaire.



Mode d'administration, fréquence :



Cette immunothérapie s'administre en perfusion intraveineuse en hôpital de jour ou également en hospitalisation à domicile. Plusieurs schémas sont possibles :






- Perfusion **tous les 15 jours** à la dose de 240mg pendant 30 minutes
- Perfusion **toutes les 4 semaines** à la dose de 480mg pendant 60 minutes

Un examen clinique et un bilan biologique sont réalisés avant chaque perfusion.

Effets indésirables et prise en charge :

Les effets indésirables peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Une détection précoce des effets indésirables est primordiale pour permettre une prise en charge rapide et spécifique.

Sphère	Atteinte	Symptômes	Prise en charge
	<i>Colites auto-immune</i>	Diarrhées, selles anormales (présence de sang/mucus, sombres, liquides), douleurs abdominales	Si < 6 selles par jour, sans glaires ni sang => traitement symptomatique (TIORFAN®, SPASFON®...) Si symptômes sévères (> 6 selles/j, douleurs abdominales, sang et/ou mucus dans les selles) => Contactez le dermatologue référent. Attention avec prescription de morphiniques => risque de perforation digestive si colite
	<i>Pneumopathies inflammatoires</i>	Toux, dyspnée, symptômes respiratoires marqués	Contactez le dermatologue référent : discussion de l'arrêt du traitement.

	Néphrites & atteintes rénales	Diminution du volume urinaire	Contrôle de la fonction rénale avant chaque perfusion.
	Atteintes cutanées	Rash avec/sans démangeaisons, desquamation, sécheresse, bulles, atteinte muqueuse	Traitements locaux dermato selon les symptômes Si éruption étendue fébrile avec bulles => contacter le dermatologue référent
	Dysthyroïdie	Signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie	TSH. La prise en charge de la dysthyroïdie pourra se faire lors de la consultation en hôpital de jour, sans urgence.
	Insuffisance surrénalienne	Fatigue extrême, malaise, douleurs abdominales	Urgence vitale ++ Hospitalisation en urgence si insuffisance surrénalienne aiguë Si signes modérés, cortisolémie 8h.
	Atteinte hépatique	Ictère, ascite	Bilan biologique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine)
Autres symptômes divers		Fièvre, sécheresse oculaire, arthralgies, myalgies, confusion, insomnie	
Merci de signaler tout effet indésirable au centre régional de Pharmacovigilance			

Interactions :

Attention avec les traitements corticoïdes à et autres immunosuppresseurs systémiques à forte dose qui peuvent interagir avec le mécanisme de l'immunothérapie => à éviter avec tout type d'immunothérapie.

Contact :

Dermatologue :

Médecin traitant :

Infirmier coordinateur :

Pharmacie de référence :

Pharmacovigilance : Tél : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

e-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Hôpital de jour 11^{ème} D :

- Infirmier coordinateur : 04.76.76.58.97
- Secrétariat : 04.76.76.93.19
- Office infirmier : 04.76.76.95.32

Cette fiche a été réalisée par le CHUGA à destination des professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmières libérales) prenant en charge des patients sous nivolumab (OPDIVO®) afin d'accompagner la prise en charge oncologique dans le parcours de soin du patient



Dernière mise à jour : août 2020

Le patient est actuellement traité par :

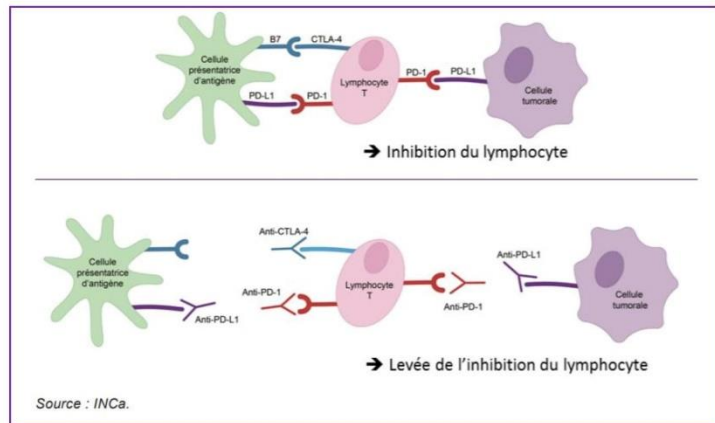
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Indication : traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

Mécanisme :

Le pembrolizumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PDL1. Il empêche la liaison entre le récepteur PD1 (sur le lymphocyte) et PDL1 (sur la cellule cancéreuse). Si ce lien se fait, la tumeur n'est pas reconnue par le système immunitaire et il n'y a pas de réponse anti tumorale.

Le but du traitement est donc de déverrouiller le système immunitaire pour permettre une réponse anti tumorale. Les principaux effets secondaires sont d'ordre immunologique par sur-stimulation du système immunitaire.



Mode d'administration, fréquence :



Cette immunothérapie s'administre en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes en hôpital de jour ou également en hospitalisation à domicile. Plusieurs schémas sont possibles :






- Perfusion **tous les 21 jours** à la dose de 200mg
- Perfusion **toutes les 6 semaines** à la dose de 400mg

Un examen clinique et un bilan biologique sont réalisés avant chaque perfusion.

Effets indésirables et prise en charge :

Les effets indésirables peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Une détection précoce de ses effets indésirables est primordiale pour permettre une prise en charge rapide et spécifique.

Sphère	Atteinte	Symptômes	Prise en charge
	<i>Colites auto-immune</i>	Diarrhées, selles anormales (présence de sang/mucus, sombres, liquides), douleurs abdominales	Si < 6 selles par jour, sans glaires ni sang => traitement symptomatique (TIORFAN®, SPASFON®...) Si symptômes sévères (> 6 selles/j, douleurs abdominales, sang et/ou mucus dans les selles) => Contactez le dermatologue référent. Attention avec prescription de morphiniques => risque de perforation digestive si colite.
	<i>Pneumopathies inflammatoires</i>	Toux, dyspnée, symptômes respiratoires marqués	Contactez le dermatologue référent : discussion de l'arrêt du traitement.

	<i>Néphrites & atteintes rénales</i>	Diminution du volume urinaire	Contrôle de la fonction rénale (créatinine sérique) avant chaque perfusion.
	<i>Atteintes cutanées</i>	Rash avec/sans démangeaisons, desquamation, sécheresse, Bulles, atteinte muqueuse	Traitements locaux dermato selon les symptômes Si éruption étendue fébrile avec bulles => contacter le dermatologue référent
	<i>Dysthyroïdie</i>	Signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie	TSH. La prise en charge de la dysthyroïdie pourra se faire lors de la consultation en hôpital de jour, sans urgence.
	<i>Insuffisance surrénalienne</i>	Fatigue extrême, malaise, douleurs abdominales	Urgence vitale ++ Hospitalisation en urgence si insuffisance surrénalienne aiguë Si signes modérés, cortisolémie 8h.
	<i>Atteinte hépatique</i>	Ictère, ascite	Bilan biologique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine)
<i>Autres symptômes divers</i>		Fièvre, sécheresse oculaire, arthralgies, myalgies, confusion, insomnie	
Merci de signaler tout effet indésirable au centre régional de Pharmacovigilance			

Interactions :

Attention avec les traitements corticoïdes et autres immunosuppresseurs systémiques à forte dose qui peuvent interagir avec le mécanisme de l'immunothérapie => => à éviter avec tout type d'immunothérapie.

Contact :

Dermatologue :
 Médecin traitant :
 Infirmier coordinateur :
 Pharmacie de référence :

Hôpital de jour 11^{ème} D :

- Infirmier coordinateur : 04.76.76.58.97
- Secrétariat : 04.76.76.93.19
- Office infirmier : 04.76.76.95.32

Pharmacovigilance : Tél : 04.76.76.51.45
 Fax : 04.76.76.56.55
 e-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Cette fiche a été réalisée par le CHUGA à destination des professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmières libérales) prenant en charge des patients sous pembrolizumab (KEYTRUDA®) afin d'accompagner la prise en charge oncologique dans le parcours de soin du patient



Dernière mise à jour : août 2020

Le patient est actuellement traité par :

Ipilimumab (YERVOY®) – Nivolumab (OPDIVO®)

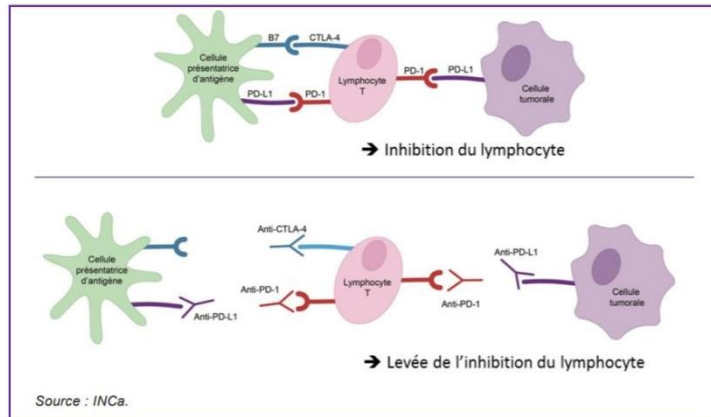
Indication : traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résectable ou métastatique)

Mécanisme :

Le nivolumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PDL1. Il empêche la liaison entre le récepteur PD1 (sur le lymphocyte) et PDL1 (sur la cellule cancéreuse). Si ce lien se fait, la tumeur n'est pas reconnue par le système immunitaire et il n'y a pas de réponse anti tumorale.

L'ipilimumab est un inhibiteur de CTLA4, il permet de bloquer le récepteur CTLA4 qui lui-même est un inhibiteur du système immunitaire. Son inhibition évite donc le freinage de la réponse immunitaire.

Le but de cette combinaison de traitements est donc de déverrouiller le système immunitaire pour permettre une réponse anti tumorale. Les principaux effets secondaires sont d'ordre immunologique par sur-stimulation du système immunitaire.



Mode d'administration, fréquence :

Le traitement comporte 2 phases :






- 1^{ère} phase : nivolumab + ipilimumab : une perfusion tous les 21 jours en hôpital de jour, sur 4 séances au total
- 2^{ème} phase : nivolumab seul : - soit tous les 15 jours par perfusion de 240mg pendant 30 minutes.
- soit tous les mois par perfusion de 480 mg pendant 1h.

Un examen clinique et un bilan biologique sont réalisés avant chaque perfusion.

Effets indésirables et prise en charge :

Les effets indésirables peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement et jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Le risque de leur survenue est d'autant plus accru puisqu'il s'agit d'une double immunothérapie. Une détection précoce des effets indésirables est primordiale pour permettre une prise en charge rapide et spécifique.

Sphère	Atteintes	Symptômes	Prise en charge
	<i>Colites auto-immune</i>	Diarrhées, selles anormales (présence de sang/mucus, sombres, liquides), douleurs abdominales	Si < 6 selles par jour, sans glaires ni sang => traitement symptomatique (TIORFAN®, SPASFON®...) Si symptômes sévères (> 6 selles/j, douleurs abdominales, sang et/ou mucus dans les selles) => Contactez le dermatologue référent. <i>Attention avec prescription de morphiniques => risque de perforation digestive si colite.</i>
	<i>Pneumopathies inflammatoires</i>	Toux, dyspnée, symptômes respiratoires marqués	Contactez le dermatologue référent : discussion de l'arrêt du traitement.

	Néphrites & atteintes rénales	Diminution du volume urinaire	Contrôle de la fonction rénale (créatinine sérique) avant chaque perfusion.
	Atteintes cutanées	Rash avec/sans démangeaisons, desquamation, sécheresse, bulles, atteinte muqueuse	Traitements locaux dermato selon les symptômes Si éruption étendue fébrile avec bulles => contacter le dermatologue référent
	Dysthyroïdie	Signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie	TSH. La prise en charge de la dysthyroïdie pourra se faire lors de la consultation en hôpital de jour, sans urgence.
	Insuffisance surrénalienne	Fatigue extrême, malaise, douleurs abdominales	Urgence vitale ++ Hospitalisation en urgence si insuffisance surrénalienne aigue. Si signes modérés, cortisolémie à 8h
	Atteinte hépatique	Ictère, ascite	Bilan biologique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine)
Autres symptômes divers		Fièvre, sécheresse oculaire, arthralgies, myalgies, confusion, insomnie	
Merci de signaler tout effet indésirable au centre régional de Pharmacovigilance			

Interactions :

Attention avec les traitements corticoïdes et autres immunosuppresseurs systémiques à forte dose qui peuvent interagir avec le mécanisme de l'immunothérapie => déconseillés avec tout type d'immunothérapie

Contact :

Dermatologue :

Médecin traitant :

Infirmier coordinateur :

Pharmacie de référence :

Pharmacovigilance : Tél : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

e-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Hôpital de jour 11^{ème} D :

- Infirmier coordinateur : 04.76.76.58.97
- Secrétariat : 04.76.76.93.19
- Office infirmier : 04.76.76.95.32

Cette fiche a été réalisée par le CHUGA à destination des professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmières libérales) prenant en charge des patients sous Ipilimumab (YERVOY®) et nivolumab (OPDIVO®) afin d'accompagner la prise en charge oncologique dans le parcours de soin du patient



Dernière mise à jour : août 2020

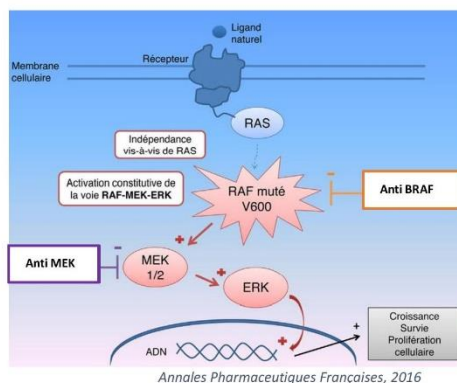
Annexe 13 : Fiches SOIGNANT sur les thérapies ciblées

Le patient est actuellement traité par :
Vémurafénib (ZELBORAF®) & Cobimétinib (COTELLIC®)

Indication : traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Mécanisme :

Le vémurafénib (ZELBORAF®) est un inhibiteur de la kinase BRAF mutée V600 tandis que le cobimétinib (COTELLIC®) agit en inhibant la kinase MEK (MEK1-MEK2). Ces deux cibles sont présentes dans la cascade de la voie des MAPKinases et leur activation entraîne la survie et la prolifération cellulaire. Leur inhibition concomitante dans la même voie de signalisation permet une augmentation de l'efficacité clinique.



Délivrance :

Ces deux médicaments sont commercialisés par le laboratoire ROCHE®. Ils ne peuvent être prescrits que par un médecin **spécialiste en oncologie**.

On retrouve une présentation pour chaque médicament, disponibles en **pharmacie de ville** :



>> **COTELLIC® 20mg**, boîte de 63 comprimés
 CIP : 34009 300 375 5 3
 Prix : 5643,79 €



>> **ZELBORAF® 240 mg**, boîte de 56 comprimés
 CIP : 34009 220 875 6 6
 Prix : 1637,75 €

⚠ La commande de ces médicaments s'effectue en direct au laboratoire.

ROCHE Laboratoires®
 Tél : 01 47 61 40 00
 Mail : france.macommande@roche.com

La prise en charge par la Sécurité sociale s'effectue à hauteur de 100%.

Schéma d'administration :



Le vémurafénib (ZELBORAF®) s'administre en deux prises distantes d'environ 12h, de préférence pendant le repas. La dose maximale recommandée est de 960 mg par prise.

Le cobimétinib (COTELLIC®) s'administre une seule fois par jour, à un horaire à peu près fixe d'un jour à l'autre. Pour faciliter l'observance, on recommande de faire coïncider la prise avec celle du vémurafénib. La dose maximale recommandée est de 60mg **pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours** (administration cyclique).

Les posologies peuvent être adaptées selon la tolérance du patient.

Effets indésirables et prise en charge :

Sphère	Effets	Surveillance
	Nausées, vomissements, diarrhées	Traitement symptomatique, surveillance de la gravité.
	Dysfonction ventriculaire gauche	Echo cardiaque (FEVG) à l'initiation puis 1 mois après puis tous les 3 mois pendant la 1 ^{ère} année de traitement.
	HTA	Mesure de la PA. Si hypertension : traitement par antihypertenseurs.
	Toxicité oculaire (détachement rétinien, occlusion de la veine rétinienne, uvéite...)	Détection de symptômes visuels : vision floue, œil rouge/douloureux, photophobie => consultation en ophtalmologie en urgence.
	Arthralgies, myalgies, rhabdomyolyses	/!\Vigilance ++ si prescription concomitante de statine. A surveiller : CPK Prise de paracétamol si besoin.
	Atteinte hépatique, pancréatite	Dosage des transaminases, PAL, GGT et bilirubine tous les mois.

	Pneumopathie inflammatoire (dyspnée, toux sèche, fièvre)	Les 15 premiers jours de traitement surtout, contacter le dermatologue référent si symptômes inhabituels.
	Nouvelles tumeurs primitives	Examen clinique de la peau : éruption, lésion cutanée, rash acnéiforme, syndrome mains pieds... Mesures de prévention : protection solaire anti- UVB et UVA , savon « doux », syndet, hydratation par émoullissants.
	Atteintes cutanées	
	Phototoxicité	
Autres effets indésirables possibles		Céphalées, hyperglycémie, hyperphosphatémie, fragilisation des phanères ou des cheveux, alopecie possible.

Merci de signaler tout effet indésirable au centre régional de Pharmacovigilance.

Signes d'alertes :

	Symptôme	Risque encouru	Conduite à tenir
	Fièvre > 38.5°C (+/- toux, dyspnée inexpliquée)	Hypersensibilité au traitement	Hospitalisation
	Douleurs musculaires	Rhabdomyolyse	
	Altération de la vision	Décollement de la rétine	

Populations particulières :

Ces deux traitements peuvent s'utiliser chez l'insuffisant rénal tant que le DFG > 30ml/min. En dessous de cela, ils sont à utiliser avec précaution du fait du manque de données cliniques.

Attention chez l'insuffisant hépatique sévère, le vémurafénib bénéficie d'une élimination hépatique.

Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et allaitante. De plus, ils nécessitent une contraception obligatoire pendant le traitement et jusqu'à **6 mois** après la dernière prise. Attention cette association peut rendre certains moyens de contraception inefficaces (cf. : interactions).

Interactions médicamenteuses :

Médicaments concernés	Conséquence si prise avec la thérapie ciblée
Inhibiteurs du 3A4 <i>Pamplemousse (fruit/jus), clarithromycine, ritonavir, amiodarone, diltiazem, érythromycine, fluconazole, posaconazole</i>	Surdosage du vémurafénib + cobimétinib => risque d'augmentation des effets indésirables
Inducteurs des CYP P450 <i>Alcool (chronique), tabac, carbamazépine, rifampicine, millepertuis...</i>	Sous dosage du vémurafénib + cobimétinib => risque d'inefficacité du traitement.
Warfarine (Coumadine®)	Surdosage en warfarine
Oestroprogestatifs <i>Leeloo®, Triafemi®, Minidril®, Optidril®, Desobel®, Trinordiol®...</i>	Sous-dosage et inefficacité de la contraception.
Médicaments antiacides <i>Pantoprazole, oméprazole, lansoprazole, cimétidine...</i>	Baisse de la biodisponibilité des inhibiteurs de tyrosine kinases (pH gastrique dépendante).
Médicaments allongeant le QT <i>Métoclopramide, dompéridone, amiodarone, citalopram, escitalopram, azithromycine ...</i>	/ !\ Risque de torsades de pointe

Contact :

Dermatologue :

Médecin traitant :

Pharmacie de référence :

Pharmacovigilance : Tél : 04.76.76.51.45 -- courriel : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Hôpital de jour 11^{ème} D :

- Infirmier coordinateur : 04.76.76.58.97
- Secrétariat : 04.76.76.93.19
- Office infirmier : 04.76.76.95.32

Cette fiche a été réalisée par le CHUGA à destination des professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmières libérales) prenant en charge les patients sous vémurafénib (ZELBORAF®) et cobimétinib (COTELLIC®) afin d'accompagner la prise en charge oncologique dans le parcours de soin du patient.

Dernière mise à jour : août 2020



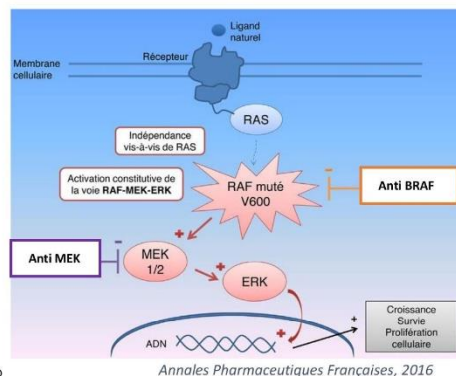
Le patient est actuellement traité par :
Dabrafénib (TAFINLAR®) & Tramétinib (MEKINIST®)

Indications :

- > Traitement du mélanome non résecable ou métastatique OU traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète, chez l'adulte porteur d'une mutation BRAF V600
- > Traitement du cancer bronchique non à petites cellules chez l'adulte porteur de la mutation BRAF V600

Mécanisme :

Le dabrafénib (TAFINLAR®) est un inhibiteur de la kinase BRAF mutée V600 tandis que tramétinib (MEKINIST®) agit en inhibant la kinase MEK (MEK1-MEK2). Ces deux cibles sont présentes dans la cascade de la voie des MAPKinases et leur activation entraîne la survie et la prolifération cellulaire. L'inhibition concomitante de deux cibles de la même voie de signalisation permet une augmentation de l'efficacité clinique.



Délivrance :

Ces deux médicaments sont commercialisés par le laboratoire NOVARTIS®

Ils ne peuvent être prescrits que par un médecin spécialiste en **oncologie**

On retrouve deux présentations pour chacun de ces deux médicaments, disponibles en **pharmacie de ville** :

>> **TAFINLAR® 75mg**, boîte de 120 gélules

CIP : 34009 275 497 3 1
 Prix : 5465,12 €



>> **TAFINLAR® 50mg**, boîte de 120 gélules

CIP : 34009 275 496 7 0
 Prix : 3686,87 €



>> **MEKINIST® 2 mg**, boîte de 30 comprimés

CIP : 34009 279 447 0 3
 Prix : 5368,12 €



>> **MEKINIST® 0.5mg**, boîte de 30 comprimés

CIP : 34009 279 443 5 2
 Prix : 1406,57 €



La prise en charge par la Sécurité sociale s'effectue à hauteur de 100%.

Le traitement par tramétinib (MEKINIST®) doit être **conservé au réfrigérateur** avant ouverture puis à **température ambiante pendant 30 jours** après ouverture.

Schéma d'administration :



Le dabrafénib (TAFINLAR®) s'administre en deux prises distantes d'environ 12h, de 50 à 150 mg par prise (si les doses minimales ne sont pas tolérées, un traitement discontinu peut être envisagé).

Le tramétinib (MEKINIST®) s'administre une fois par jour, à un horaire à peu près fixe d'un jour à l'autre. Pour faciliter l'observance, on recommande de faire coïncider la prise avec celle du dabrafénib. Sa dose varie entre 1 et 2 mg tolérance.

Les deux traitements doivent être pris au moins **1h avant ou 2h après** le repas car le bol alimentaire diminue la biodisponibilité.

Effets indésirables et prise en charge :

Sphère	Effets	Surveillance
	Nausées, vomissements, diarrhées	Traitement symptomatique, surveillance de la gravité.
	Dysfonction ventriculaire gauche	Echo cardiaque (FEVG) à l'initiation puis 1 mois après puis tous les 3 mois pendant la 1 ^{ère} année de traitement
	HTA	Mesure de la PA. Si hypertension : traitement par antihypertenseurs
	Toxicité oculaire (détachement rétinien, occlusion de la veine rétinienne, uvéite...)	Détection de symptômes visuels : vision floue, œil rouge/douloureux, photophobie => consultation en ophtalmologie en urgence
	Arthralgies, myalgies, rhabdomyolyse	/!\Vigilance ++ si prescription concomitante de statine A surveiller : CPK Prise de paracétamol si besoin
	Atteinte hépatique, pancréatite	Dosage des transaminases, PAL, bilirubine et GGT tous les mois

	Pneumopathie inflammatoire (dyspnée, toux sèche, fièvre)	Les 15 premiers jours de traitement surtout, contacter le dermatologue référent si symptômes inhabituels
	Nouvelles tumeurs primitives Atteintes cutanées Phototoxicité	Examen clinique de la peau : éruption, lésion cutanée, rash acnéiforme, syndrome mains pieds... Mesures de prévention : protection solaire anti- UVB et UVA , savon « doux », syndet, hydratation par émoullissants
	Autres effets indésirables possibles	Céphalées, hyperglycémie, hyperphosphatémie, fragilisation des phanères ou des cheveux, alopecie possible

Merci de signaler tout effet indésirable au centre régional de Pharmacovigilance

Signes d'alertes :

	Symptôme	Risque encouru	Conduite à tenir
	Fièvre > 38.5°C (+/- toux, dyspnée inexpliquée)	Hypersensibilité au traitement	Hospitalisation
	Douleurs musculaires	Rhabdomyolyse	
	Altération de la vision	Décollement de la rétine	

Populations particulières :

Ces deux traitements peuvent s'utiliser chez l'insuffisant rénal tant que le DFG > 30ml/min. En dessous de cela, ils sont à utiliser avec précaution du fait du manque de données cliniques.

Attention chez l'insuffisant hépatique modéré à sévère, les deux traitements ont une métabolisation hépatique et une élimination biliaire.

Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et allaitante. De plus, ils nécessitent une contraception obligatoire pendant le traitement et jusqu'à **4 mois** après la dernière prise. Attention cette association peut rendre certains moyens de contraception inefficaces (cf : interactions)

Interactions médicamenteuses :

Médicaments concernés	Conséquence si prise avec la thérapie ciblée
Inhibiteurs du 3A4 <i>Pamplemousse (fruit/jus), clarithromycine, ritonavir, amiodarone, diltiazem, erythromycine, fluconazole, posaconazole</i>	Surdosage du dabrafénib + tramétinib => risque d'augmentation des effets indésirables
Inducteurs des CYP P450 <i>Alcool (chronique), tabac, carbamazépine, rifampicine, millepertuis...</i>	Sous dosage du dabrafénib + tramétinib => risque d'inefficacité du traitement
Warfarine (Coumadine®)	Surdosage en warfarine
Oestroprogestatifs <i>Leeloo®, Triafermi®, Minidril®, Optidril®, Desobel®, Trinordiol®...</i>	Sous-dosage et inefficacité de la contraception
Médicaments antiacides <i>Pantoprazole, oméprazole, lansoprazole, cimétidine...</i>	Baisse de la biodisponibilité des inhibiteurs de tyrosine kinases (pH gastrique dépendante)
Médicament allongeant le QT <i>Métoclopramide, dompéridone, amiodarone, citalopram, escitalopram, azithromycine ...</i>	/ !\ Risque de torsade de pointe avec d'autres médicaments allongeant le QT.

Contact :

Dermatologue :

Médecin traitant :

Pharmacie de référence :

Pharmacovigilance : Tél : 04.76.76.51.45 e-mail : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Hôpital de jour 11^{ème} B :

- Infirmier coordinateur : 04.76.76.58.97
- Secrétariat : 04.76.76.93.19
- Office infirmier : 04.76.76.95.32

Cette fiche a été réalisée par le CHUGA à destination des professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmières libérales) prenant en charge les patients sous dabrafénib (TAFINLAR®) et tramétinib (MEKINIST®) afin d'accompagner la prise en charge oncologique dans le parcours de soin du patient.

Dernière mise à jour : août 2020



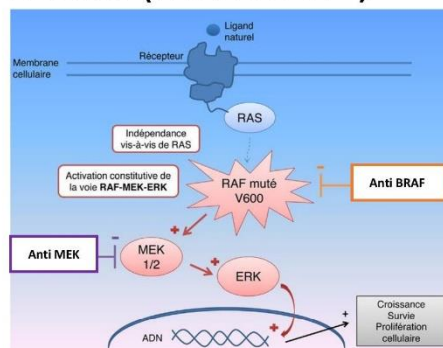
Le patient est actuellement traité par :

Encorafénib (BRAFTOVI®) & Binimétinib (MEKTOVI®)

Indication : traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Mécanisme :

L'encorafénib (BRAFTOVI®) est un inhibiteur de la kinase BRAF mutée V600 tandis que le binimétinib (MEKTOVI®) agit en inhibant la kinase MEK (MEK1-MEK2). Ces deux cibles sont présentes dans la cascade de la voie des MAPKines et leur activation entraîne la survie et la prolifération cellulaire. Leur inhibition concomitante dans la même voie de signalisation permet une augmentation de l'efficacité clinique.



Délivrance :

Ces deux médicaments sont commercialisés par le laboratoire PIERRE FABRE®

Ils ne peuvent être prescrits que par un médecin **spécialiste en oncologie**.

On retrouve trois présentations, disponibles en **pharmacie de ville** :



>> **BRAFTOVI® 75mg**, boîte de 42 gélules
CIP : 34009 301 568 5 8
Prix : 1339,95 €

>> **BRAFTOVI® 50mg**, boîte de 28 gélules
CIP : 34009 301 568 4 1
Prix : 613,24 €



>> **MEKTOVI® 15 mg**, boîte de 84 comprimés *contient du lactose*
CIP : 34009 301 568 7 2
Prix : 2572,67 €

La prise en charge par la Sécurité sociale s'effectue à hauteur de 100%.

Schéma d'administration :

L'encorafénib (BRAFTOVI®) s'administre en une seule fois, indifféremment du repas et toujours au même moment de la journée (déterminé par le patient). Sa dose peut varier entre 200 et 450mg selon la tolérance.

Le binimétinib (MEKTOVI®) s'administre en deux prises distantes d'environ 12h. Sa dose varie entre 30 et 45mg selon la tolérance.

Effets indésirables et prise en charge :

Sphère	Effets	Surveillance
	Nausées, vomissements, diarrhées	Traitement symptomatique, surveillance de la gravité.
	Dysfonction Ventriculaire Gauche, baisse de la FEVG	Echo cardiaque (FEVG) à l'initiation puis 1 mois après puis tous les 3 mois pendant la 1 ^{ère} année de traitement
	HTA	Mesure de la PA. Si hypertension : traitement par antihypertenseurs
	Toxicité oculaire (uvéites, décollement de l'épithélium rétinien...)	Détection de symptômes visuels : vision floue, œil rouge/douloureux, photophobie => consultation en ophtalmologie en urgence
	Accident hémorragique Thrombo-embolie veineuse, TVP	/!\ surtout si prise concomitante d'anticoagulant/antiagrégants plaquettaires
	Arthralgies, myalgies, rhabdomyolyse	/!\Vigilance ++ si prescription concomitante de statine A surveiller : CPK Prise de paracétamol si besoin
	Pneumopathie inflammatoire	Difficultés respiratoires, toux, essoufflement anormal
	Nouvelles tumeurs primitives	Examen clinique de la peau

Merci de signaler tout effet indésirable au centre régional de Pharmacovigilance

Signes d'alertes :

	Symptôme	Risque encouru	Conduite à tenir
	Fièvre > 38.5°C	Hypersensibilité au traitement	Hospitalisation
	Douleurs musculaires	Rhabdomyolyse	
	Altération de la vision	Décollement de la rétine	

Populations particulières :

Ces deux traitements peuvent s'utiliser chez l'insuffisant rénal tant que le DFG > 30ml/min. En dessous de cela, ils sont à utiliser avec précaution du fait du manque de données cliniques.

Chez l'insuffisant hépatique léger, l'encorafénib doit être administré à la dose max de 300mg/j. Les deux traitements sont déconseillés chez l'insuffisant hépatique modéré à sévère.

Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et allaitante. De plus, ils nécessitent une contraception obligatoire pendant le traitement et jusqu'à **1 mois** après la dernière prise. Attention cette association peut rendre certains moyens de contraception inefficaces (cf : interactions)

Interactions médicamenteuses :

Médicaments concernés	Conséquence si prise avec la thérapie ciblée
Inhibiteurs du 3A4 <i>Pamplemousse (jus/fruit), clarithromycine, ritonavir, amiodarone, diltiazem, érythromycine, fluconazole, posaconazole</i>	Surdosage de l'encorafénib + binimétinib => risque d'augmentation des effets indésirables
Inducteurs des CYP P450 <i>Alcool (chronique), tabac, carbamazépine, rifampicine, millepertuis...</i>	Sous dosage de l'encorafénib + binimétinib => risque d'inefficacité du traitement
Oestroprogestatifs <i>Leeloo®, Triafemi®, Minidril®, Optidril®, Desobel®, Trinordiol®...</i>	Sous-dosage et inefficacité de la contraception
Médicaments allongeant le QT <i>Métoclopramide, dompéridone, amiodarone, citalopram, escitalopram, azithromycine ...</i>	/!\ Risque de torsades de pointe

Contact :

Dermatologue :

Médecin traitant :

Pharmacie de référence :

Pharmacovigilance : Tél : 04.76.76.51.45

Fax : 04.76.76.56.55

courriel : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

Hôpital de jour 11^{ème} D :

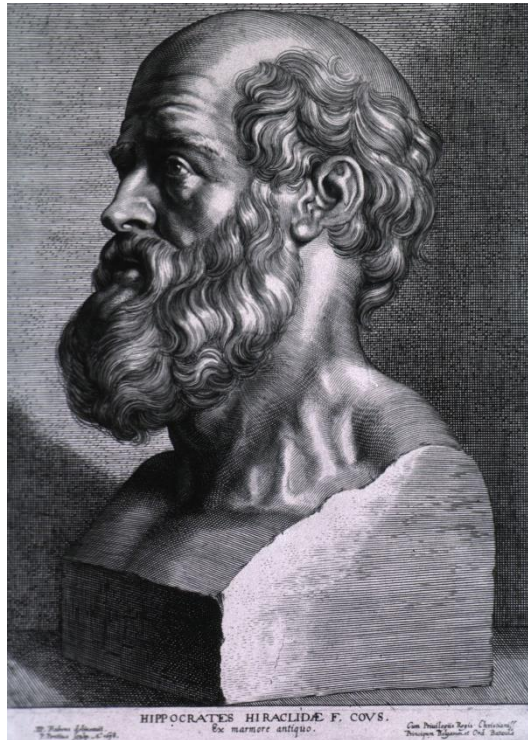
- Infirmier coordinateur : 04.76.76.58.97
- Secrétariat : 04.76.76.93.19
- Office infirmier : 04.76.76.95.32

Cette fiche a été réalisée par le CHUGA à destination des professionnels de santé (médecin généraliste, pharmacien, infirmières libérales) prenant en charge les patients sous encorafénib (BRAFTOVI®) et binimétinib (MEKTOVI®) afin d'accompagner la prise en charge oncologique dans le parcours de soin du patient



Dernière mise à jour : août 2020

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SERMENT DE GALIEN

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Lisa DELORME UFR MÉDECINE FILIÈRE : DERMATOLOGIE	Emilie CAPITAN UFR PHARMACIE FILIÈRE : PHARMACIE
EVALUATION DES BESOINS EN INFORMATION DES PATIENTS SUR LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES DU MELANOME ET ELABORATION DE FICHES D'INFORMATIONS DESTINEES AUX PATIENTS ET AUX PROFESSIONNELS DE SANTE.	
<p>RÉSUMÉ :</p> <p><i>Contexte :</i> depuis 10 ans, l'émergence de nouvelles thérapeutiques dans le traitement du mélanome a permis d'améliorer la survie des patients. Ces traitements ont également contribué à l'apparition de nouvelles problématiques concernant la gestion des effets indésirables jusqu'alors peu connus.</p> <p><i>Objectifs :</i> évaluer les besoins des patients en information pour construire un outil pédagogique adapté sur la gestion des nouveaux traitements du mélanome.</p> <p><i>Méthode :</i> étude descriptive transversale sur la qualité et l'accès à l'information des patients. Un questionnaire a été transmis aux patients traités par immunothérapies ou thérapies ciblées au CHUGA. 83 questionnaires ont été distribués en hôpital de jour de dermatologie au CHUGA du 01/07/20 au 01/08/20. Les résultats ont été analysés par les logiciels Excel® et Stata®.</p> <p><i>Résultats :</i> 76 questionnaires ont été analysés avec un taux de réponse de 92%. 88% des patients étaient favorables à la création des fiches pédagogiques. La principale source d'information sur les effets indésirables des traitements déclarée par les enquêtés étaient les dermatologues du CHUGA (86%). 60% des patients déclaraient connaître les effets indésirables graves mais ce chiffre est à nuancer car 50% des patients sous immunothérapie et 17% sous thérapies ciblées n'avaient aucune réponse correcte au quizz sur les effets indésirables. On notait également une faible place des intervenants extra hospitalier, notamment médecins généralistes (7%) et pharmaciens (9%) dans la prise en charge des effets indésirables.</p> <p><i>Conclusion :</i> nous avons observé un besoin d'information des patients sur les effets indésirables des nouveaux traitements du mélanome. Nous avons créé des fiches d'information à destination des patients et des professionnels extra hospitaliers pour accompagner au mieux le patient dans son parcours de soins.</p>	
<p>MOTS CLÉS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mélanome - Thérapie ciblée - Immunothérapie - Education thérapeutique 	

<p>Lisa DELORME</p> <p>UFR MÉDECINE FILIÈRE : DERMATOLOGIE</p>	<p>Emilie CAPITAN</p> <p>UFR PHARMACIE FILIÈRE : PHARMACIE</p>
<p>ASSESSMENT OF PATIENTS INFORMATION NEEDS ON SYSTEMIC TREATMENTS FOR MELANOMA AND DEVELOPMENT OF INFORMATION SHEETS INTENDED TO PATIENTS AND HEALTH PROFESSIONALS</p>	
<p>ABSTRACT:</p> <p><i>Context:</i> Over the past 10 years, the emergence of new therapies in the treatment of melanoma has made it possible to improve patient’s survival. It has also contributed to the emergence of new challenges concerning the management of adverse events, until then rather unusual.</p> <p><i>Objectives:</i> To assess patient’s information needs with the aim of building an appropriate educational tool on the management of new melanoma treatments.</p> <p><i>Methods:</i> A cross-sectional descriptive study on quality and access to information for the patients. A questionnaire was given to patients treated with immunotherapies or targeted therapies in the Grenoble UH. 83 questionnaires were distributed in the day hospital of dermatology at the Grenoble UH from 01/07/20 to 01/08/20. The results were analysed by Excel® and Stata® software.</p> <p><i>Results:</i> 76 questionnaires were analysed with a response rate of 92%. 88% of patients were favourable towards the creation of the informative sheets. Their main source of information about the adverse events of treatments came from UH dermatologists (86%). 60% of patients have claimed to know about serious adverse events but this result has to be qualified because 50% of patients on immunotherapy and 17% on targeted therapy had no correct answer to the quiz about adverse reactions. There was also a low number of out-of-hospital health professionals, especially general practitioners (7%) and pharmacists (9%), integrated in the management of adverse events path.</p> <p><i>Conclusion:</i> We observed a patient’s information need on the adverse events of recent melanoma treatments. We have created informative sheets for patients and extra-hospital professionals to guide the patient as best as possible in his health care pathway.</p>	
<p>MOTS CLÉS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melanoma - Targeted therapies - Immunotherapies - treatment education 	