



HAL
open science

Valorisation du rôle du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique du mélanome cutané

Steffy Alberca

► **To cite this version:**

Steffy Alberca. Valorisation du rôle du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique du mélanome cutané. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03836793

HAL Id: dumas-03836793

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03836793v1>

Submitted on 2 Nov 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 28 Octobre 2022

Par Mme ALBERCA Steffy Nicole Rafaëlle

Née le 29 Avril 1994 à Romans-sur-Isère

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre
2019

----oOo----

TITRE :

**VALORISATION DU RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE
EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU MÉLANOME CUTANÉ**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ

Membres : Monsieur le Docteur Florian CORREARD

Madame le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO

Monsieur le Docteur Bertrand POURROY

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous êtes pour moi un véritable modèle. Merci pour votre humanisme et professionnalisme.

Monsieur le Docteur Florian Correard,

Je te remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail avec toi. Tu as toujours été là, même quand il a fallu changer de sujet... Je ne te serai jamais assez reconnaissante. J'ai adoré travailler avec toi ; merci de m'avoir laissé faire les choses à ma façon. Merci pour ta disponibilité, ton énergie et ta pédagogie. J'admire ton travail et ton engagement ; tu es sur tous les fronts ! Sache que tu es une réelle source d'inspiration dans mon exercice professionnel.

Monsieur le Docteur Bertrand Pourroy,

Merci pour ces six mois de stage passés ensemble. Nos discussions m'ont énormément appris, tant sur le plan humain que professionnel. Vous resterez à mes yeux un pharmacien engagé et bienveillant. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Madame le Docteur Raphaëlle Fanciullino,

Merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury. Votre professionnalisme en tant que femme m'impressionne. Vous êtes pour moi une source d'inspiration.

Aux pharmaciens que j'ai rencontré pendant mon internat,

Je suis reconnaissante de vous avoir rencontrés. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises. Je prends de chacun de vous pour espérer être une pharmacienne à la hauteur de vos attentes.

A ma famille et mes amis,

A Romain, mon meilleur ami, mon amour, mon tout. Merci d'avoir été si compréhensif pendant ces années d'études. Tu as toujours été là pour moi. Nos plus belles années sont devant nous. J'ai hâte de réaliser tous nos projets. A notre avenir et toutes les belles choses qui nous attendent.

A mes parents. Maman et Steph, merci infiniment. Vous êtes de véritables modèles pour moi. Je ne vous ai pas ménagé au cours de mes études... Vous avez toujours été présents pour moi. Je suis fière d'être votre fille. Vous m'avez inculqué des valeurs qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui, merci. Je n'aurai jamais pu réaliser tout ça sans vous. Merci pour votre soutien inégalable. Je vous dois tout.

A mes Sœurs. Kelly et Laura, pour votre amour et votre soutien. Les moments passés ensemble m'ont permis de tenir le coup. Merci pour tout.

Merci Kelly et Mathieu d'avoir fait de moi une marraine comblée. Tout cet amour est arrivé lors de la rédaction de ce travail et m'a donné la force d'avancer. Merci ma petite **Coline**.

A Mamie et Papi. Vous avez fait de moi la personne que je suis et je ne vous remercierai jamais assez pour ça.

A Fred, Chris, Sandro et Ambre. Merci pour ces moments de bonheur passés ensemble. Vous êtes une famille formidable. Merci pour tout.

A tous les autres membres de ma famille,

Merci infiniment pour votre compréhension et votre bienveillance à mon égard tout au long de mes études.

A Elena, ma meilleure amie. J'ai de la chance de t'avoir dans ma vie. Merci d'être la personne vivante et joyeuse que tu es. Tu as toujours les mots justes pour me rassurer, me motiver, m'encourager, m'aider... Notre amitié est inestimable. Merci pour tout.

A Sindy, Astrid, Amandine, Pauline et Romane. Les années passent, la distance s'impose mais vous êtes toujours présentes dans ma vie. Merci les filles !

A Tiphaine, Margaux et Missita. Je me rappelle de ce premier jour de stage à la Timone qui marque le début d'une véritable amitié. Merci pour ces années d'internat passées ensemble et merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté. On peut maintenant relativiser des épreuves que nous avons traversées ensemble. Après tout, « c'est le jeu » ! Je suis heureuse de vous avoir rencontrées.

A Marie, Cyrielle, Laura, Manon, Gwendoline et Fiona. Ce semestre passé ensemble a marqué notre amitié. Merci de m'avoir soutenue pendant l'internat. Vous êtes des femmes formidables et inspirantes. Nous avons encore plein de beaux moments à passer ensemble.

A tous les cointernes que j'ai pu croiser pendant l'internat. Je suis heureuse de vous avoir rencontrés. La diversité de chacune des personnes que vous êtes n'a fait que m'enrichir. Merci pour tout.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX

OPINIONS EMISES DANS LES THESES.

CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ANNEXES	8
PARTIE I : LE MELANOME CUTANE.....	9
1. EPIDEMIOLOGIE DU MELANOME CUTANE.....	9
1.1. INCIDENCE.....	9
1.2. MORTALITE.....	10
1.3. ÂGE AU DIAGNOSTIC	11
1.4. SURVIE.....	11
1.5. RECIDIVE.....	12
2. LE MELANOME CUTANE	12
2.1. LES DIFFERENTS TYPES DE MELANOMES CUTANES	13
2.2. LES FACTEURS DE RISQUE DES MELANOMES CUTANES	15
3. LE DIAGNOSTIC DU MELANOME CUTANE	17
3.1. LES OUTILS DU DEPISTAGE DU MELANOME CUTANE	17
3.2. LES ACTEURS DU DEPISTAGE DU MELANOME CUTANE.....	19
3.3. LES LIMITES DU DEPISTAGE	20
4. BILAN INITIAL	20
4.1. EXERERE DE LA LESION INITIALE	21
4.2. REPRISE D'EXERERE	21
5. CLASSIFICATION DU MELANOME CUTANE	22
6. BILAN D'EXTENSION POUR LES MELANOMES CUTANES NECESSITANT UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.....	25
6.1. IMAGERIE MEDICALE.....	25
6.2. LE GANGLION SENTINELLE	26
PARTIE II : LES THERAPEUTIQUES DU MELANOME CUTANE	28
1. FACTEURS INTERVENANT DANS LA DECISION THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE.....	28
1.1. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DU MELANOME CUTANE	28
1.2. GENOTYPAGE DE LA TUMEUR.....	29
2. LES TRAITEMENTS DU MELANOME CUTANE.....	30
2.1. L'IMMUNOTHERAPIE	30
2.1.1. L'anti CTLA-4.....	31
2.1.2. Les anti PD-1	32
2.2. THERAPIES CIBLEES.....	32
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE.....	33

4. SUIVI DES PATIENTS.....	35
5. TOXICITE DES MEDICAMENTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME CUTANE.....	37
5.1. CLASSIFICATION DES TOXICITES	37
5.2. TOXICITES DES IMMUNOTHERAPIES.....	38
5.2.1. Incidence et délais d'apparition des toxicités des immunothérapies	38
5.2.2. Les principaux effets indésirables liés à l'immunothérapie.....	39
5.3. TOXICITES DES THERAPIES CIBLEES.....	45
5.3.1. Incidence et délais d'apparition des toxicités des thérapies ciblées.....	45
5.3.2. Les principaux effets indésirables rencontrés sous thérapies ciblées.....	45
5.4. DECISION THERAPEUTIQUE.....	52
5.4.1. Caractéristiques liées à la maladie.....	53
5.4.2. Caractéristiques liées au traitement	53
5.4.3. Caractéristiques liées au patient	56
PARTIE III : PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE MELANOME CUTANE	57
1. L'ORGANISATION DES SOINS.....	57
1.1. LES MAISONS DE SANTE.....	59
1.2. LES DISPOSITIFS D'APPUI A LA COORDINATION.....	59
1.3. LES COMMUNAUTES PROFESSIONNELLES TERRITORIALES DE SANTE	60
1.4. LA CREATION DE NOUVEAUX METIERS	60
1.5. LES HOPITAUX DE JOUR	61
1.6. LES HOSPITALISATIONS A DOMICILE.....	61
2. LE NUMERIQUE EN SANTE.....	62
2.1. LE DOSSIER COMMUNICANT EN CANCEROLOGIE.....	63
2.2. LE E-PARCOURS	63
2.3. MON ESPACE SANTE	63
2.4. MMSANTE	64
2.5. HOP'EN	65
3. LA COMPLEXITE DU PATIENT ATTEINT DE MELANOME CUTANE.....	66
3.1. PARTICULARITES DES SOINS	66
3.2. COUTS DE LA PRISE EN CHARGE.....	70
3.3. L'OBSERVANCE ET L'ADHESION THERAPEUTIQUE	72
4. LE ROLE DU PHARMACIEN.....	73
4.1. LES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES.....	74
4.2. TRAÇABILITE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES.....	80
4.3. FINANCEMENT DE L'ACTIVITE DE PHARMACIE CLINIQUE EN ONCOLOGIE	80
4.3.1. Article 51	81
4.3.2. Instruction de gradation ambulatoire	83
PARTIE IV : VALORISATION DU RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE	87
1. MATERIEL ET METHODE	87
1.1. DESIGN DE L'ETUDE	87
1.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	88
2. DONNEES RECUEILLIES	89
2.1. DONNEES LIEES A LA FACTURATION.....	89
2.2. DONNEES LIEES AUX CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES	89

3. RESULTATS DE L'ETUDE	90
3.1. RESULTATS SUR LES FACTURATIONS DES SEANCES D'HDJ.....	90
3.2. RESULTATS SUR LES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES	95
3.2.1. <i>Caractéristiques de la population</i>	95
3.2.2. <i>Données issues des consultations pharmaceutiques</i>	96
4. DISCUSSION	105
CONCLUSION	109
ANNEXES	110
BIBLIOGRAPHIE	125

LISTE DES ABREVIATIONS

18-FDG : 18-Fluoro-Deoxy-Glucose
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APA : Activité Physique Adaptée
AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ARS : Agence Régionale de Santé
BRAF : B-Raf kinase proto oncogène
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CECOS : Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humain
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CP : Consultation Pharmaceutique
CPTS : Communauté Professionnelle Territoriale de Santé
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
D+T : Association Dabrafénib et Tramétinib
DAC : Dispositif d'Appui à la Coordination
DCC : Dossier Communicant en Cancérologie
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DMP : Dossier Médical Partagé
E+B : Association Encorafénib et Binimétinib
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
ECG : ElectroCardioGramme
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI : Effet Indésirable
EILI : Effet Indésirable Lié à l'Immunothérapie
FAD : Food and Drug Administration
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GS : Ganglion Sentinelle
HAD : Hospitalisation A Domicile
HDJ : Hôpital De Jour
IDEC : Infirmier Diplômé d'Etat de Coordination
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCa : Institut National du Cancer

IP : Intervention Pharmaceutique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IT : Immunothérapie
LDH : Lactate DesHydrogénase
MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
MC : Mélanome Cutané
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MEK : Mitogene-activated Extracellular signal regulated Kinase
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD-1 : Programmed cell Death 1
PPS : Plan Personnalisé de Soins
PTA : Plateforme Territoriale d'Appui
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SOS : Soins Oncologiques de Support
TC : Thérapie Ciblée
TDM : TomoDensitoMétrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TNM : Tumor-Nodes-Metastasis
TO : Thérapie Orale
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
UV : UltraViolet
V+C : Association Vémurafénib et Cobimétinib

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : TAUX DE SURVIE RELATIVE A 5 ANS EN FONCTION DU STADE	11
FIGURE 2 : MELANOME SUPERFICIEL EXTENSIF	13
FIGURE 3 : MELANOME DE DUBREUILH	13
FIGURE 4 : MELANOME ACROLENTIGINEUX.....	14
FIGURE 5 : MELANOME NODULAIRE.....	14
FIGURE 6 : LA REGLE ABCDE.....	18
FIGURE 7 : MECANISME D’ACTION DE L’IPILIMUMAB ET DES ANTI PD-1	31
FIGURE 8 : CINETIQUES DES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX IMMUNOTHERAPIES	39
FIGURE 9 : FREQUENCES DES EFFETS INDESIRABLES DE L’ESSAI DREAMSEQ.....	55
FIGURE 10 : PROFESSIONNELS DE SANTE CONSULTES DANS LE CADRE DES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT.....	69
FIGURE 11 : LES PROCESSUS DE PHARMACIE CLINIQUE	75
FIGURE 12 : METABOLISATION HEPATIQUE DES ANTI-BRAF/ANTI-MEK PAR LES CYTOCHROMES P450	78
FIGURE 13 : NOMBRE D’EXPERIMENTATIONS AUTORISEES PAR SECTEUR DE DEPLOIEMENT	81
FIGURE 14 : MODELE DE FACTURATION DES GHS POUR LES PRISES EN CHARGE HOSPITALIERES SANS NUITEE	84
FIGURE 15 : MODELE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AU SEIN DU SERVICE D’ONCO- DERMATOLOGIE DE L’HOPITAL DE LA TIMONE	86
FIGURE 16 : NOMBRE DE SEANCES SELON LE NOMBRE D’INTERVENTIONS REALISEES.....	90
FIGURE 17 : CONTRIBUTION DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES DANS LA FACTURATION DES SEANCES D’HDJ.....	93
FIGURE 18 : REPARTITION DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES LORS DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES D’INITIATION.....	97
FIGURE 19 : MEDICAMENTS AYANT FAIT L’OBJET D’UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE	98
FIGURE 20 : PROBLEMES MEDICAMENTEUX IDENTIFIES LORS DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES	99
FIGURE 21 : INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES SUR LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX	100
FIGURE 22 : ALIMENTS AYANT FAIT L’OBJET D’UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE.....	101
FIGURE 23 : INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES SUR L’ALIMENTATION.....	102

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : NOMBRE DE CAS ET DECES PAR CLASSES D'AGE EN FRANCE EN 2018	9
TABLEAU 2 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR CLASSES D'AGE EN FRANCE EN 2018	10
TABLEAU 3 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE EN FRANCE SELON L'ANNEE (STANDARDISES MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNEES)	10
TABLEAU 4 : RISQUE DE RECIDIVE SELON LES STADES DU MELANOME CUTANE	12
TABLEAU 5 : MARGES RECOMMANDEES EN FONCTION DE L'EPAISSEUR DU MELANOME CUTANE	21
TABLEAU 6 : CLASSIFICATION T DE L'AJCC 8E EDITION	22
TABLEAU 7 : CLASSIFICATION N DE L'AJCC 8E EDITION	23
TABLEAU 8 : CLASSIFICATION M DE L'AJCC 8E EDITION	23
TABLEAU 9 : CLASSIFICATION TNM DE L'UICC ET DE L'AJCC (8EME EDITION)	24
TABLEAU 10 : FREQUENCE DES MUTATIONS GENETIQUES SELON LE TYPE DE MELANOME	29
TABLEAU 11 : MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX	37
TABLEAU 12 : FREQUENCES DE EFFETS INDESIRABLES CUTANES LIES AUX IMMUNOTHERAPIES	40
TABLEAU 13 : DESCRIPTION DES GRADES DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES LIES AUX IMMUNOTHERAPIES	40
TABLEAU 14 : FREQUENCES D'APPARITION DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES LIES AUX THERAPIES CIBLEES	46
TABLEAU 15 : FREQUENCES D'APPARITION DES EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES LIES AUX THERAPIES CIBLEES	49
TABLEAU 16 : ESTIMATIONS DES ODDS RATIO D'EVENEMENTS INDESIRABLES DE GRADES 3/4 CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOME DE STADES II A IV	53
TABLEAU 17 : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES ANTICANCEREUX ORAUX	54
TABLEAU 18 : DESCRIPTION DU SCORE ECOG	56
TABLEAU 19 : MONTANTS DES SOINS D'HOSPITALISATIONS REMBOURSES PAR L'ASSURANCE MALADIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN « AUTRE CANCER »	71
TABLEAU 20 : MONTANTS DES SOINS DE VILLE REMBOURSES PAR L'ASSURANCE MALADIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN « AUTRE CANCER »	72
TABLEAU 21 : EFFETS DE CERTAINES PLANTES SUR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES IMPLIQUES DANS LA METABOLISATION DES ANTI-BRAF ET ANTI-MEK	79
TABLEAU 22 : ESTIMATION DE LA REMUNERATION NECESSAIRE AU PROJET	83
TABLEAU 23 : NOMBRE DE SEANCES REALISEES SELON LE NOMBRE D'INTERVENTIONS	90
TABLEAU 24 : DETAIL DES INTERVENTIONS REALISEES SUR L'ENSEMBLE DES SEANCES D'HDJ	91
TABLEAU 25 : CHIFFRES D'AFFAIRES CORRESPONDANT AUX SEANCES FACTUREES EN FONCTION DU NOMBRE D'INTERVENTIONS REALISEES	92
TABLEAU 26 : CHIFFRE D'AFFAIRES DE LA PHARMACIE EN FONCTION DU NOMBRE D'INTERVENTIONS REALISEES LORS DES SEANCES D'HDJ	93
TABLEAU 27 : SEANCES D'HDJ NON FACTUREES	94
TABLEAU 28 : CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	96
TABLEAU 29 : NOMBRE D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES ET NOMBRE DE PATIENTS CONCERNES	97
TABLEAU 30 : EFFETS DES ALIMENTS SUR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES IMPLIQUES DANS LA METABOLISATION DES ANTI-BRAF ET ANTI-MEK	102
TABLEAU 31 : MEDECINES ALTERNATIVES ET COMPLEMENTAIRES CONSOMMEES PAR LES PATIENTS DE L'ETUDE	103
TABLEAU 32 : QUESTIONS POSEES PAR LES PATIENTS LORS DES CONSULTATIONS PHARMACEUTIQUES	104

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : DOCUMENT D'AIDE A LA DETECTION PRECOCE DES CANCERS DE LA PEAU A DESTINATION DES MEDECINS GENERALISTES.....	110
ANNEXE 2 : EXEMPLE D'UNE GRILLE DE REPERAGE DES BESOINS EN SOINS DE SUPPORT.....	112
ANNEXE 3 : MODELE DE GUIDE D'ENTRETIEN EN CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIALE.....	117
ANNEXE 4 : MODELE DE GUIDE D'ENTRETIEN EN CONSULTATION PHARMACEUTIQUE DE SUIVI.....	119
ANNEXE 5 : COMORBIDITES DES PATIENTS DE L'ETUDE	121
ANNEXE 6 : MEDICAMENTS HABITUELS DES PATIENTS DE L'ETUDE.....	122

PARTIE I : LE MELANOME CUTANE

1. Epidémiologie du mélanome cutané

1.1. Incidence

Les cancers cutanés (carcinomes basocellulaires, carcinomes épidermoïdes et mélanomes) sont les cancers les plus fréquents avec 80 000 nouveaux cas par an en France (1). Les Mélanomes Cutanés (MC) représentent 4% des cancers et 10% des cancers de la peau (1,2). En France en 2018, le MC tient la place du 8^e cancer le plus fréquent (3). C'est le 2^e cancer, après le cancer du poumon, dont le taux d'incidence a le plus augmenté entre 2010 et 2018 (+3,4%) (2). Du fait de son haut potentiel métastatique, le MC représente le cancer cutané le plus dangereux (1).

En France en 2018, 15 500 nouveaux cas de MC ont été déclarés (**Tableau 1**) (1,2,4). La répartition hommes/femmes est équivalente avec 7 600 cas chez les femmes et 7 900 cas chez les hommes (**Tableau 1**) (1,2,4). Une plus forte augmentation est constatée chez les hommes (+3,4% par an (2010 – 2018)) que chez les femmes (+2,4% par an (2010 – 2018)) (2). En 2017, la prévalence du MC était estimée à 183 571 (2).

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	4	13	37	83	157	276	395	510	569	641	824	1 189	1 136	790	626	417	177	42
Femme	10	26	74	176	318	468	565	667	674	657	706	844	741	539	492	390	210	70
MORTALITÉ																		
Homme	0	1	3	7	13	22	32	44	57	75	100	138	142	134	153	135	64	15
Femme	0	1	2	5	11	20	29	38	44	50	61	84	85	78	101	118	83	30

Tableau 1 : Nombre de cas et décès par classes d'âge en France en 2018 (4)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	0,1	0,6	2,0	4,4	8,2	13,7	19,5	23,3	26,5	31,6	43,6	65,1	82,1	85,0	85,1	91,4	100,7	109,1
Femme	0,2	1,3	4,1	9,2	15,8	22,4	27,5	30,0	30,4	30,6	34,1	41,4	46,4	46,2	45,0	45,8	47,3	49,1
MORTALITÉ																		
Homme	0,0	0,0	0,2	0,4	0,7	1,1	1,6	2,0	2,7	3,7	5,3	7,6	10,3	14,4	20,8	29,6	36,4	39,0
Femme	0,0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,0	1,4	1,7	2,0	2,3	2,9	4,1	5,3	6,7	9,2	13,9	18,7	21,1

Tableau 2 : Taux d'incidence et de mortalité par classes d'âge en France en 2018 (4)

1.2. Mortalité

Bien que les MC soient des cancers de bon pronostic quand le dépistage est précoce, le taux de mortalité a significativement augmenté en 40 ans (1). Il passe de 0,9 à 1,7 chez les hommes et de 0,8 à 1,0 chez les femmes (**Tableau 3**) (4,5).

1 135 hommes et 840 femmes sont décédés du MC en 2018 (6).

Le taux de mortalité en excès, qui est estimé par rapport au taux attendu de mortalité dans la population générale, atteint un pic à 18 mois de suivi notamment chez les patients de plus de 60 ans pour ensuite devenir quasiment nul 5 ans après le diagnostic (6).

Le nombre le plus élevé de décès survient entre 70 à 74 ans chez les hommes et 85 à 89 ans chez les femmes (**Tableau 1**) (4).

		1980	1990	1995	2000	2005	2010	2012	2015	2018
Incidence	Hommes	2.5	4.8	6.2	7.3	9.1	10.9	10.8	12.8	14.2
	Femmes	4.0	6.7	7.9	9.0	10.4	11.7	11.0	13.2	14.2
Mortalité	Hommes	0.9	1.3	1.5	1.6	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
	Femmes	0.8	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0

Tableau 3 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) (4,5)

1.3. Âge au diagnostic

Le MC est un cancer qui touche toutes les tranches d'âge (**Tableau 1** et **Tableau 2**) (4,7). C'est le cancer le plus fréquent chez l'adulte jeune (25 à 50 ans) (8). L'âge médian au diagnostic est de 66 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes (2).

Le taux d'incidence et de mortalité augmente avec l'âge (**Tableau 2**) (4). Les patients âgés de 65 à 69 ans présentent l'incidence la plus élevée (**Tableau 1**) (4).

1.4. Survie

Le taux de survie relative à 5 ans dépend du stade du MC (**Figure 1**). D'après le programme américain Surveillance, Epidemiology, and End Results, le taux de survie relative à 5 ans pour les MC localisés est de 98% (1). Il passe à 62% pour les MC présentant une extension locorégionale et à 15% pour les MC métastasés (1).

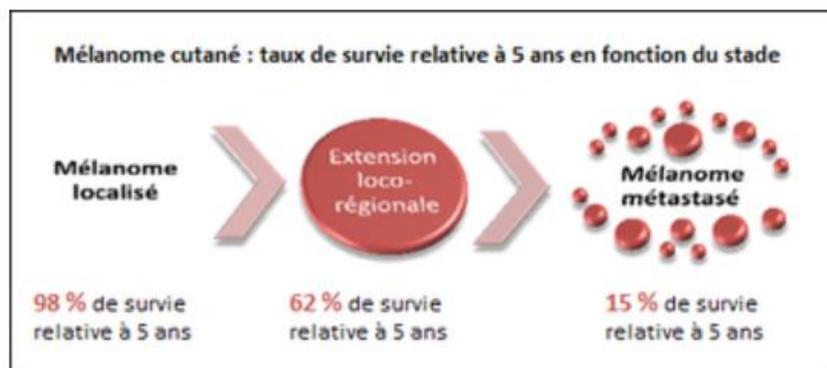


Figure 1 : Taux de survie relative à 5 ans en fonction du stade (1)

Le taux de survie est inversement proportionnel à l'âge lors du diagnostic. En effet, les patients de 60 ans ont une survie nette à 5 ans de 94% alors qu'elle passe à 87% chez les patients de 80 ans (6).

De la même façon, la survie à 20 ans est de 86% chez les patients de 30 ans et de 79% chez les patients de 70 ans (6).

1.5. Récidive

Tout comme le taux de survie, le risque de récurrence varie selon le stade de la maladie.

Plusieurs études (EINWATCHER-THOMPSON 2008, FRANCKEN 2008, HENGGE 2007, LEITER 2012), ont établi des pourcentages de risque de récurrence selon les stades du MC (9) (**Tableau 4**).

Stade du MC	Risque de récurrence (%)
IA	1 – 1,7%
IB	18%
IIA – IIB	22 – 40%
IIC – IIIA	35 – 45 %
IIIB – IIIC	42 – 51 %

Tableau 4 : Risque de récurrence selon les stades du mélanome cutané (9)

2. Le mélanome cutané

Le MC est un cancer de la peau impliquant les mélanocytes. Ces derniers sont des cellules cutanées présentes dans le derme et l'épiderme. Lors du développement d'un MC, les mélanocytes se multiplient de façon anarchique et forment une lésion tumorale.

80% des MC surviennent sur peau saine (3,10). 20% d'entre eux proviennent d'une modification d'un nævus préexistant (3,10). Environ 10% sont des formes familiales (1).

Le MC se développe, dans un premier temps, horizontalement en surface (MC « in situ ») puis il s'étend verticalement en profondeur dans les différentes couches du derme et de l'épiderme (MC « invasif ») (8). Bien que n'étant pas le cancer de la peau le plus fréquent, le MC est un cancer grave du fait de sa capacité à métastaser (3). En effet, les cellules cancéreuses peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques à proximité de la lésion initiale et, par le biais du système lymphatique, envahir des organes à distance tels que les poumons et le foie (8).

2.1. Les différents types de mélanomes cutanés

Quatre formes de MC sont décrites : le mélanome superficiel extensif, le mélanome de Dubreuilh, le mélanome acrolentigineux et le mélanome nodulaire (11) .

- Le mélanome superficiel extensif (superficial spreading melanoma) est le MC le plus fréquent (70 à 80% des MC) (3). La lésion est de couleur inhomogène (noire, marron, rouge) et présente un contour irrégulier polycyclique (**Figure 2**) (3). Lors de la phase de croissance horizontale, le mélanome qualifié de « in situ » n'est pas palpable. Il le devient lors d'une phase de croissance verticale durant laquelle les cellules malignes atteignent la jonction dermo-épidermique (3). L'évolution se fait en plusieurs mois voire quelques années.



Figure 2 : Mélanome superficiel extensif (12)

- Le mélanome de Dubreuilh (5 à 10% des MC) se présente sous la forme d'une tache pigmentée inhomogène (marron, noire) (**Figure 3**) (3). La lésion apparait principalement sur les zones exposées aux rayonnements UltraViolets (UV) (3). La forme invasive est également appelée lentigo malignant melanoma (3). Le lentigo maligna désigne le MC « in situ » (3).



Figure 3 : Mélanome de Dubreuilh (12)

- Le mélanome acrolentigineux (acral lentiginous melanoma) (5% des MC) apparaît sous forme de tache irrégulière de couleur brune/noire (3) (**Figure 4**). Il se situe au niveau des zones non exposées aux rayonnements UV comme les paumes des mains, les plantes des pieds et les ongles (3).



Figure 4 : Mélanome acrolentigineux (12)

- Le mélanome nodulaire est un nodule ferme et arrondi (3) (**Figure 5**). Il peut saigner, suinter, s'ulcérer ou former une croûte (3). Il évolue en quelques semaines à quelques mois. Il s'agit généralement d'un MC diagnostiqué tardivement avec un indice de Breslow déjà élevé (3). Il représente 4 à 18% des MC (3).



Figure 5 : Mélanome nodulaire (12)

2.2. Les facteurs de risque des mélanomes cutanés

Le MC est un cancer multifactoriel résultant de l'interaction de divers facteurs (13). Le principal facteur de risque est modifiable. Il s'agit de l'exposition aux rayons UV.

D'autres facteurs de risque sont non modifiables :

- Les antécédents personnels de MC ;
- Les antécédents familiaux de MC ;
- Le phototype ;
- Le nombre et type de nævi ;
- L'immunodépression (2,8).

Les rayons ultraviolets

L'exposition aux rayonnements UV, qu'ils soient naturels ou artificiels, est le principal facteur de risque du MC (2,8). En effet, 10 000 MC étaient liés à l'exposition aux rayonnements UV en France en 2015 dont 380 causés par des UV artificiels (cabines de bronzage) (14).

En 2009, le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé les rayons UV artificiels et naturels comme cancérigènes pour l'homme (15). 70% des MC sont liés à l'exposition solaire (15). 3% de l'ensemble des cancers liés aux rayonnements UV peuvent être évités (2).

Le risque de développer un MC lié aux UV est d'autant plus important que l'exposition solaire a été fréquente, intense et prolongée notamment durant l'enfance et l'adolescence ou en cas de profession en milieu extérieur et lors de séjours prolongés dans un pays très ensoleillé chez les adultes (2,8). Le risque augmente en moyenne de 15% chez les personnes ayant été exposées au moins une fois aux UV artificiels et de 75% si la première exposition a eu lieu avant 35 ans (15).

L'un des objectifs du plan cancer 2021 – 2030 est de réduire l'exposition aux rayons UV (14). Cela doit passer par des réglementations qui limitent et encadrent l'exposition. C'est le cas par exemple en Australie avec l'obligation de zones d'ombre dans les espaces publics, l'interdiction des cabines UV, le développement d'applications mobiles à destination de l'ensemble de la population et la labellisation de vêtements anti-UV par la Cancer Society (14).

Les antécédents personnels et familiaux de mélanome cutané

Lorsqu'une personne a déjà eu un MC, le risque d'en développer un second est élevé (2,8).

Les prédispositions familiales sont également à prendre en compte (2). En effet, 10% des MC sont des formes familiales (1). Un individu dont le père, la mère ou le frère/sœur a eu un MC a plus de risque d'en développer un que la population générale (8). Dans les MC familiaux, les mutations de novo sont rares (13).

Plusieurs gènes de prédisposition au MC ont été identifiés.

- Les gènes CDKN2A, CDK4 et BAP1 sont des gènes prédisposant à un risque élevé de développer un MC (13). Le taux de mutations des gènes CDKN2A et CDK4 parmi les MC génétiques et sporadiques est de 2% (13). Les mutations concernent plus souvent le gène CDKN2A que le gène CDK4 (13).

En France, 32% des familles avec au moins trois cas de MC semblent exprimer une mutation du gène CDKN2A et 13% des familles avec au moins deux cas (13). En Europe, dans les familles avec plusieurs cas de MC, un individu porteur d'une mutation du gène CDK2NA a 58% de risque de développer un MC avant 80 ans (13).

- Les gènes MC1R et MITF sont considérés comme des gènes à risque intermédiaire (13).

Les mutations du gène MC1R modifient le contrôle de la synthèse de la phaeomélanine (peu photoprotectrice et pouvant jouer un rôle mutagène endogène) et de l'eumélanine (photoprotectrice) (13). Cela engendre des MC chez des personnes dont le phototype n'est pas un facteur de risque tel que les personnes ayant la peau foncée et/ou les cheveux bruns (13). Le risque est d'autant plus élevé chez ces personnes qui peuvent avoir une attitude plus risquée et moins préventive face aux rayonnements UV.

De plus, les mutations du gène MC1R augmentent la pénétrance des mutations du gène CDKN2A (13).

Les mutations du gène MITF augmentent par 5 le risque de développer un MC (13). Là encore, les personnes de peau foncée et ayant les cheveux bruns peuvent être atteintes (13).

Le phototype

Le phototype influe sur le risque d'apparition de MC (2). Le type de peau est classé selon la couleur de la peau, des cheveux et leur sensibilité aux rayonnements UV (phototype I à VI) (8). Parmi les six phototypes, les phototypes I et II (peau sensible, blanche ou claire, avec des taches de rousseur et cheveux clairs) sont les plus à risque de développer un MC (8).

Les caractéristiques des nævi

Les caractéristiques des grains de beauté sont également des facteurs de risque. C'est notamment le cas chez les personnes présentant ≥ 50 grains de beauté de plus de 2 mm, un nævus congénital géant de plus de 20 cm, ou au moins 2 nævi atypiques (inhomogènes, irréguliers, bombés...) (2,8).

3. Le diagnostic du mélanome cutané

Le MC nécessite un diagnostic précoce car le pronostic en dépend (2,16).

Le dépistage d'un MC se fait le plus souvent suite à l'apparition d'une lésion suspecte. Cette dernière peut apparaître sur une peau saine (70 à 80% des MC (3)) ou suite à la modification d'un nævus jusqu'alors stable (11). Le diagnostic repose sur l'examen clinique complet du corps entier, des phanères et des aires ganglionnaires, dans l'objectif de détecter toute anomalie (3,9).

Différents outils de dépistage existent.

3.1. Les outils du dépistage du mélanome cutané

L'interrogatoire

Un entretien avec le patient permet d'estimer son niveau de risque de développer un MC (17). En effet, les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités sont évoqués à travers sept questions (7,16,17). Un patient est considéré à risque de développer un cancer de la peau s'il répond oui à l'une des questions suivantes :

- *Avez-vous des antécédents personnels ou familiaux de cancers de la peau ?*
- *Bronzez-vous facilement ? Prenez-vous facilement des coups de soleil ?*
- *Avez-vous eu des coups de soleil avec brûlures au second degré pendant l'enfance ou l'adolescence ?*
- *Avez-vous beaucoup de nævi (≥ 40) ou des nævi irréguliers de plus de 5 mm?*
- *Etes-vous régulièrement exposés aux UV artificiels ?*
- *Etes-vous immunodéprimé (immunosuppresseurs, VIH-Sida, ...) ?*
- *Etes-vous ou avez-vous été exposé aux UV, arsenic, hydrocarbures aromatiques polycycliques ou rayonnements ionisants pendant votre vie professionnelle ? Cas des personnes travaillant à l'extérieur,*

exerçant la soudure des métaux, la sidérurgie, la radiologie médicale et industrielle ou l'utilisation de pesticides arsenicaux.

L'interrogatoire est ensuite complété par un examen clinique.

La règle ABCDE

La règle ABCDE est une méthode analytique visuelle basée sur cinq critères permettant de caractériser la lésion (**Figure 6**). Elle prend en compte l'Asymétrie et elle définit les Bordures (irrégulières, encochées, polycyclique), la Couleur (inhomogène), le Diamètre (> 6 mm) et l'Evolution de la lésion (3,18). Ce dernier élément est le plus important (16).

Cet outil a une sensibilité entre 0,57 et 0,90 et une spécificité entre 0,59 et 1 (18). Cependant, si un ou plusieurs critères sont présents, cela ne suffit pas à poser le diagnostic de MC (17). Des examens complémentaires doivent confirmer le diagnostic.

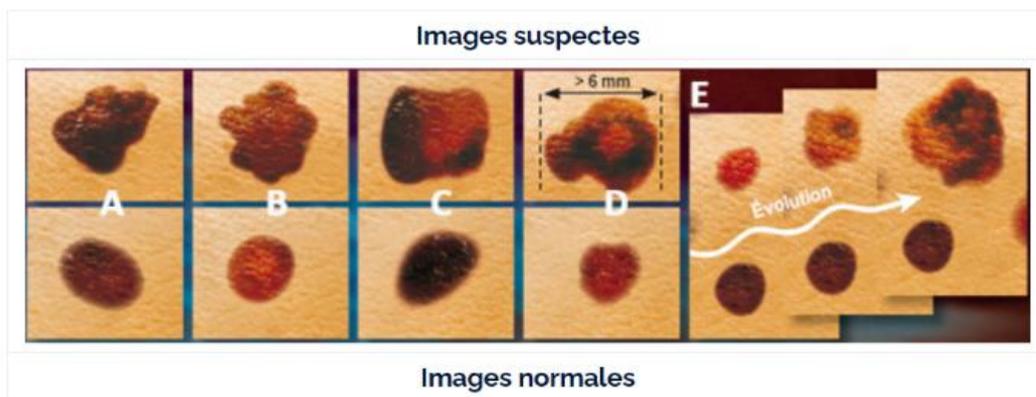


Figure 6 : La règle ABCDE (7)

La liste des sept points du groupe de Glasgow

Cette liste renseigne sur l'évolution de la lésion et comporte des critères majeurs et des critères mineurs. Les critères majeurs concernent le changement de taille, de forme, de couleur si la lésion est préexistante et la croissance en cas de nouvelle lésion (18).

Les critères mineurs portent sur le diamètre de la lésion (≥ 7 mm), l'inflammation, la présence d'ulcération ou de saignement, et des variations de sensibilité de la lésion (18).

Cet outil présente une sensibilité entre 0,95 et 1 et une spécificité entre 0,28 et 0,75 (18). Comme la règle ABCDE, ces valeurs dépendent de l'expérience du professionnel de santé (18).

La méthode cognitive visuelle

Dénoté « signe du vilain petit canard », cet outil est basé sur une reconnaissance globale (18). En analysant l'aspect de l'ensemble des nævi, l'identification de l'un d'eux présentant des caractéristiques différentes des autres abouti à la détection d'une lésion suspecte.

La dermoscopie

Le dermatoscope est un appareil non invasif qui permet l'analyse des couches profondes de la peau grâce à un grossissement. Cette technique permet de différencier une lésion pigmentée mélanocytaire d'une lésion pigmentée non mélanocytaire (18). Elle a une sensibilité entre 0,83 et 0,95 et une spécificité entre 0,70 et 0,83 (18). L'utilisation de cet outil nécessite que les professionnels de santé soient préalablement formés (18).

Les outils de dépistage du MC tendent à évoluer. L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) a par exemple acquis récemment un système d'imagerie trois dimensions, le scanner VECTRA 3D, qui permet d'identifier les lésions cutanées (19).

3.2. Les acteurs du dépistage du mélanome cutané

Chaque individu est acteur du dépistage du MC grâce à la pratique de l'auto surveillance.

De plus, une consultation annuelle chez le dermatologue est recommandée afin de faire un bilan complet et déceler une éventuelle lésion suspecte.

D'une façon plus globale, les médecins traitants sont les professionnels de santé de première ligne pour l'ensemble de la population. Ils sont donc des acteurs essentiels dans le dépistage des MC (7). C'est également le cas des infirmiers, masseurs kinésithérapeutes et pédicure-podologues du fait de leur activité qui leur permet d'avoir accès à la peau des patients (17). Le pharmacien d'officine a également un rôle à jouer notamment dans la photoprotection à travers des conseils sur les produits de protection solaire par exemple.

Les professionnels de santé doivent assurer la transmission d'informations aux patients tant sur l'intérêt d'une surveillance que sur l'autoexamen cutané ou les dangers liés à l'exposition solaire (7). Afin de les accompagner dans ces démarches, l'Institut National du Cancer (INCa) a publié en 2016 des fiches d'informations faisant le point sur les personnes à risque, les éléments permettant de suspecter un MC et les conseils de prévention (**Annexe 1**) (7).

La coordination de l'ensemble des professionnels de santé est primordiale pour encourager et faciliter le diagnostic précoce des MC.

3.3. Les limites du dépistage

Le dépistage des MC nécessite avant tout un examen clinique complet de la peau sur l'ensemble du corps. Le déshabillage peut représenter un frein pour les patients. A cela s'ajoute la peur du résultat ou même un certain déni du fait du caractère indolore des potentielles lésions.

De plus, pour que l'examen clinique soit optimal, les professionnels de santé autres que les dermatologues doivent être formés au dépistage des MC. C'est dans cette optique que le plan cancer 2019 – 2030 tend à diffuser des messages d'informations aux différents acteurs.

La répartition et le nombre de dermatologues sur le territoire français ne facilite pas le dépistage précoce des MC. De plus, les dépassements d'honoraires peuvent freiner les prises de rendez-vous (7).

4. Bilan initial

Après l'identification d'une lésion suspecte, un bilan initial permet de confirmer le diagnostic. L'objectif est de définir le stade du MC afin d'orienter le patient vers un traitement approprié (9).

Dans un premier temps, le bilan initial consiste à retirer la totalité de la lésion primitive. Cette exérèse permet une étude anatomopathologique du MC afin de déterminer son stade.

Si nécessaire, une reprise chirurgicale est réalisée afin d'éviter la dissémination des cellules cancéreuses.

4.1. Exérèse de la lésion initiale

L'exérèse de la lésion initiale est le seul diagnostic de certitude du MC. Elle consiste à retirer la lésion en totalité. L'intervention se fait sous anesthésie locale, le plus souvent au cabinet du dermatologue (20).

Une analyse anatomopathologique de la lésion est ensuite réalisée.

Lors de cette dernière, les caractéristiques de la lésion sont identifiées. L'indice de Breslow, la présence d'ulcération et le nombre de mitoses au mm² sont définis à partir de la première exérèse et vont permettre de définir le stade du MC (20).

4.2. Reprise d'exérèse

Selon l'indice de Breslow déterminé lors de l'analyse anatomopathologique de la lésion initiale, une seconde intervention peut être nécessaire. Cette reprise d'exérèse permet d'assurer une élimination totale des cellules cancéreuses. Elle limite leur dissémination et donc le risque de développer des métastases et de faire une récurrence (20).

Pour se faire, des marges d'exérèse, définies selon l'indice de Breslow, vont conditionner la reprise chirurgicale de la lésion. Les marges recommandées en fonction de l'épaisseur du MC sont présentées dans le **Tableau 5** (3,9).

Épaisseur du mélanome	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome in situ	0,5 cm
0,1 à 1 mm	1 cm
1,1 à 2 mm	1 à 2 cm
> 2mm	2 cm

Tableau 5 : Marges recommandées en fonction de l'épaisseur du mélanome cutané (3,9)

Du fait du manque de données sur la profondeur de l'exérèse, les recommandations préconisent de réaliser l'exérèse jusqu'au fascia (9).

Le mélanome de Dubreuilh est un cas particulier pour lequel il est recommandé d'effectuer une marge de 1 cm ou moins si cette dernière ne peut pas être réalisée (9).

5. Classification du mélanome cutané

La classification Tumor/Node/Metastasis (TNM) permet la stadification des MC. Publiée pour la première fois en 1968, elle a été développée par le docteur Denoix entre 1943 et 1952 (21). L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) intègre la classification TNM dans son premier manuel de classification TNM des tumeurs malignes (22). Puis, les années 70 marquent l'accord entre l'UICC et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) pour intégrer cette classification comme un système unique et international (22).

La classification utilisée aujourd'hui est la 8^e édition TNM qui est d'usage depuis 2017 (22).

La classification **T**, répartie en sept classes, prend en compte l'épaisseur de la lésion (en mm) (indice de Breslow) et l'ulcération de la lésion (23) (**Tableau 6**).

T	ÉPAISSEUR (MM)	ULCÉRATION
Tx	ÉPAISSEUR TUMORALE NE POUVANT ÊTRE DÉTERMINÉE	
T0	PRIMITIF INCONNU	
Tis	MÉLANOME IN SITU	
T1	≤ 1,0	T1 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE
	< 0,8	T1A : SANS ULCÉRATION
	< 0,8	T1B : AVEC ULCÉRATION
	0,8 - 1,0	T1B : AVEC OU SANS ULCÉRATION
T2	> 1,0 - 2,0	T2 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE
		T2A : SANS ULCÉRATION T2B : AVEC ULCÉRATION
T3	> 2,0 - 4	T3 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE
		T3A : SANS ULCÉRATION T3B : AVEC ULCÉRATION
T4	> 4,0	T4 : INCONNUE OU NON SPÉCIFIÉE
		T4A : SANS ULCÉRATION T4B : AVEC ULCÉRATION

Tableau 6 : Classification T de l'AJCC 8e édition (23)

La classification N, répartie en cinq classes, indique le nombre de ganglions atteints, le type (ganglion infraclinique ou clinique) et les métastases (en transit, satellites ou microsattellites) (**Tableau 7**).

N	No. DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES RÉGIONAUX	PRÉSENCE DE MÉTASTASES EN TRANSIT, SATELLITES OU MICROSATELLITES
NX	PAS D'ÉVALUATION DES GANGLIONS RÉGIONAUX	NON
N0	0	NON
N1	1 GANGLION INFRACLINIQUE (EX. : GANGLION SENTINELLE POSITIF)	N1A : NON
	1 GANGLION CLINIQUE	N1B : NON
	PAS DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES RÉGIONAUX	N1C : OUI
N2	2 OU 3 GANGLIONS INFRACLINIQUES	N2A : NON
	2 OU 3 GANGLIONS DONT AU MOINS 1 CLINIQUE	N2B : NON
	1 GANGLION INFRACLINIQUE OU CLINIQUE	N2C : OUI
N3	≥ 4 GANGLIONS INFRACLINIQUES	N3A : NON
	≥ 4 GANGLIONS DONT AU MOINS 1 CLINIQUE OU CONGLOMÉRAT D'ADÉNOPATHIES	N3B : NON
	≥ 2 GANGLIONS INFRACLINIQUES OU CLINIQUES ET/OU CONGLOMÉRAT D'ADÉNOPATHIES	N3C : OUI

Tableau 7 : Classification N de l'AJCC 8e édition (23)

La classification M, répartie en 5 classes, tient compte de la localisation des métastases et du taux sérique de Lactate DesHydrogénase (LDH) (23) (**Tableau 8**).

M	SITE MÉTASTATIQUE	TAUX DE LDH SÉRIQUES
M0	PAS DE MÉTASTASE À DISTANCE	NON APPLICABLE
M1A	MÉTASTASE(S) CUTANÉE(S), DES TISSUS MOUS DONT LE MUSCLE, OU GANGLIONNAIRE(S) À DISTANCE	M1A : NON CONNU
		M1A(0) : NORMAL
		M1A(1) : ÉLEVÉ
M1B	MÉTASTASE(S) PULMONAIRE(S) AVEC OU SANS SITES M1A	M1B : NON CONNU
		M1B(0) : NORMAL
		M1B(1) : ÉLEVÉ
M1C	MÉTASTASE(S) VISCÉRALE(S) HORS SNC AVEC OU SANS SITES M1A OU M1B	M1C : NON CONNU
		M1C(0) : NORMAL
		M1C(1) : ÉLEVÉ
M1D	MÉTASTASE(S) AU SNC AVEC OU SANS SITES M1A, M1B OU M1C	M1C : NON CONNU
		M1C(0) : NORMAL
		M1C(1) : ÉLEVÉ

Tableau 8 : Classification M de l'AJCC 8e édition (23)

L'ensemble des classes T, N et M définissent les stades du MC (**Tableau 9**).

Les stades I et II correspondent à des MC sans atteinte ganglionnaire (N0) ni métastase (M0).

Le MC de stade III présente des métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires.

Le stade IV indique la présence de métastase(s) à distance de la lésion initiale. Il s'agit du stade le plus évolué.

Stades	Critères
Stade 0	Tumeur <i>in situ</i>
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Tableau 9 : Classification TNM de l'UICC et de l'AJCC (8eme édition) (16)

6. Bilan d'extension pour les mélanomes cutanés nécessitant un traitement médicamenteux

Pour certains MC, l'exérèse totale de la lésion primitive est suffisante pour éliminer le MC (20). Un suivi sera mis en place pour détecter toute récurrence ou apparition d'un nouveau cancer cutané.

Les MC pour lesquels l'exérèse chirurgicale ne suffit pas à retirer la totalité des cellules cancéreuses ou pour les MC métastasés, des examens supplémentaires sont nécessaires pour orienter le choix de la prise en charge thérapeutique du patient.

Les examens d'imagerie, l'analyse du Ganglion Sentinelle (GS) et la recherche du statut mutationnel du MC sont des éléments permettant d'orienter la décision thérapeutique.

6.1. Imagerie médicale

L'imagerie médicale permet d'orienter la prise en charge thérapeutique en fonction de la maladie infra clinique (9). Les examens d'imagerie proposés sont différents selon le stade du MC.

Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en systématique pour les MC de stades IA et IB (1,3).

Les examens d'imagerie proposés pour les autres stades sont les suivants :

- L'échographie ganglionnaire de l'aire de drainage et des parties molles (9).
Elle permet, grâce aux ultrasons, de détecter des ganglions lymphatiques anormaux à proximité de la lésion primitive (20). Cet examen est recommandé pour les MC > 1mm ulcérés ou pour les MC > 2 mm (3).
Les MC de stades IIA, IIB, IIC et IIIA sont concernés (9).
L'échographie ganglionnaire a montré une meilleure sensibilité que l'examen clinique dans la détection des métastases ganglionnaires (9).

- Le scanner cervico-thoracique, abdomino-pelvienne et cérébral avec injection de produit de contraste (9).
Il permet une analyse plus précise que l'échographie et permet la mise en évidence d'anomalies témoins de la propagation du cancer (20).
Cet examen est recommandé pour les MC > 4 mm ulcérés (3) ou en cas de GS (9). Il est proposé aux patients atteints de MC de stades IIC et III (9).
- La Tomographie par Emission de Positons (TEP) au 18-Fluoro-Deoxy-Glucose (18-FDG) couplé à la TomoDensitoMétrie (TDM) (9).
Le 18-FDG est un marqueur qui fixe les cellules cancéreuses (20). La tomographie permet de visualiser une éventuelle dissémination des cellules cancéreuses dans le corps entier (20).
Elle peut être proposée aux stades IIC et IIIA notamment si la technique du GS est évoquée ou avant curage ganglionnaire et aux stades IIIB et IIIC (9).

En termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, l'étude VAIT HAIBACH 2009 ne montre pas de différences de résultats entre le scanner seul, la TEP seule et la fusion des images TEP-TDM (9).

Des études ont comparé les différents types d'imagerie et leur intérêt dans le bilan initial et le suivi du MC. Plusieurs d'entre elles (FRANKEN 2005 ; VEIT-HAIBACH 2009; WAGNER 2005; KLODE 2010; SAWYER 2009; ROMANO 2009; YANCOVITZ 2007) ne recommandent pas la réalisation systématique du scanner ou du 18-FDG-TEP-TDM si le patient ne présente aucun signe clinique d'appel (9). L'étude XING 2011 évoque la supériorité de l'échographie par rapport au 18 FDG-TEP-TDM pour la détection des métastases ganglionnaires (9). En revanche, pour la détection des métastases à distance, le 18 FDG-TEP-TDM semble plus approprié que l'échographie (9).

6.2. Le ganglion sentinelle

Les cellules cancéreuses peuvent atteindre les ganglions de la zone de drainage du MC ; il s'agit des GS.

L'exérèse du GS est proposée selon l'indice de Breslow, la présence d'ulcération de la tumeur et la présence d'un ganglion découvert cliniquement ou par échographie (11). Les recommandations de la Société Française de Dermatologie précisent que l'exérèse du GS est indiquée pour les MC ayant un

indice de Breslow compris entre 0,8 et 1 mm quel que soit le statut d'ulcération et pour les MC de moins de 0,8 mm ulcérés (24).

D'autres facteurs peuvent intervenir dans la décision de la pratique du GS comme le sexe (masculin) (11), l'âge (patient jeune) (11,25), un index mitotique > 1 (11), les comorbidités (25) et la catégorie socioprofessionnelle du patient (25).

L'exérèse du GS se fait au bloc opératoire sous anesthésie générale. L'injection d'un colorant ou d'un produit radioactif à proximité de la lésion permet d'identifier les ganglions ciblés (25).

Une analyse du GS est ensuite réalisée afin de déterminer si le ganglion est envahi par les cellules cancéreuses. Elle permet de préciser le stade du MC. Un GS négatif est un ganglion ne contenant pas de cellules cancéreuses. A l'inverse, un GS positif est un ganglion qui contient des cellules cancéreuses, les micro-métastases.

Dans le cas de GS positif, un curage ganglionnaire peut être proposé. L'objectif est de retirer la totalité des cellules cancéreuses qui peuvent potentiellement se disséminer via le réseau lymphatique et donc limiter le risque de récurrence. La technique du curage ganglionnaire reste controversée selon les études.

- L'étude LOURARI préconisait en 2012 un curage ganglionnaire immédiat en cas de GS positif (9).
- Le groupe de travail à l'origine de l'actualisation des recommandations de prise en charge du MC stades I à III en 2016 ne recommande pas le curage ganglionnaire systématique dans les stades I à II (9).
- L'étude MLST2 montre que le curage immédiat en cas de GS positif n'a pas d'impact sur la survie spécifique mais permet un meilleur contrôle ganglionnaire du MC (24). Le curage d'un GS positif n'a pas montré sa supériorité par rapport à une surveillance clinique (24). Le pronostic du MC et le pourcentage de micro-métastases à distance semblent être des éléments à prendre en compte dans la décision du curage ganglionnaire (24).

En pratique, l'exérèse du GS ne semble pas être intégrée de façon homogène dans la prise en charge du MC. En effet, une étude française réalisée auprès de 49 hôpitaux (LOURARI, 2011), relève que 53% des centres exercent la pratique du GS (9).

PARTIE II : LES THERAPEUTIQUES DU MELANOME CUTANE

1. Facteurs intervenant dans la décision thérapeutique du mélanome cutané

Différents facteurs interviennent dans la décision thérapeutique du MC tels que les facteurs pronostiques et le génotypage de la tumeur

1.1. Les facteurs pronostiques du mélanome cutané

Le MC est un cancer hétérogène avec plusieurs sous-groupes. L'étude de facteurs pronostiques est indispensable pour orienter la prise en charge thérapeutique du patient.

Les différents facteurs pronostiques sont :

- L'indice de Breslow. Décrit en 1970, c'est le principal facteur pronostique (9). Il correspond à l'envahissement cellulaire en profondeur. Plus le MC a une épaisseur importante, plus il est de mauvais pronostic (3). Il s'agit d'un marqueur en lien avec le taux de guérison (9) ;
- La présence ou non d'ulcération (3,25). Elle correspond à la perte de substance de l'épiderme et du derme. Ce facteur pronostique est à corrélér à l'indice de Breslow. En effet, ce dernier étant mesuré depuis le fond de l'ulcération, la présence d'ulcération fait diminuer l'indice de Breslow (3) ;
- L'activité mitotique (ou index mitotique) (3). Elle correspond au nombre de mitoses par mm² ;
- Le type histologique et la localisation de la lésion initiale (3). Le mélanome superficiel extensif diagnostiqué précocement et le mélanome de Dubreuilh sont des MC de bon pronostic. En revanche, le mélanome nodulaire, le mélanome acrolentigineux et le mélanome superficiel extensif diagnostiqué tardivement sont des MC de mauvais pronostic ;
- Le nombre de sites métastatiques (26,27) ;
- La présence d'une atteinte ganglionnaire régionale (25) ;
- Le statut du GS ;
- Le statut mutationnel de la tumeur (3). Des mutations des gènes NRAS/BRAF/c-KIT vont orienter la décision thérapeutique ;

- Le taux sérique de LDH (26,27). Ce taux est un marqueur de mauvaise réponse au traitement (26,27) ;
- Le taux de protéines sériques 100 (9) ;
- L'âge : un MC chez une personne âgée est de plus mauvais pronostic que chez une personne jeune ;
- Le sexe : les hommes présenteraient un moins bon pronostic que les femmes.

1.2. Génotypage de la tumeur

Le génotypage de la lésion tumorale permet de déterminer son statut BRAF V600. Il est systématiquement réalisé avant l'initiation du traitement car le résultat oriente la décision thérapeutique.

La recherche du statut BRAF est réalisée sur la tumeur primitive, une métastase accessible ou des ganglions de curage (9,26,27).

En cas de tumeur BRAF sauvage, il est nécessaire de rechercher d'autres anomalies génétiques (NRAS, c-KIT, ALK, ROS, MET...) qui peuvent avoir un intérêt pour inclure le patient dans des essais thérapeutiques (27).

Mutation (<i>GENE</i> : type ou localisation dans le gène)	Type A extension superficielle ou nodulaire	Type Acral lentigineux	Type Lentigineux de Dubreuilh
<i>BRAF</i> : p.V600E	40 à 50%	15 à 20%	10%*
<i>BRAF</i> : p.V600K	5 à 15%	<5%	
<i>BRAF</i> : autres sur codon V600	<3%		
<i>NRAS</i> : p.Q61	15 à 25%	8 à 10%	
<i>NRAS</i> : autres	<5%		
KIT : exon 11, 13 ou 17	<3%	10 à 15%	

Les fréquences de mutation sur les formes plus rares de mélanomes cutanés (Desmoplastique, Spitzoïde) ne sont pas encore étudiées sur un nombre suffisant de cas.

*faibles effectifs

Tableau 10 : Fréquence des mutations génétiques selon le type de mélanome (9)

2. Les traitements du mélanome cutané

Les traitements du MC reposent sur deux classes thérapeutiques que sont :

- les Immunothérapies (IT) (Anti - Programmed cell Death 1 (PD-1) et anti - Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4)) ;

- les Thérapies Ciblées (TC) (Anti - Mitogene-activated Extracellular signal regulated Kinase (MEK) et anti - B-Raf kinase proto oncogène (BRAF)).

2.1. L'immunothérapie

L'IT agit sur le système immunitaire du patient. Elle vise à supprimer le microenvironnement tumoral immunosuppresseur créé par la tumeur afin que le système immunitaire soit capable de reconnaître les cellules cancéreuses, empêcher leur prolifération et les détruire. L'IT utilisée dans le MC correspond à une IT passive. Elle consiste à rétablir les fonctions immunitaires du patient à travers des anticorps monoclonaux agissant sur les points de contrôle du système immunitaire. Ces derniers modulent l'activation des cellules de l'immunité et sont utilisés par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire. Leur action se fait généralement par l'interaction d'un ligand et d'un récepteur. Les points de contrôle immunitaire sont alors des cibles thérapeutiques afin de rétablir une réponse immunitaire anti tumorale.

Actuellement, trois inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont utilisés dans le traitement du MC : un anti-CTLA-4, l'Ipilimumab et deux anti- PD-1, le Nivolumab et le Pembrolizumab.

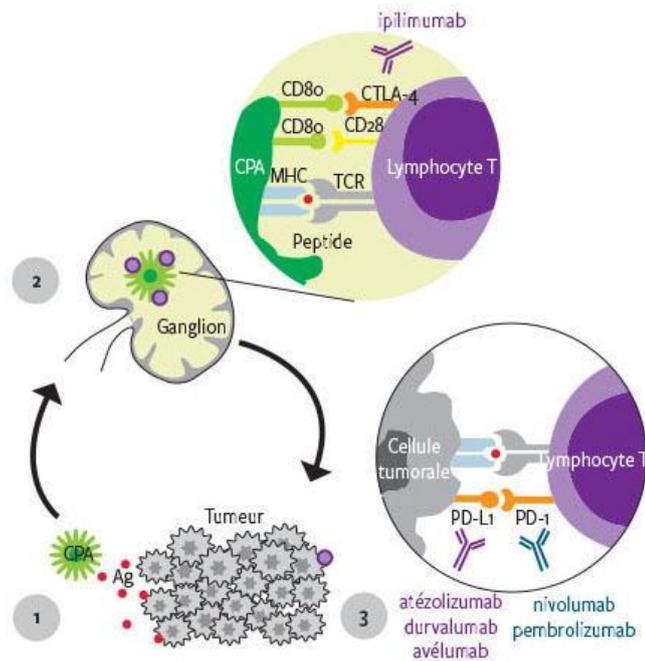


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'Ipilimumab et des anti PD-1 (28)

2.1.1. L'anti CTLA-4

L'Ipilimumab est commercialisé sous le nom de Yervoy®. Il s'agit d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il renforce l'action des lymphocytes T en bloquant la voie inhibitrice de ces derniers.

C'est le premier anticorps monoclonal anti CTLA-4 à obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement du MC.

En 2011, il est autorisé dans le traitement du MC avancé non résecable ou métastatique chez les adultes ayant déjà été traités (29).

En 2013, Yervoy® est le traitement de première ligne du MC (29).

En 2017, une extension d'indication est accordée dans le traitement des adultes atteints de MC avancé en association au Nivolumab (29).

2.1.2. Les anti PD-1

Le PD-1 ligand est présent sur les cellules cancéreuses et interagit au niveau du récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T pour entraîner leur inactivation. Les anti PD-1 bloquent cette liaison ce qui rétablit la fonction anti tumorale des lymphocytes T aboutissant à la dégradation des cellules cancéreuses.

- Le Nivolumab est commercialisé sous le nom Opdivo®.

Il obtient en 2015 l'AMM européenne dans le traitement des adultes atteints de MC avancé non résecable ou métastatique en monothérapie (30).

En 2016, l'association avec l'Ipilimumab est autorisée dans le traitement du MC avancé (30).

Une extension d'indication est accordée en 2018 pour l'utilisation du Nivolumab comme traitement adjuvant en monothérapie du MC métastatique ou avec atteinte ganglionnaire après résection complète chez les adultes (30).

- Le Pembrolizumab est commercialisé sous le nom Keytruda®.

En 2015, il obtient l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints de MC avancé non résecable ou métastatique (31).

En 2018, une extension d'AMM est accordée en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints de MC de stade III avec atteinte ganglionnaire après résection complète (31).

Un traitement par IT nécessite un bilan pré thérapeutique. Ce dernier comprend un bilan sanguin et un électrocardiogramme (ECG) de référence. Avant chaque cure, un bilan sanguin (endocrinien et dosage des troponines) est réalisé. Dans le cadre de la préservation des gamètes, une consultation dans un Centre d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Spermé humain (CECOS) est organisée.

2.2. Thérapies ciblées

Les TC agissent contre des cibles moléculaires impliquées dans la transformation et la prolifération des cellules cancéreuses comme BRAF et MEK. Ces deux protéines font partie de la voie Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) qui assure la croissance et la survie des cellules cancéreuses. La mutation du gène BRAF entraîne une activation constitutive et permanente de la voie MAPK engendrant une croissance cellulaire tumorale constante.

Les inhibiteurs de protéines kinases, anti-BRAF et anti-MEK, bloquent l'activation de la voie MAPK.

Le Vémurafénib (Zelboraf®) et le Dabrafénib (Tafinlar®) obtiennent respectivement l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de MC non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 en 2012 et 2014 (32,33).

En 2016, le Dabrafénib est indiqué en association au Tramétinib (Mekinist®), et le Vémurafénib en association au Cobimétinib (Cotellic®) (32,34,35). La monothérapie anti-BRAF devient réservée aux patients ayant une contre-indication aux inhibiteurs de MEK.

En 2019, l'association Encorafénib (Braftovi®)/Binimétinib (Mektovi®) obtient l'AMM dans le traitement du MC non résecable ou métastatique chez l'adulte porteur d'une mutation BRAF V600 (36).

Le bilan pré thérapeutique des TC comprend un bilan sanguin, un ECG, le calcul de l'intervalle QT, une échographie cardiaque et une consultation ophtalmique.

Un bilan sanguin mensuel et la réalisation d'un ECG et d'une échographie cardiaque sont recommandés tous les 3 mois pendant la durée du traitement.

Comme lors d'un traitement par IT, une consultation CECOS est organisée pour la préservation des gamètes.

3. Prise en charge thérapeutique du mélanome cutané

Prise en charge thérapeutique du mélanome cutané avancé résecable

La mise en place d'un traitement adjuvant est recommandée pour les MC de stades III et IV résecables car ils présentent un risque élevé de récurrence.

- Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont utilisés en monothérapie. Aucune étude comparant ces deux molécules anti PD-1 n'a été faite et ne permet d'en privilégier une par rapport à l'autre.

L'efficacité du Pembrolizumab comme traitement adjuvant du MC de stade III a été montrée dans l'essai EORTC1325/Keynote-054 avec une amélioration de la survie sans métastase à distance à 3,5 ans (65,3% sous Pembrolizumab vs 49,4% dans le groupe placebo) ainsi qu'un gain de survie sans récurrence à 3,5 ans (59,8% sous Pembrolizumab vs 41,4% sous placebo) (37).

- L'association Dabrafénib et Tramétinib (D+T), est indiquée lorsque la tumeur est BRAF V600 mutée. L'étude COMBI-AD montre le bénéfice de l'association en termes de survie sans rechute à 5 ans (52% sous D+T vs 36% sous placebo) mais aussi un gain de survie globale à 3 ans (86% vs 77%) et un gain de survie sans métastase à distance à 5 ans (65% vs 54%) (38).

Prise en charge thérapeutique du mélanome cutané avancé non résecable

- Le Nivolumab, le Pembrolizumab et l'association Ipilimumab/Nivolumab sont indiqués dans le traitement du MC métastatique BRAF sauvage.

L'étude CheckMate067 compare l'association Ipilimumab/Nivolumab et les monothérapies Nivolumab et Ipilimumab. La survie globale médiane est plus longue avec l'association Ipilimumab/Nivolumab (72,1 mois) (39). Le bénéfice en termes de survie globale de l'association et du Nivolumab seul a été démontré par rapport à l'Ipilimumab en monothérapie. En effet, à 5 ans, le taux de survie globale est de 52% avec Ipilimumab/Nivolumab, 44% avec le Nivolumab seul et 26% avec l'Ipilimumab seul (39).

- Les associations D+T, Vémurafénib et Cobimétinib (V+C) et Encorafénib et Binimétinib (E+B) sont indiquées en cas de mutation BRAF V600.

Les stratégies thérapeutiques du MC sont amenées à évoluer. L'étude KEYNOTE716 montre les bénéfices du Pembrolizumab chez des patients atteints de MC de stades IIB et IIC quel que soit le statut BRAF. A 1 an, le risque de récurrence sous Pembrolizumab diminue (-35% par rapport au placebo) et on observe une amélioration de la survie sans métastase (40). Cette indication est approuvée par l'European Medicine Agency et a été autorisée le 03 décembre 2021 par la Food and Drug Administration (FDA) (41).

De nouveaux mécanismes d'action sont étudiés comme les anticorps ciblant le gène d'activation lymphocytaire-3 (anti LAG-3). Ils sont impliqués dans la régulation du contrôle immunitaire en restaurant la fonction effectrice des lymphocytes T. L'essai Relativity047 montre une meilleure survie sans progression à 12 mois avec l'association Relatlimab (anti LAG-3)/Nivolumab par rapport au Nivolumab en monothérapie dans le MC de stade III non résecable ou métastatique (47,7% contre 36%) (42). Cette association est commercialisée sous le nom Opdualag® (43). Elle est indiquée dans le traitement du MC avancé non résecable ou métastatique chez les adultes et adolescents de plus de 12

ans avec une expression de PD-L1 des cellules tumorales inférieure à 1% (43). La FDA a approuvé cette association le 18 mars 2022 (44). L'AMM européenne a été autorisée le 15 septembre 2022 (43).

4. Suivi des patients

Les patients atteints de MC nécessitent une prise en charge adaptée et un suivi particulier.

Le suivi des patients a pour objectifs de :

- Détecter les récurrences locales, les métastases ou d'autres cancers cutanés ;
- Identifier et prendre en charge les éventuelles complications liées au traitement ;
- Faire de l'éducation thérapeutique (auto détection, photoprotection, détection des signes d'alerte (lésion douteuse, ganglion, symptomatologie évocatrice...)).

Le suivi repose à la fois sur l'examen clinique de la surface du corps entier et sur des examens d'imagerie. Le suivi par imagerie est utilisé pour détecter précocement des métastases mais son impact sur la survie n'a cependant pas été démontré (45).

La surveillance biologique n'est pas justifiée chez le patient asymptomatique (10).

Suivi des patients non traités

Chez les patients qui ne sont pas traités, le suivi consiste en un examen complet de la peau et la palpation des aires ganglionnaires tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an à vie (3).

Des examens d'imagerie ne sont à réaliser qu'en cas de signes d'appel (3,10).

Suivi des patients traités

Lorsqu'un patient est traité, le type et la fréquence de suivi sont adaptés au stade de la maladie.

- MC de stades IIA et IIB :

L'examen clinique du tégument entier est recommandé tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an, à vie (3).

Une échographie locorégionale de la zone de drainage est recommandée tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an, à vie (3).

- MC de stade IIC :

Un examen clinique cutané est recommandé tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an, à vie (3).

Une échographie locorégionale de la zone de drainage est recommandée tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an, à vie (3).

Une TDM thoraco-abdominopelvienne, cérébrale ou TEP-FDG associée à une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale peut être réalisée selon les cas pour la recherche de métastase(s) cérébrale(s) (3).

- MC de stade III :

Le suivi clinique de la peau est recommandé tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an, à vie (3).

Une TDM thoraco-abdominopelvienne, cérébrale ou une TEP-FDG associée à une IRM cérébrale est recommandée tous les 6 mois (3).

Le suivi des patients atteints de MC de stade IV est adapté au cas par cas.

5. Toxicité des médicaments utilisés dans le traitement du mélanome cutané

Du fait de leurs mécanismes d'action, le profil de toxicité des IT et des TC est différent. L'identification des toxicités et leur prise en charge est un des enjeux majeurs de la prise en charge thérapeutique du MC. Le pharmacien intervient notamment dans la détection et la gestion des Effets Indésirables (EI).

Bien que fréquents, les EI restent pour la majorité réversibles lorsqu'ils sont pris en charge de façon précoce et adéquate.

5.1. Classification des toxicités

La National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) est la classification de référence des toxicités liées aux traitements.

Cinq grades sont définis selon la sévérité de l'EI (46). Cette classification permet d'instaurer une prise en charge adaptée à la tolérance des traitements. Les grades sont définis selon la nature des EI (46).

Le **Tableau 11** résume les modalités de prises en charge selon l'intensité de l'EI (46).

Grade	Sévérité	Prise en charge de l'EI	Conséquence sur le traitement anticancéreux
1	Asymptomatique ou légers symptômes	Surveillance +/- traitement symptomatique	Maintien
2	Modérée	Traitement local ou non invasif	Suspension temporaire ou diminution de la posologie selon la durée des symptômes
3	Sévère	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	Suspension temporaire puis reprise à posologie réduite
4	Pronostic vital engagé	Urgence hospitalière	Arrêt du traitement, substitution envisagée
5	Décès		

Tableau 11 : Modalités de prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux (46)

5.2. Toxicités des immunothérapies

5.2.1. Incidence et délais d'apparition des toxicités des immunothérapies

Les Effets Indésirables liés à l'Immunothérapie (EILI) sont majoritairement d'origine auto-immune. Leur incidence et sévérité diffèrent selon la molécule utilisée.

60 à 85% des patients traités par Ipilimumab développent des EILI, tous grades confondus (47). Les EILI de grades ≥ 3 représentent 10 à 27% des cas (47). Dans l'essai CheckMate 238, 41,7% des patients ont dû arrêter l'Ipilimumab à cause de la survenue d'EILI (48).

Les patients traités par Nivolumab présentent des EILI dans 74 à 85% des cas dont 12 à 20% d'EI de grades ≥ 3 , notamment chez les patients présentant des métastases (47). Les EI du Nivolumab entraînent l'arrêt du traitement chez 7,7% des patients selon l'essai CheckMate 238 (48).

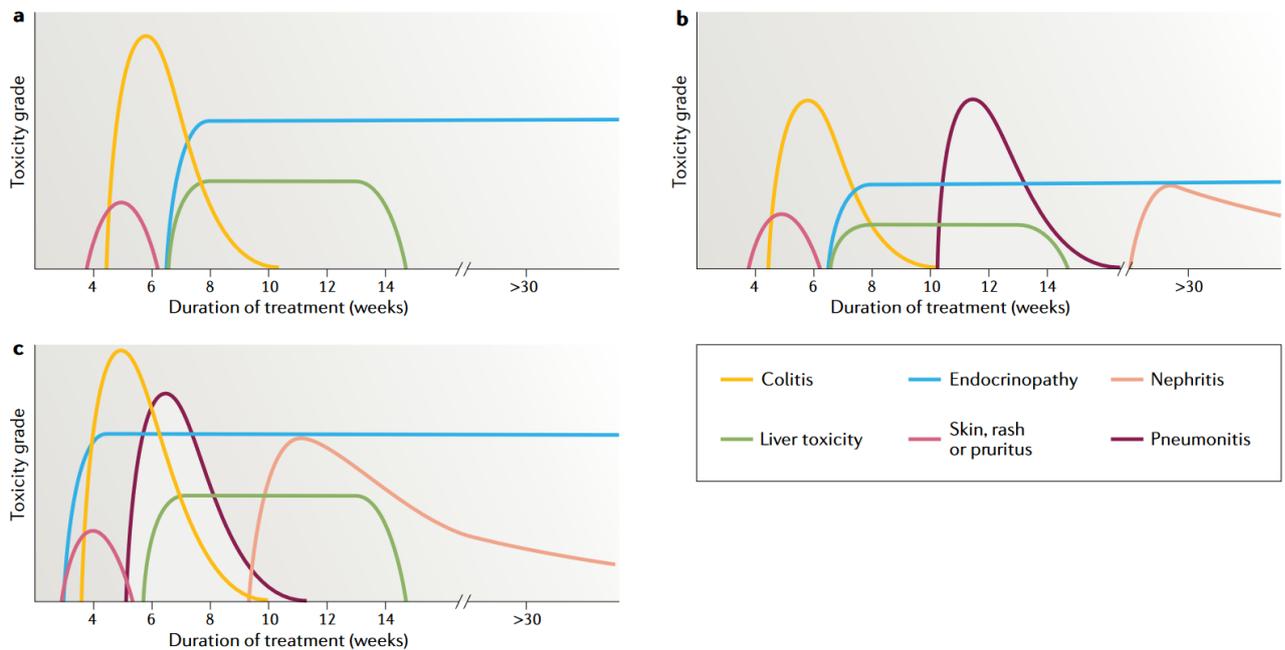
L'incidence des EILI de grades 1 et 2 sous Pembrolizumab est de 57 à 60% et 15% pour les grades 3 et 4 selon les études KEYNOTE 002 et EORTC 1325-MG/Keynote-054 (37,47). Les EILI sont responsables de l'arrêt du Pembrolizumab chez 14% des patients (37).

L'association Ipilimumab/Nivolumab entraîne une toxicité chez 95% des patients dont 55% qui développent un EI de grade ≥ 3 (47).

Les EILI entraînent le décès du patient dans 0,3 à 1,3% des cas (49). Là aussi, le type d'EI de grade 5 dépend de la molécule utilisée. La colite est la cause la plus fréquente de décès liés à l'Ipilimumab (49). Tandis que sous anti PD-1, la pneumonie, l'hépatite et les effets neurologiques sont les principales causes de décès liés au traitement (49). L'association d'IT entraîne des colites et myocardites responsables de la majorité des décès liés au traitement (49).

Les EILI apparaissent dès les premières semaines après l'initiation de l'IT (49). Ils peuvent survenir tout au long du traitement et jusqu'à 1 an après l'arrêt de la thérapie (47). Généralement, l'apparition

des EILI est plus précoce lors d'une association d'IT que lors d'un traitement par monothérapie (**Figure 8**) (49). C'est également le cas pour les EILI de grade 5 qui apparaissent dans un délai médian de 14,5 jours en cas d'association d'IT et 40 jours en cas de monothérapie (49).



a) Patients recevant de l'Ipilimumab ;
 b) Patients recevant un anti PD-1 ;
 c) Patients recevant une association Ipilimumab/antiPD-1

Figure 8 : Cinétiques des effets indésirables liés aux immunothérapies (49)

5.2.2. Les principaux effets indésirables liés à l'immunothérapie

- Les EILI cutanés

Les EILI cutanés apparaissent chez 33 à 50% des patients traités par IT (49). Ils sont plus fréquents sous anti CTLA-4 (43 à 45%) que sous anti PD-1 (34%) (47). L'association Ipilimumab/Nivolumab augmente la fréquence des EILI cutanés par rapport à une monothérapie anti PD-1 (47).

Les effets cutanés se manifestent principalement par des éruptions cutanées, un prurit et un vitiligo. Leurs fréquences d'apparition sont résumées dans le **Tableau 12** (47).

	Eruption cutanée	Prurit	Vitiligo
Ipilimumab	24%	25 à 35%	-
Anti PD-1	15%	13 à 20%	25%
Ipilimumab + Nivolumab	40%	33%	-

Tableau 12 : Fréquences de effets indésirables cutanés liés aux immunothérapies (47)

Les EILI cutanés de grades ≥ 3 touchent 2 à 3% des patients traités par monothérapie et 4 à 10% des patients traités par Ipilimumab/Nivolumab (47,49).

Les réactions cutanées se déclarent généralement dans les premières semaines après l'initiation du traitement (47).

Lors du diagnostic, il est essentiel d'exclure toute autre étiologie telle qu'une infection, une réaction à un autre médicament ou une affection cutanée liée à une maladie systémique. La gravité de l'EI est évaluée par un examen clinique approfondi. La surface corporelle atteinte par les macules/papules, l'état général du patient (fièvre, ganglions...) et l'impact sur la vie quotidienne déterminent la sévérité de l'EILI cutané (47) (**Tableau 13**).

Grade 1	Macules/papules couvrant < 10% de la surface corporelle avec ou sans symptômes
Grade 2	Macules/papules couvrant 10% à 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes, activités quotidiennes limitées
Grade 3	Macules/papules couvrant > 30% de la surface corporelle avec ou sans symptômes, activités quotidiennes limitées
Grade 4	Eruption papulopustulaire et surinfection potentiellement mortelle, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse couvrant > 30% de la surface corporelle nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs

Tableau 13 : Description des grades des effets indésirables cutanés liés aux immunothérapies (47)

- EILI digestifs

Les EILI digestifs sont généralement plus fréquents lors d'un traitement par Ipilimumab/Nivolumab et par Ipilimumab monothérapie que par anti PD-1 monothérapie (49).

Ils correspondent principalement à des diarrhées et colites (47).

Les diarrhées surviennent chez 27 à 54% des patients traités par anti CTLA-4 (47,50).

La colite concerne 8 à 22% des patients traités par anti CTLA-4 et 30 à 40% des patients traités par anti PD-1 (47). C'est l'un des EILI les plus graves. Elle est responsable de perforation du côlon chez 1 à 1,5% des patients traités par Ipilimumab (47). Il s'agit de la première cause d'arrêt de traitement sous anti CTLA-4 (47).

1 à 3% des patients traités par anti PD-1 ont des EILI digestifs de grades ≥ 3 (47). Une diarrhée de grade ≥ 3 correspond à une diarrhée sévère ou une diarrhée peu sévère associée à une déshydratation, fièvre, tachycardie et/ou rectorragies (47).

Les EILI digestifs apparaissent généralement 6 à 8 semaines après l'initiation du traitement (50). Ils peuvent survenir à tout moment du traitement, même plusieurs mois après l'arrêt (47). Lors d'une association d'IT, les effets secondaires digestifs apparaissent plus tôt que lors d'un traitement par monothérapie (47,49).

Le diagnostic porte à la fois sur les habitudes intestinales du patient, la gravité de la diarrhée (nombre de selles par jour) et les signes de la colite tels qu'une diarrhée aqueuse, des crampes, des douleurs abdominales, du sang ou mucus dans les selles, de la fièvre ou des selles nocturnes (50). Des complications comme une instabilité hémodynamique, une perforation intestinale ou un mégacôlon toxique peuvent survenir en cas d'EILI de haut grade.

L'exclusion d'une diarrhée d'origine infectieuse (bactéries (*Clostridium difficile*), parasites, virus...) est à réaliser lors du diagnostic différentiel.

Une pancréatite ou une entérite de l'intestin grêle peuvent apparaître notamment en cas d'association d'IT (47). Ces toxicités sont rares et aboutissent généralement à l'arrêt de l'IT.

- EILI pulmonaires

Les EILI pulmonaires se manifestent principalement par des symptômes respiratoires (toux, dyspnée) et des pneumonies (47). Ils sont 1,5 à 2 fois plus fréquents chez les patients traités par anti PD-1 que par anti CTLA-4 (47). 20 à 40% des patients traités par anti PD-1 présentent une toux ou dyspnée (47). La toux de grade ≥ 3 touche 2 à 9% des patients et la dyspnée de grade ≥ 3 concerne 1 à 2% des patients (47). 2 à 4% des patients traités par IT développent une pneumonie de grade ≥ 3 (47). L'arrêt du traitement est nécessaire dans 0,2 à 4% des cas (47).

L'association d'IT augmente l'incidence d'EILI pulmonaires par rapport à une monothérapie. D'après l'étude CheckMate 067, 7% des patients développent des EI pulmonaires avec l'association Ipilimumab/Nivolumab et 4,9% des patients traités par Nivolumab en monothérapie (47).

Les délais d'apparition d'EILI pulmonaires sont variables. Ils peuvent apparaître dès le 9^e jour de traitement jusqu'à 19,2 mois de traitements (47,49). L'apparition est plus précoce lors d'un traitement par association d'IT que par monothérapie (49).

Le diagnostic repose sur divers symptômes non spécifiques (dyspnée, toux, fièvre, fatigue, sifflements, crépitements, douleurs thoraciques...) qui imposent un bilan par imagerie en cas de suspicion d'atteinte pulmonaire.

- EILI endocriniens

Les endocrinopathies liées aux IT correspondent principalement à des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, hyperthyroïdie) (47).

Les dysthyroïdies sont plus fréquentes lors d'un traitement par Ipilimumab/Nivolumab (20% des patients) ou par anti PD-1 monothérapie (5 à 10% des patients) que par un traitement par anti CTLA-4 monothérapie (47).

Les dysfonctionnements thyroïdiens apparaissent 4 à 7 semaines après l'initiation du traitement (47). L'association Ipilimumab/Nivolumab entraîne un délai d'apparition plus précoce des troubles thyroïdiens (49).

L'hypothyroïdie liée aux IT induit les symptômes classiques d'une hypothyroïdie comme une fatigue chronique, une sensibilité au froid augmentée, une prise de poids, des troubles de l'humeur et des crampes musculaires. L'hyperthyroïdie engendre, à l'inverse, une nervosité, une sensibilité à la chaleur, une perte de poids, des diarrhées et des troubles cardiaques. Ce type d'EILI est généralement découvert fortuitement lors d'un bilan biologique avec dosage sanguin de la thyroïdostimuline et de la thyroxine libre.

Le diabète de type 1 est un EILI très rare (< 1 %) (47). Il est plus fréquent chez les patients traités par Nivolumab ou Pembrolizumab que par Ipilimumab (47).

- EILI hépatiques

Les hépatites auto immunes concernent 5 à 10% des patients traités par IT en monothérapie et 30% des patients traités par l'association Ipilimumab/Nivolumab (47). Elles sont plus fréquentes sous anti CTLA-4 que sous anti PD-1 (47).

Les EI hépatiques de grades ≥ 3 touchent 3,2% des patients traités par monothérapie et 6,4% des patients traités par une association d'IT (47).

Ils apparaissent entre la 1^{ère} et la 14^e semaine de traitement (49).

Les hépatites auto immunes sont généralement asymptomatiques. Elles sont diagnostiquées lors d'un bilan de suivi. Il est important d'exclure les causes infectieuses, les effets d'autres médicaments et la consommation d'alcool.

Il s'agit d'un effet secondaire souvent résolutif en 4 à 6 semaines avec un traitement approprié (47).

- Les autres EILI rares mais potentiellement graves

- La néphrite interstitielle aiguë touche principalement les patients traités par Ipilimumab associé au Nivolumab (47,49). Elle apparaît 2 à 12 semaines après le début du traitement (49). Des EILI rénaux retardés (3 à 12 mois après l'initiation du traitement) ont été évoqués sous anti PD-1 (49).

- Des EILI cardiaques peuvent apparaître comme une myocardite, péricardite, arythmie, cardiomyopathie, fibrose cardiaque et peuvent aboutir à une insuffisance cardiaque voire à un arrêt cardiaque (50). Les symptômes de ces EI sont non spécifiques (myalgie, essoufflements, douleurs thoraciques...). Il est important de réaliser un diagnostic différentiel avec une pneumonie ou d'autres EILI afin d'adapter la prise en charge. Le taux de mortalité des EILI cardiaques est élevé (23%) (50). Le risque est augmenté lorsque le patient est traité par une association d'IT ou qu'il présente des antécédents cardiaques. Cette toxicité cardiaque peut survenir à tout moment du traitement mais est généralement plus fréquente les premiers mois suivants l'initiation (50).

- Les IT entraînent un risque d'atteinte neurologique telle qu'une hypophysite, une méningite ou une atteinte du système nerveux (47,49).

L'hypophysite concerne 1 à 16% des patients traités par Ipilimumab en monothérapie et 8% des patients traités par l'association Ipilimumab/Nivolumab (47). L'hypophysite est très rare chez les patients traités par anti PD-1 monothérapie (47). Elle apparaît en moyenne 6 à 14 semaines après le début du traitement (49). Les symptômes de l'hypophysite ne sont pas spécifiques. Ils correspondent à des symptômes neurologiques (céphalées, altération du champ visuel) et endocriniens (diabète, hyperprolactinémie). Le diagnostic se fait par IRM afin d'écartier une maladie cérébro-vasculaire ou des métastases cérébrales.

L'atteinte du système nerveux causée par l'IT peut être centrale ou périphérique. L'incidence est de 2,9% sous anti PD-1 (47). Ce type d'EILI peut entraîner des complications neuromusculaires : myopathie, troubles de la jonction neuromusculaire, neuropathie périphérique, mono névrite, rétinopathie, maux de tête...

- Des troubles rhumatologiques et musculo-squelettiques tels que les arthralgies et myalgies concernent respectivement 1 à 43% et 1 à 20% des patients traités par IT (47). Ils apparaissent en moyenne 7 semaines après l'initiation du traitement (49).

- Des EILI oculaires peuvent survenir (blépharite, conjonctivite, épisclérite, iritis, sclérite, uvéite) (47).

- Les EILI hématologiques sont rares et variés : anémie hémolytique, éosinophilie, thrombocytopénie, neutropénie, hémophilie A acquise, purpura thrombotique thrombocytopénique... (47).

5.3. Toxicités des thérapies ciblées

5.3.1. Incidence et délais d'apparition des toxicités des thérapies ciblées

Les TC sont globalement bien tolérées. La fréquence, le délai d'apparition et la sévérité des EI des TC dépendent des molécules utilisées. Seules les toxicités liées aux associations D+T, V+C et E+B seront évoquées dans ce chapitre.

L'apparition de toxicités entraîne des EI souvent modérés et réversibles. Les EI de grades ≥ 3 touchent 69% des patients traités par V+C, 58% des patients traités par E+B et 46 à 56% des patients traités par D+T (51). La prise en charge des EI est un enjeu majeur dans la prise en charge des patients traités par TC car ils sont responsables de 11,5 à 15,7% des arrêts de traitements (51).

5.3.2. Les principaux effets indésirables rencontrés sous thérapies ciblées

- EI cutanés

Les EI cutanés liés aux TC sont plus fréquents chez les patients traités par V+C que par D+T ou E+B (52,53).

La toxicité cutanée se manifeste par des rashes cutanés, démangeaisons, prurit, érythèmes, dermatites acnéiformes, hyperkératoses et des réactions de photosensibilité (51).

Les fréquences d'apparitions de ces EI sont décrites dans le **Tableau 14** (51).

Effets indésirables	D+T		V+C		E+B	
	Tous grades	Grades 3- 4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Rash	24.0%	3.0%	40.9%	5.3%	14.1%	1.0%
Démangeaisons	9.4%	0.0%	15.4%	0.8%	14.1%	0.0%
Prurit	10.3%	0.0%	19.8%	1.2%	10.9%	0.5%
Erythème	10.0%	0.0%	10.5%	0.0%	6.8%	0.0%
Dermatite acnéiforme	6.6%	0.0%	13.8%	2.4%	3.1%	0.0%
Hyperkératose	5.1%	0.0%	10.1%	0.4%	14.1%	0.5%
Réactions de photosensibilité	4.3%	0.0%	34.0%	0.4%	4.2%	0.5%

Tableau 14 : Fréquences d'apparition des effets indésirables cutanés liés aux thérapies ciblées (51)

Des cas de lésions radio-induites sévères potentiellement mortelles ont été rapportés chez des patients traités par Vémurafénib (51).

Les EI cutanés sont généralement d'intensité modérée cependant ils sont responsables de 24% des décès sous D+T, 14% sous E+B et 9% sous V+C (52).

Le délai médian d'apparition des EI cutanés est de 9 jours pour V+C, 12 jours pour E+B et 30 jours pour D+T (52).

Le diagnostic se fait généralement au décours d'une consultation dermatologique de suivi.

- EI tumoraux

Les patients traités par TC ont un risque de développer un papillome, carcinome épidermoïde cutané ou carcinome basocellulaire (51). De nouveaux mélanomes primitifs sont observés chez moins de 1% des patients (51).

L'apparition de cette toxicité tumorale est très variable. Elle peut survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement (51).

Ces EI sont généralement diagnostiqués lors d'une consultation de suivi.

- EI des phanères

Les EI des phanères correspondent à une alopécie et une modification de la texture des cheveux et des poils (51).

Ils surviennent chez 16,6% des patients traités par V+C, 13,5% des patients traités par E+B et 6,6% des patients traités par D+T (51). Ils sont rarement graves. Aucun EI des phanères de grade ≥ 3 n'a été détecté lors d'un traitement par D+T et E+B lors des études COMBI-V et COLUMBUS Part1 (51). 0,4% des EI des phanères étaient de grades ≥ 3 avec l'association V+C dans l'essai coBRIM (51).

- EI oculaires

Les EI oculaires sont plus fréquents lors d'un traitement par E+B ou V+C que par D+T. 15,6% des patients traités par E+B et 11,3% par V+C et 4,9% par D+T sont concernés par des troubles de la vision (51).

La chorioretinopathie touche 13% des patients traités par V+C, 2,6% par E+B et 0,6% par D+T (51). Le décollement de la rétine impacte 8,9% des patients traités par V+C et 7,8% par E+B (51). Les EI oculaires de grades ≥ 3 sont rares.

Le délai d'apparition des EI oculaires est variable. Les effets se manifestent quelques heures, jours, semaines et jusqu'à plusieurs mois après l'initiation du traitement (51).

Ils sont dans la majorité des cas asymptomatiques. Des troubles visuels transitoires (vision floue, diminution de l'acuité visuelle, photophobie ou dyschromatopsie) sont des signes d'alerte.

Le diagnostic repose sur la surveillance ophtalmique pendant le traitement par TC et le signalement par le patient d'une éventuelle gêne oculaire.

- EI pulmonaires

Les EI pulmonaires sont globalement peu fréquents lors d'un traitement par TC.

La toux est le principal symptôme d'une atteinte pulmonaire (22% des patients traités par D+T, 9,3% par V+C et 8,3% par E+B) (51).

La pneumonie est plus fréquente sous V+C (2,4% des patients dont 1,2% de grades ≥ 3) que sous E+B (1,6%) et D+T (0,6%) (51).

L'embolie pulmonaire touche 3,1% des patients traités par E+B (1% de grades ≥ 3), 2% des patients traités par D+T et 0,8% par V+C (51).

Ces EI pulmonaires apparaissent en moyenne 15 jours après l'initiation de la TC (53).

Des signes évocateurs orientent le diagnostic qui est confirmé par TDM thoracique. L'exclusion d'une étiologie infectieuse est nécessaire pour une prise en charge adaptée.

- EI gastro intestinaux

Les EI gastro intestinaux sont plus fréquents chez les patients traités par V+C que par E+B et D+T (52,52).

Les diarrhées concernent 60,7% des patients traités par V+C (6,5% de grades ≥ 3), 36,4% par E+B (2,6% de grades ≥ 3) et 34,3% par D+T (1,1% de grades ≥ 3) (51).

Les nausées et vomissements touchent respectivement 36 à 42% et 26 à 31% des patients traités par TC (51).

Le diagnostic impose l'exclusion d'autres étiologies de toxicité gastro intestinale et les infections virales, bactériennes (*Clostridium difficile*) et parasitaires.

- EI hépatiques

La toxicité hépatique des TC est généralement asymptomatique (51). Elle se manifeste biologiquement par une augmentation des enzymes hépatiques (51). Les atteintes hépatiques peuvent parfois être sévères (51).

Leurs fréquences d'apparition sont décrites dans le **Tableau 15** (51).

Effets indésirables	D+T		V+C		E+B	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Augmentation des ALAT*	14.0%	2.6%	26.3%	11.3%	10.9%	5.2%
Augmentation des ASAT**	12.0%	1.4%	24.3%	8.9%	8.3%	2.1%
Augmentation des GGT***	10.9%	5.4%	21.9%	14.6%	15.1%	9.4%

* ALAT : Alanine-aminotransférase. ** ASAT : Aspartate-aminotransférase. *** GGT : Gamma-glutamyl transférase

Tableau 15 : Fréquences d'apparition des effets indésirables hépatiques liés aux thérapies ciblées (51)

Le diagnostic d'une toxicité hépatique liée aux TC se fait généralement de façon fortuite au cours d'un bilan biologique de contrôle.

- EI rénaux

Les EI rénaux sont plus fréquents chez les patients traités par V+C que par E+B et D+T (51,52). L'insuffisance rénale aiguë touche 2,8% des patients traités par V+C (dont 1,2% de grades ≥ 3), 1,6% par E+B (dont 1% de grades ≥ 3) et 1,1% par D+T (dont 1,1% de grades ≥ 3) (51).

Le diagnostic repose sur l'augmentation de la créatinine sérique découverte généralement lors d'un bilan biologique de contrôle. Une déshydratation, présente chez 4% des patients, peut également évoquer une atteinte rénale (51).

L'atteinte rénale sous TC est potentiellement grave. Elle est responsable de 21% des décès liés aux traitements chez les patients traités par E+B, 20% par D+B et 13% par V+C (52).

L'apparition est plus précoce avec l'association V+C (14 jours) qu'avec E+B (17 jours) et D+T (71 jours) (52).

- EI musculosquelettiques et neuropathiques

Parmi les EI musculosquelettiques, les arthralgies sont les plus fréquentes (51).

Elles touchent plus souvent et plus sévèrement les patients traités par V+C (38,1% dont 2,1% de grades ≥ 3) que par D+T et E+B (26,6 à 25,5% dont 0,9 à 0,5% de grades ≥ 3) (51). Des douleurs aux extrémités et des myalgies peuvent également apparaître lors d'un traitement par TC (51).

12% des patients traités par E+B, 11% par V+C et 6% par D+T décèdent à cause d'une atteinte neuropathique liée aux TC (52).

Les neuropathies apparaissent tardivement après l'initiation du traitement (54 jours pour E+B, 107 jours pour D+T et 237 jours pour V+C) (52).

- EI cardiovasculaires

Les EI cardiovasculaires sont plus fréquents avec l'association V+C qu'avec D+T et E+B (51).

Un allongement de l'intervalle QT à l'ECG apparaît chez 4,5% des patients dont 1,2% de grades ≥ 3 lors d'un traitement par V+C et semble dose dépendant (51).

La diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche concerne 11,7% des patients traités par V+C, 8,3% par D+T et 5,7% par E+B (51).

Certains facteurs de risque sont identifiés comme l'âge (> 65 ans), un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 , l'association de séances de radiothérapie aux TC et une hypertension artérielle. A la fois facteur de risque et EI, l'hypertension artérielle touche 29,5% des patients traités par D+T, 15,8% par V+C et 10,9% par E+B (51). Elle est sévère dans 6 à 15% des cas (51).

Le délai d'apparition des EI cardiovasculaires varie de 1 à 13 mois après l'initiation de la TC (51).

Le diagnostic des EI cardiovasculaires repose sur la réalisation d'un ionogramme sanguin (kaliémie, calcémie) et l'imagerie (ECG).

- EI hématologiques

Une anémie peut survenir lors d'un traitement par TC. Elle concerne majoritairement les patients traités par V+C et E+B (15,8% et 15,1%) (51). Les anémies de grades ≥ 3 concernent 1,6 à 4,2% des patients

(51). Une pâleur, un essoufflement, une fatigue, des vertiges et maux de tête peuvent orienter le diagnostic qui est confirmé par un bilan sanguin.

La neutropénie est plus fréquente lors d'un traitement par D+T (9,1%) que par E+B (2,6%) et V+C (1,2%) (51). Le diagnostic repose sur un bilan sanguin. Cet EI nécessite une prise en charge rapide afin d'éviter la survenue d'infections.

- EI généraux

- La fièvre est plus fréquente lors d'un traitement par D+T (55,1%) que par V+C et C+B (28,7% et 18,2%) (51,52).

Elle survient plus rapidement avec l'association V+C (9 jours) que D+T et E+B (28 et 35 jours) (51,52). Les symptômes évocateurs correspondent à des frissons, une déshydratation, une hypotension artérielle ou une insuffisance rénale aiguë d'origine extrarénale.

L'exclusion d'une infection et le diagnostic différentiel avec d'autres formes de toxicité sont alors nécessaires.

- L'asthénie accompagne souvent l'état fébrile.

Elle concerne 17 à 19% des patients traités par TC (51).

Il est important de distinguer une fatigue liée à la maladie d'une fatigue liée aux traitements.

5.4. Décision thérapeutique

Aucune recommandation n'est faite quant au choix d'une molécule par rapport à une autre dans le traitement du MC.

Afin d'assurer une prise en charge thérapeutique optimale, il est nécessaire de prendre en compte les caractéristiques liées à la maladie, au traitement et au patient.

5.4.1. Caractéristiques liées à la maladie

La décision thérapeutique dépend des symptômes, du stade de la tumeur, de son caractère résecable ou non et de son statut mutationnel.

5.4.2. Caractéristiques liées au traitement

- L'efficacité, la survie sans progression et la tolérance du traitement sont autant de critères essentiels dans le choix thérapeutique.

D'après l'étude DREAMseq, la survie sans progression est meilleure lors d'un traitement par l'association Ipilimumab/Nivolumab que par D+T (54). A 1 an, le taux de survie sans progression est de 49% avec l'association Ipilimumab/Nivolumab et 36% avec D+T (54). A 2 ans, les taux sont respectivement de 42% et 19% (54).

La tolérance influence l'adhésion thérapeutique du patient. Les anti PD-1 sont globalement mieux tolérés que l'anti CTLA-4 et que D+T (**Tableau 16**) (55). Une bonne tolérance limite le nombre d'arrêts de traitements liés aux EI.

Observation or placebo	1.08 (0.73, 1.60)	0.23 (0.16, 0.32)	0.30 (0.23, 0.39)	0.50 (0.34, 0.72)	0.05 (0.03, 0.08)	0.09 (0.07, 0.11)	0.49 (0.37, 0.66)
0.92 (0.63, 1.37)	Nivolumab	0.21 (0.13, 0.36)	0.28 (0.21, 0.36)	0.46 (0.32, 0.66)	0.05 (0.03, 0.08)	0.08 (0.05, 0.13)	0.45 (0.28, 0.74)
4.32 (3.12, 6.06)	4.68 (2.79, 7.86)	Dabrafenib + trametinib	1.30 (0.84, 1.99)	2.15 (1.31, 3.54)	0.21 (0.12, 0.37)	0.40 (0.27, 0.59)	2.13 (1.37, 3.30)
3.34 (2.55, 4.41)	3.62 (2.74, 4.79)	0.77 (0.50, 1.18)	Ipilimumab 10 mg/kg	1.66 (1.29, 2.13)	0.16 (0.10, 0.27)	0.31 (0.22, 0.43)	1.64 (1.10, 2.46)
2.01 (1.40, 2.92)	2.18 (1.50, 3.17)	0.47 (0.28, 0.76)	0.60 (0.47, 0.77)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.10 (0.06, 0.17)	0.18 (0.12, 0.28)	0.99 (0.62, 1.59)
20.46 (13.30, 31.55)	22.15 (12.44, 39.52)	4.73 (2.72, 8.13)	6.12 (3.69, 10.18)	10.16 (5.74, 17.93)	Other chemotherapy	1.88 (1.28, 2.75)	10.05 (5.97, 17.04)
10.91 (8.90, 13.40)	11.81 (7.61, 18.32)	2.52 (1.70, 3.69)	3.26 (2.33, 4.57)	5.41 (3.56, 8.23)	0.53 (0.36, 0.78)	IFN	5.36 (3.75, 7.66)
2.03 (1.52, 2.73)	2.20 (1.34, 3.59)	0.47 (0.30, 0.73)	0.61 (0.41, 0.91)	1.01 (0.63, 1.62)	0.10 (0.06, 0.17)	0.19 (0.13, 0.27)	Pembrolizumab

Tableau 16 : Estimations des Odds Ratio d'événements indésirables de grades 3/4 chez des patients atteints de mélanome de stades II à IV (55)

- Les avantages et inconvénients des classes thérapeutiques sont également à prendre en compte (**Tableau 17**).

Thérapies ciblées	Immunothérapies
Avantages	
Action rapide sur la tumeur et les symptômes (douleurs osseuses, ascite...) (56)	Efficacité quel que soit le statut BRAF (56)
Taux de réponse élevé : 65 à 70% en première ligne dans les essais (56)	Taux de réponse : 30 à 40% (56)
Amélioration de la survie globale : taux à 5 ans : 34% en première ligne (56)	Amélioration de la survie globale : taux à 5 ans : 38% (56)
Equivalence des trois associations avec profil de tolérance variable : permet de switcher pour contourner un EI (56)	Tolérance : 10 à 15% d’EI (56)
Administration non invasive par voie orale : amélioration de la qualité de vie (autonomie du patient), diminution du nombre et des frais d’hospitalisations, pas de nécessité de chambre implantable (moins de risque infectieux)	Observance médicamenteuse
Inconvénients	
Population limitée : 40 à 50% des MC (56)	Résistance primaire et secondaire (56)
Efficacité variable à long terme dans les formes à mauvais pronostic (LDH élevé, masse tumorale importante) (56)	Pas de marqueur prédictif de réponse (56)
Risque d’échappement (56)	EI graves imprévisibles et EI non sévères mais durables (endocriniens notamment) (56)
Risque d’un rebond à l’arrêt du traitement (56)	Administration invasive
Nombreuses interactions (56)	Hospitalisation nécessaire pour l’administration
Complexité des schémas thérapeutiques : prise orale biquotidienne, horaires, modalités de prises (56)	
Banalisation de la chimiothérapie <i>per os</i>	
Défaut d’observance médicamenteuse	

Tableau 17 : Avantages et inconvénients des anticancéreux oraux

- Il est nécessaire de prendre en compte les traitements instaurés précédemment dans la prise en charge du patient et d'anticiper les lignes thérapeutiques ultérieures.

L'essai DREAMseq montre qu'une première ligne avec l'association Ipilimumab/Nivolumab suivie d'un traitement par D+T en deuxième ligne induit un taux de réponse globale de 48% (54). Ce taux est de 30% lorsque le patient reçoit en première ligne le D+T et en deuxième ligne l'association Ipilimumab/Nivolumab (54).

Le taux de survie globale est supérieur lors d'un traitement par l'association Ipilimumab/Nivolumab puis D+T en deuxième ligne que D+T puis l'association Ipilimumab/Nivolumab (54).

Ainsi, l'association Ipilimumab/Nivolumab en première ligne suivie de D+T semble être le traitement de choix des patients atteints de MC BRAF muté (54). Ces données vont dans le sens des recommandations de l'European Society for Medical Oncology qui considèrent que l'IT doit être utilisée en première ligne afin de préserver les TC pour des lignes ultérieures (45).

Cependant, la tolérance des IT en première ligne suivies d'un traitement par TC semble moins bonne que celle des TC en première ligne (**Figure 9**). Il est alors nécessaire d'adapter le choix thérapeutique aux besoins et à l'état général du patient.

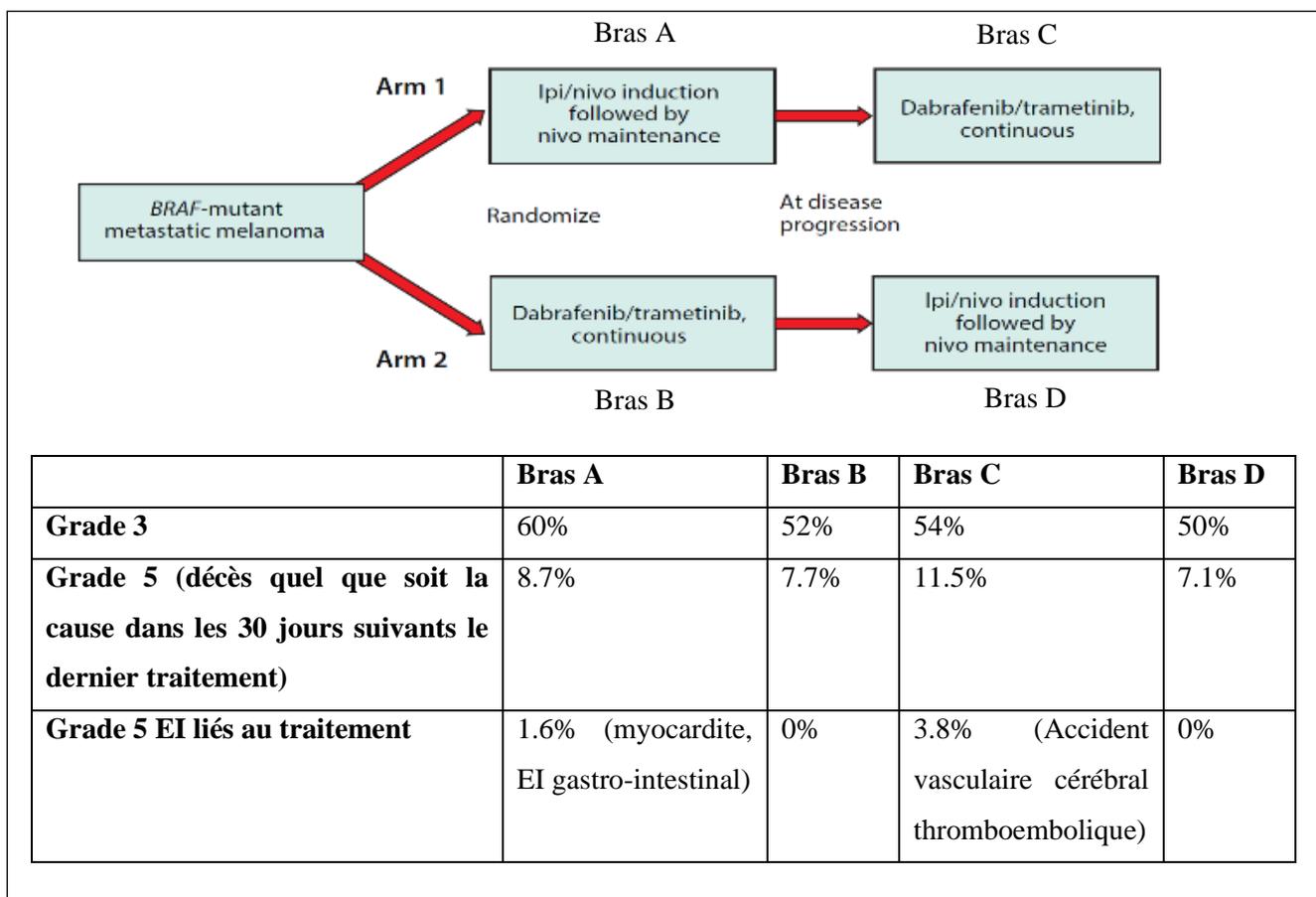


Figure 9 : Fréquences des effets indésirables de l'essai DREAMseq (54)

5.4.3. Caractéristiques liées au patient

L'âge du patient, la qualité de vie, les antécédents médicaux ainsi que les symptômes avant la mise en place du traitement sont pris en compte afin de proposer la thérapeutique la plus appropriée en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance.

Il existe des outils d'aide au choix thérapeutique. Le score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) détermine, par exemple, la capacité du patient à tolérer les thérapies (**Tableau 18**) (57).

Criteria	Score	Description
Asymptomatic	0	Fully active, able to carry on all predisease activities without restriction.
Symptomatic but completely ambulatory	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. For example, light housework, office work.
Symptomatic, <50% in bed during the day	2	Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
Symptomatic, >50% in bed, but not bedbound	3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours.
Bedbound	4	Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.
Death	5	

Tableau 18 : Description du score ECOG (57)

Pour conclure cette partie, il est à noter que la complexité des traitements du MC nécessite un suivi particulier par des professionnels formés. En effet, le respect des modalités d'administrations, l'identification et la gestion des EI vont influencer l'adhésion thérapeutique du patient et donc l'efficacité du traitement. Le pharmacien a alors un rôle essentiel dans la prise en charge thérapeutique du MC.

PARTIE III : PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE MELANOME CUTANE

L'intervention du pharmacien auprès des patients atteints de MC s'inscrit dans une prise en charge pluridisciplinaire. En effet, le virage ambulatoire réorganise les soins autour d'une prise en charge associant plusieurs professionnels à la fois en ville et à l'hôpital. Il est alors essentiel d'assurer le lien entre les différents intervenants dans la prise en charge des patients. Ceci est d'autant plus valable que le patient atteint de MC est un patient complexe de par les soins, coûts et thérapeutiques que la pathologie induit.

1. L'organisation des soins

L'organisation des soins en France est en pleine transformation. En effet, face à une population vieillissante, une augmentation des maladies chroniques et la persistance des inégalités d'accès aux soins, le système de santé ne semblait plus adapté aux besoins de la population. Le virage ambulatoire est alors engagé. La Loi de modernisation de la santé (Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016) est l'un des leviers de cette transformation suivi par le programme *Ma Santé 2022*.

La transformation du système de santé s'accompagne d'une structuration de la lutte contre le cancer qui a débuté en 2003 par la mise en place de plans nationaux. L'objectif est d'organiser les soins et accompagner les patients et les aidants. Il s'agit alors d'améliorer la qualité de la prise en charge (plan cancer 2003 – 2007), de prendre en compte les inégalités d'accès aux soins et les facteurs individuels et environnementaux pour une prise en charge personnalisée, de renforcer le lien ville-hôpital (plan cancer 2009 – 2013) et de réduire les inégalités face au cancer (plan cancer 2014 – 2019) (58). Actuellement, la stratégie de lutte contre les cancers 2021 – 2030 s'organise autour de quatre axes : la prévention, la lutte contre les cancers de mauvais pronostic, l'accès aux progrès et l'amélioration de la qualité de vie (58).

La prise en charge du patient se veut désormais globale. Les soins s'organisent en parcours de santé, de soins et de vie afin d'y intégrer la prévention, l'accompagnement médicosocial et social ainsi que l'environnement familial, social et professionnel du malade (59,60).

Un des leviers de la transformation du système de santé est le développement des soins de proximité. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « *les soins de santé primaires doivent être accessibles à tous, dans tous les contextes, dans toutes les communautés. Ils représentent le premier niveau de contact des individus, de la famille et de la communauté avec le système national de santé, rapprochant le plus possible les soins de santé de l'endroit où vivent et travaillent les gens, et ils constituent le premier élément d'un processus ininterrompu de protection sanitaire* » (61).

Les soins de premier recours impliquent différents professionnels présents sur un territoire (médecins, pharmaciens d'officine, infirmiers, ...). Ils exercent de façon coordonnée avec les soins de deuxième et troisième recours dont les activités diffèrent selon le niveau d'expertise.

Les soins de deuxième recours correspondent aux soins dispensés par des médecins spécialistes, ambulatoires ou en établissements de santé.

Les établissements de santé disposant de plateaux techniques lourds constituent les soins de troisième recours.

Ces trois niveaux de soins caractérisent la gradation des soins qui permet une gestion pertinente des ressources en santé (62).

Cette organisation nécessite une coordination de l'ensemble du système de santé afin d'assurer une continuité des soins. La coordination des soins correspond à des « *activités de soins à un patient entre plusieurs acteurs du système de santé. Elle implique la mobilisation de personnels et d'autres ressources nécessaires à la prise en charge du patient et est souvent gérée par l'échange d'informations entre les participants responsables de différents aspects des soins* » (63).

Le médecin traitant a un rôle central dans la coordination des soins. Il oriente le patient vers des soins appropriés sur un territoire donné. Différentes organisations tendent à assurer la coordination des soins comme les maisons et centres de santé, les Dispositifs d'Appui à la Coordination (DAC) dont les Plateformes Territoriales d'Appui (PTA) et les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS).

1.1. Les maisons de santé

Les maisons de santé regroupent des personnels médicaux, des pharmaciens et des auxiliaires médicaux. Introduites par le Code de la Santé Publique en 2007 avec la Loi de financement de la sécurité sociale du 19 décembre 2007, elles correspondent à des structures pluriprofessionnelles et assurent un exercice coordonné. En juin 2021, 1 889 maisons de santé étaient actives sur le territoire français (64).

1.2. Les dispositifs d'appui à la coordination

Les DAC ont pour mission de structurer l'offre sanitaire, sociale et médicosociale existante sur un territoire donné en s'adaptant aux besoins. Depuis juillet 2022, une harmonisation a permis de couvrir chaque territoire français d'un DAC (65).

Destinés aux professionnels de santé de ville (libéraux ou salariés), aux personnels des établissements de santé (publics, privés, Hospitalisation A Domicile (HAD)), aux professionnels sociaux et médico-sociaux, ils ont pour missions (66) :

- D'apporter des informations sur les ressources médicales, soignantes et administratives disponibles sur le territoire,
- De fournir des aides à l'organisation des parcours de soins et de santé,
- D'assurer une coordination spécifique et un soutien pour les prises en charges complexes avec l'organisation d'un plan d'action personnalisé.

Les patients et aidants peuvent également faire appel aux services des DAC pour obtenir (65,66) :

- Des informations sur les ressources médicales, soignantes et administratives disponibles sur le territoire ;
- Des conseils (prévention), une écoute, des supports et des formations pour mieux vivre le parcours de soins et devenir acteur de la prise en charge ;
- Des aides favorisant le maintien à domicile ;
- Une mise en relation avec des professionnels adaptés à leurs besoins ;
- Un Plan Personnalisé de Soins (PPS).

D'après une enquête de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), en novembre 2021, 119 DAC recouvraient le territoire français (66).

Les PTA intègrent les DAC. Elles viennent en aide aux professionnels qui font face à une situation complexe comme celle d'un patient atteint de MC.

1.3. Les communautés professionnelles territoriales de santé

Les CPTS sont créées par la Loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 et soutenues par le plan de transformation du système de santé *Ma santé 2022*. Elles regroupent des professionnels de santé de ville (libéraux et salariés), des établissements de santé, des établissements et services médico-sociaux et sociaux autour d'un projet pour répondre à une problématique sur un territoire donné (67). Elles agissent de façon contractuelle avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) (67). Les CPTS permettent ainsi de rendre attractif le territoire, d'organiser des soins non programmés, de favoriser le maintien à domicile des patients tout en assurant une coordination ville – hôpital.

1.4. La création de nouveaux métiers

Pour renforcer la nouvelle organisation des soins, la Loi de modernisation du système de santé a créé de nouveaux métiers tels que les infirmiers en pratique avancée qui, au sein d'une équipe de soins primaires, peuvent assurer le suivi des patients atteints de maladie chronique et prescrire par exemple des examens complémentaires ou adapter les prescriptions médicamenteuses (59).

En 2010, l'Institut National du Cancer (INCa) a expérimenté l'intervention d'Infirmiers Diplômés d'Etat de Coordination (IDEC) dans les hôpitaux, auprès de patients atteints de cancers. Face au succès de cette expérimentation, les IDEC sont désormais des intervenants à part entière dans la prise en charge des patients. Ils permettent d'effectuer le lien ville-hôpital et de faciliter le parcours des patients en leur apportant des informations, une écoute et un soutien (63).

La transformation du système de santé s'inscrit dans une volonté de limiter les durées de séjours hospitaliers. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021 – 2030 souhaite privilégier des lieux de soins plus adaptés avec des soins ambulatoires dès que possibles (actions II.4.7 et IV.7.7) (68).

Ainsi, le maintien à domicile est favorisé et limite le risque de perte d'autonomie.

Les principales organisations de maintien à domicile sont les Hôpitaux De Jour (HDJ) et les HAD.

1.5. Les hôpitaux de jour

Les HDJ sont une alternative à l'hospitalisation complète. Ils permettent un suivi spécialisé, coordonné et pluridisciplinaire notamment dans le cas d'une maladie complexe. Le patient, admis à l'hôpital pour une durée de moins de 12h et sans nuitée, peut ainsi bénéficier de consultations et d'actes nécessitant des moyens techniques non disponibles en ville ainsi que d'avis spécialisés. Le cadre juridique des HDJ est défini par les articles D.6124-301 du Code de la Santé Publique. La structure d'HDJ nécessite une organisation et des locaux spécifiques ainsi que des moyens matériels et humains regroupant une équipe médicale et une équipe paramédicale.

1.6. Les hospitalisations à domicile

Les HAD sont également une alternative à l'hospitalisation complète. Elles sont mises en place pour des patients nécessitant des soins trop complexes pour être réalisés en ville. L'HAD permet de libérer des lits d'hôpitaux et de maintenir le patient dans son environnement habituel (domicile ou établissement médico-social). Il est donc nécessaire d'évaluer les besoins thérapeutiques et prendre en compte l'environnement du patient pour détecter les aménagements nécessaires. Des soignants d'établissements de santé et des professionnels libéraux exercent alors de façon coordonnée pour assurer la continuité des soins.

Le patient en HAD est rattaché à un établissement qui pratique l'HAD. L'organisation des soins (nature, horaires, conditions d'approvisionnement du matériel et des médicaments, ...) est discutée par l'équipe de coordination de l'établissement HAD. Les soins réalisés au domicile peuvent quant à eux être réalisés par des professionnels libéraux (infirmiers, kinésithérapeutes...). Les produits pharmaceutiques peuvent être fournis par la pharmacie de l'établissement HAD ou par un pharmacien d'officine. L'HAD est prise en charge par l'assurance maladie et les mutuelles complémentaires, au même titre qu'une hospitalisation classique.

En 2020, 154 000 patients étaient hospitalisés en HAD ce qui représente 6,6 millions de journées d'hospitalisation (69). Les chimiothérapies à domicile et/ou surveillances post chimiothérapies représentent 6% des patients HAD (70). Ce mode de prise en charge tend à se développer. On observe

une augmentation de 19,6% du nombre de journées HAD « chimiothérapie cancéreuse » entre 2019 et 2020 (71). Une feuille de route pour les années 2021 – 2026 a été établie (71).

Elle identifie différents axes pour favoriser le développement de l'HAD :

- Améliorer l'attractivité de l'HAD ;
- Développer l'offre de soins et l'intégrer dans le territoire ;
- Assurer la prise en charge des personnes vulnérables et favoriser le lien avec le secteur médico-social et social ;
- Assurer des soins de qualité et pertinents ;
- Améliorer le circuit du médicament et des systèmes d'informations ;
- Développer la *e-santé* ;
- Diversifier les prises en charge ;
- Soutenir les aidants et améliorer l'environnement du patient ;
- Favoriser la recherche et l'innovation.

2. Le numérique en santé

Le développement du numérique apparaît comme un levier indispensable de la transformation du système de santé. Il s'agit de mieux communiquer et coordonner les professionnels de santé, tout en plaçant le patient au centre des soins et en favorisant son implication. Cela constitue l'une des priorités du programme *Ma santé 2022* et de la Commission Européenne pour 2019 – 2024 (72). Plusieurs actions de la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021 – 2030 souhaitent le développement d'outils pertinents (action II.9.3) en investissant dans le partage de données (action IV.5.4) afin de garantir la coordination des acteurs grâce au numérique (action IV.4.2) (68).

Les outils de la santé et des soins numériques visent à améliorer la prévention, le diagnostic, le traitement, la surveillance et la gestion des problèmes de santé. Ils améliorent l'accès, la qualité et l'efficacité des soins (72). Il est alors nécessaire de garantir la sécurité de ces données (72).

Courant 2021, 45 000 professionnels ont eu recours aux outils numériques afin d'assurer la coordination des soins (73).

2.1. Le dossier communicant en cancérologie

Le Dossier Communicant en Cancérologie (DCC) est un des outils utilisés en oncologie. Il intègre notamment le compte rendu de la Réunion de Concertation Pluriprofessionnelle (RCP) et le PPS dont les Soins Oncologiques de Support (SOS). Alimenté tout au long du parcours du patient, il permet un suivi et une prise en charge optimale. En 2017, 81% des patients disposaient d'un DCC (74). La fiche de synthèse de la RCP y était dématérialisée dans 96% des cas (74). 67% d'entre elles étaient structurées de façon à assurer le lien ville-hôpital (74).

2.2. Le *e-parcours*

Le *e-parcours* renforce les échanges entre professionnels à travers un bouquet de services numériques pour permettre une prise en charge globale et personnalisée des patients (73). Il est mis en place à travers le volet numérique du programme *Ma santé 2022* (action 14 de la feuille de route du numérique en santé) (75).

2.3. *Mon espace santé*

Conséquence d'une offre de santé peu lisible, *Mon espace santé* a été créé par la Loi n° 2019-774 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (76). Il s'agit d'un espace numérique individuel, disponible depuis 2022, qui permet le stockage et le partage des documents et données de santé de façon sécurisée. En effet, ce service est sous la protection de l'Etat français et de l'Assurance Maladie. *Mon espace santé* regroupe le Dossier Médical Partagé (DMP) et une messagerie instantanée. L'espace est personnalisé. Le patient l'alimente lui-même et donne l'accès aux professionnels de santé de son choix.

Le dossier médical de *Mon espace santé* est constitué (76) :

- Du DMP. Désormais accessible sur cette plateforme, le DMP correspond à l'ensemble des documents liés à la santé du patient (comptes rendus médicaux, résultats d'imagerie, résultats d'analyses biologiques...). En 2019, 425 établissements de santé dont 21 centres hospitalo-universitaires s'étaient engagés à alimenter le DMP de leurs patients (75). 705 établissements

d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ont signé la convention d'accompagnement au déploiement du DMP auprès de leurs résidents (75).

- D'un profil médical avec un volet administratif (identité, coordonnées, contacts d'urgence, directives anticipées, dons d'organes...) et un volet médical (maladies, traitements, allergies, vaccinations, historique des soins...).
- De mesures de santé telles que le poids, la taille, l'IMC, le tour de taille, la température, le taux de glycémie, le niveau de douleur, la fréquence cardiaque...

Il s'agit d'une plateforme en constante évolution puisqu'un volet préventif tend à être développé avec par exemple, l'ajout du nombre de pas prévu dans l'année 2022 (76).

Un agenda santé est également inclus dans l'espace (76). Afin de le rendre attractif et ludique, il peut être en lien avec des plateformes externes comme des applications de prises de rendez-vous, des rappels de traitements ou autres (76).

Dans l'intérêt de personnaliser *Mon espace santé* et autonomiser les usagers, un catalogue de services y est proposé (76). Il permet aux usagers une lisibilité de l'offre de soins. On y trouve des services ou des applications de prévention, de prises de rendez-vous, de télémédecine, de suivis de mesures de santé, d'accès aux informations concernant les complémentaires santé... (76).

La messagerie de santé intégrée à *Mon espace santé* favorise les échanges sécurisés entre usagers et professionnels de santé.

2.4. *MMSanté*

La communication interprofessionnelle est renforcée avec le dispositif *MMSanté*. Il s'agit d'un service de messagerie électronique proposé aux acteurs des secteurs sanitaires, médicosociaux et sociaux (76). *MMSanté* tend à faciliter les échanges entre professionnels, améliorer la coordination des soins et le lien ville-hôpital, protéger les données des patients et optimiser les prises en charge (76). Cet outil permet également d'identifier l'ensemble de l'offre en santé par un annuaire national des professionnels de santé.

En 2021, 73% des établissements de santé étaient raccordés à *MMSanté*, 51% des professionnels de santé libéraux, 70% des laboratoires de biologie et 36% des EHPAD (76). Faisant partie de l'un des enjeux du Ségur, des actions sont en cours pour généraliser son utilisation à travers notamment l'élaboration de bonnes pratiques par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) (76). Une discussion est en cours quant à l'ouverture de la messagerie à d'autres acteurs comme des partenaires sanitaires étrangers, le domaine judiciaire et pénitentiaire, la CNAM, la recherche clinique ou des associations (76).

2.5. *HOP'EN*

Le programme *HOP'EN* est un plan d'action pour les systèmes d'informations hospitaliers. L'objectif est d'harmoniser les services numériques des établissements de santé, faciliter le parcours du patient et limiter les inégalités d'accès aux services numériques sur un territoire donné (77). Il s'agit de garantir la sécurité, la confidentialité, l'échange et le partage. A terme, le programme *HOP'EN* envisage de partager les résultats d'imagerie, de biologie, d'anatomopathologie, de développer le DMP, d'informatiser les prescriptions et les plans de soins, de partager l'agenda du patient, d'échanger et communiquer avec les partenaires et mettre à disposition des usagers des services en ligne (77).

L'ensemble de ces outils numériques est destiné à évoluer. Des expérimentations sont en cours dans le cadre de l'Article 51 de la Loi de financement sécurité sociale 2018 (76).

Le numérique ouvre également l'accès à de nouveaux modes de prise en charge comme la télésanté qui permet une amélioration de l'accès aux soins tout en préservant la qualité de prise en charge. Les télésoins permettent une prise en charge et un suivi à distance par un auxiliaire médical ou un pharmacien. Ce mode de prise en charge tend à se développer. Il s'agit de l'action II.8.2 de la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021 – 2030 (68).

La lisibilité de l'offre tend à être améliorée avec un référencement des services de télésurveillance et de télésoin dans *Mon espace santé* et le bouquet de services des professionnels au cours de l'année 2022 (76).

L'offre numérique doit cependant être structurée et adaptée aux enjeux actuels des parcours de santé. En effet, dans le cadre d'une prise en charge complexe, les outils actuels ne prévoient pas la mise en relation de plus de deux entités (76).

Une des principales limites du développement de la *e-santé* est la fracture numérique. L'accès au réseau internet, aux équipements et aux compétences sont des freins à ces innovations. 17% de la population est touchée par la fracture numérique. L'illectronisme concerne 38% des usagers (76).

3. La complexité du patient atteint de mélanome cutané

3.1. Particularités des soins

Face à la transformation du système de santé, la prise en charge du patient atteint de MC évolue elle aussi. Les soins dispensés aux patients sont alors partagés à la fois entre les soins hospitaliers et les soins réalisés en ville mais aussi entre les soins oncologiques et les soins habituels. Le patient doit alors être considéré dans sa globalité.

C'est dans cette dynamique que se développent les SOS. La création de ces soins fait suite à une demande des patients quant à la prise en compte des facteurs psychosociaux, environnementaux et culturels dans la prise en charge du cancer (78,79). Les patients évoquent le besoin d'une prise en charge globale des symptômes de la maladie et des effets du traitement, le besoin d'informations, d'accompagnement et le besoin d'un projet personnalisé de santé avec notamment une continuité des soins entre les structures hospitalières et extra hospitalières (79). Il s'agit d'accompagner le patient dans le vécu de sa maladie (79).

Ainsi, les SOS sont mis en place par la Circulaire DHOS du 22 Février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie et par la mesure 42 du premier plan cancer « développement des soins de support » (79,80). Ils sont définis comme « *une organisation coordonnée de différentes compétences impliquées, conjointement aux soins spécifiques oncologiques dans la prise en charge des malades* » (79). Cette approche globale du patient est soutenue dans le troisième plan cancer qui met en avant les besoins physiques, psychologiques et sociaux du patient et de son entourage (79,80). Plus récemment, la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021 – 2030 a pour objectif de proposer une offre de SOS adaptée aux besoins (action IV.2.9) et d'en assurer l'accès le plus en proximité possible (action IV.7.8) (68).

Les besoins en SOS sont identifiés par l'équipe médicale et sont évoqués dès l'annonce du diagnostic. Des grilles de repérage et d'évaluation des besoins en SOS sont disponibles afin d'orienter au mieux les patients (**Annexe 2**). Les SOS proposés aux patients sont discutés de façon pluridisciplinaire en RCP et retranscrits dans le PPS du patient. Cette pratique tend à se généraliser puisque 970 485 dossiers ont été discutés en RCP en 2016, soit 3 fois plus qu'en 2005 ; et 250 258 PPS ont été remis à des patients en 2016 (81).

Les SOS sont dispensés dans la structure où le patient est pris en charge, par les professionnels associés à cette structure (65). Selon l'offre de soins, il est également possible de bénéficier de SOS à domicile par l'intermédiaire de professionnels libéraux (diététiciens/nutritionnistes, psychologues, kinésithérapeutes...) (65). Certains SOS sont pris en charge par l'assurance maladie. Les complémentaires santé peuvent également intervenir dans le remboursement des soins (65).

L'Instruction DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux SOS des patients atteints de cancer décrit un « panier de SOS » qui comprend des soins socles, des soins complémentaires et des techniques particulières d'analgésie.

Les soins socles correspondent à :

- La prise en charge de la douleur. La douleur peut être aiguë ou chronique, liée au cancer, aux traitements, aux soins ou aux examens médicaux. Elle peut être soulagée par des médicaments, des techniques non médicales favorisant le bien-être moral et physique ou, en dernier recours, par des techniques médicales spécialisées. Ces dernières correspondent à des techniques particulières d'analgésie telles que l'hypnoanalgésie et l'antalgie intrathécale. Des structures spécialisées dans la douleur chronique assurent des consultations pluridisciplinaires et des prises en charge avec hospitalisations.
- La prise en charge diététique et nutritionnelle. Lors d'un traitement contre le cancer, des variations d'appétit et des goûts peuvent survenir. Cela entraîne dans certains cas une dénutrition pouvant avoir des conséquences néfastes sur l'état de santé général du patient. Une prise en charge diététique et nutritionnelle est alors nécessaire.
- La prise en charge psychologique. L'expression du ressenti du patient à travers des temps d'écoute et d'échange permet aux patients de faire face à la maladie et aux difficultés personnelles et familiales qu'il en résulte.

- La prise en charge sociale, familiale et professionnelle. L'accompagnement social, renforcé par la mesure 26 du plan cancer 2009 – 2013, fait partie intégrante du parcours de santé du patient (reconnaissance du cancer comme maladie professionnelle, problèmes financiers, préparation du retour à domicile, orientation dans les soins...).

Les soins de support complémentaires correspondent à :

- Une Activité Physique Adaptée (APA). Définie par le Décret n°2016-1990 du 30 décembre 2016, l'APA est encadrée par des professionnels spécialisés et fait l'objet d'une prescription médicale. Les objectifs de l'APA sont alors fixés en collaboration avec le médecin et le patient, selon ses besoins, son état physique et son état psychologique.
- Des conseils d'hygiène de vie tels qu'un accompagnement au sevrage tabagique ou alcoolique par exemple.
- Un soutien psychologique des proches et des aidants.
- Un soutien à la mise en œuvre de la préservation de la fertilité. Selon la Loi du 6 août 2004 (Loi n°2004-800), « toute personne, homme ou femme, exposée à une prise en charge qui risque d'altérer sa fonction de reproduction peut bénéficier d'une préservation de ses gamètes et de ses tissus germinaux ». Dans cette démarche, le plan cancer 2014 – 2019 a rendu l'information des patients concernant la fertilité obligatoire et a facilité l'accès aux plateformes de préservation des gamètes. Ce domaine est considéré comme un soin support complémentaire depuis l'Instruction DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer. Chez les femmes, les conservations d'ovocytes, d'embryons, de tissus ovariens sont alors possibles. Tandis que les hommes ont la possibilité d'autoconservation de spermatozoïdes ou de conservation de tissus testiculaires.
- Une prise en charge des troubles de la sexualité. Ils sont une des conséquences du cancer et de ses traitements. La prise en charge des troubles de la sexualité fait partie des soins de support complémentaires depuis l'Instruction DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer.

D'après le rapport 2018 - 2019 de l'observatoire sociétal des cancers, 61% des patients ont eu recours à au moins un SOS pendant leur parcours de soins. En moyenne, 2 professionnels différents sont consultés dans le cadre de SOS. Les kinésithérapeutes sont les principaux professionnels consultés (32%), suivent les psychologues (27%), les praticiens de médecines alternatives (22%) et les diététiciens/nutritionnistes (20%) (82) (**Figure 10**). 14% des patients ont été aidés par une assistante sociale pour des démarches administratives (82) (**Figure 10**).



Figure 10 : Professionnels de santé consultés dans le cadre des soins oncologiques de support (82)

Parmi les patients n'ayant pas recours aux SOS, 75% d'entre eux n'en ressentent pas le besoin et 14% estiment que le manque d'informations est la cause du non recours aux SOS (82). Les SOS ont été proposés par des infirmiers référents à 23% des patients interrogés d'après le deuxième baromètre de l'association francophone des SOS (80). On remarque qu'ils sont davantage proposés à un stade avancé (87%) que lors de l'annonce du diagnostic (63%) et au stade adjuvant (41%) (80).

3.2. Coûts de la prise en charge

La prise en charge du patient atteint de MC est coûteuse. Le MC est considéré comme une affection de longue durée ; l'ensemble des soins est pris en charge par l'Assurance Maladie.

Le montant des soins hospitaliers des patients atteints d'un « cancer autre » remboursés par l'Assurance Maladie a augmenté de 18,79% entre 2015 et 2020 (4 438 501 712 € en 2015 et 6 081 255 706 € en 2020) alors que la prévalence de ce type de cancer a augmenté de 2,79% (83).

En 2020, les hospitalisations de séjours de Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) du secteur public représentaient la part la plus importante des remboursements hospitaliers (2 950 140 063 €) (**Tableau 19**). Les hospitalisations incluses dans la liste en sus MCO représentaient la deuxième dépense des montants hospitaliers remboursés en 2020 (1 451 684 617 €). Le secteur privé représentait un moindre montant des soins hospitaliers remboursés par l'Assurance Maladie (611 757 626 € liés aux hospitalisations de séjours MCO remboursés en 2020 et 222 002 441 € liés aux hospitalisations liste en sus MCO en 2020).

L'effet du virage ambulatoire est visible sur les montants remboursés en termes d'actes et de consultations externes MCO du secteur public qui ont augmenté de 20,51% (188 287 831 € en 2015 et 236 871 045 € en 2020). Les hospitalisations en HAD représentaient 128 743 941 € remboursés en 2015, 192 252 225 € en 2020 dans le secteur public et 93 642 180 € en 2015 et 122 558 747 € en 2020 dans le secteur privé (évolution respective de 33,03% et 23,59%).

Montants des soins d'hospitalisation remboursés par l'assurance maladie	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Evolution 2015 vs 2020 (%)
Actes et consultations externes MCO secteur public remboursés	188 287 831 €	203 435 116 €	211 883 755 €	227 774 837 €	242 883 863 €	236 871 045 €	20,51
Hospitalisations en HAD secteur privé	93 642 180 €	85 850 363 €	106 916 563 €	110 091 206 €	96 695 831 €	122 558 747 €	23,59
Hospitalisations en HAD secteur public remboursées	128 743 941 €	146 222 056 €	157 903 008 €	165 765 485 €	178 253 771 €	192 252 225 €	33,03
Hospitalisations en psychiatrie secteur privé remboursées	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	/
Hospitalisations en psychiatrie secteur public remboursées	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	/
Hospitalisations en SSR secteur privé remboursées	79 213 683 €	82 513 218 €	84 875 178 €	84 749 752 €	65 335 255 €	85 153 559 €	6,98
Hospitalisations en SSR secteur public remboursées	212 049 201 €	209 276 740 €	206 632 340 €	206 717 122 €	203 686 956 €	208 835 383 €	-1,54
Hospitalisations liste en sus MCO secteur privé remboursées	120 533 645 €	118 112 123 €	135 267 416 €	146 707 157 €	166 325 878 €	222 002 441 €	45,71
Hospitalisations liste en sus MCO secteur public remboursées	630 416 454 €	633 911 039 €	905 928 729 €	970 202 097 €	1 184 461 468 €	1 451 684 617 €	56,57
Hospitalisations séjour MCO secteur privé remboursées	611 142 266 €	616 458 188 €	618 430 166 €	617 111 035 €	625 358 046 €	611 757 626 €	0,10
Hospitalisations séjour MCO secteur public remboursées	2 874 472 511 €	2 956 638 808 €	2 984 754 531 €	2 984 948 493 €	3 027 385 630 €	2 950 140 063 €	2,56
Total hospitalisations (tous secteurs) remboursées	4 938 501 712 €	5 052 417 651 €	5 412 591 686 €	5 514 067 184 €	5 790 386 698 €	6 081 255 706 €	18,79

Tableau 19 : Montants des soins d'hospitalisations remboursés par l'Assurance Maladie chez les patients atteints d'un « autre cancer » (83)

Le montant remboursé des soins de ville a augmenté de 28,68% entre 2015 et 2020 (2 699 430 081 € vs 3 784 890 036 €) (**Tableau 20**). Les médicaments remboursés représentent la part la plus importante des remboursements. C'est le montant remboursé de soins de ville qui a le plus augmenté (+35,69% (1 488 344 479€ en 2015 et 2 314 384 377€ en 2020)). Ceci peut être corrélé à l'essor des Thérapies Orales (TO), elles-mêmes coûteuses.

Montants des soins de ville remboursés par l'assurance maladie	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Evolution 2015 vs 2020 (%)
Autres dépenses de soins de ville remboursés	2 661 137 €	2 869 838 €	1 374 979 €	3 141 009 €	3 183 221 €	2 958 103 €	10,04
Autres produits de santé remboursés	189 475 130 €	204 213 463 €	205 151 971 €	212 269 884 €	215 550 476 €	229 624 564 €	17,48
Biologie remboursée	93 065 239 €	98 815 464 €	104 658 932 €	106 953 656 €	111 512 758 €	121 181 369 €	23,20
Médicaments remboursés	1 488 344 479 €	1 666 317 107 €	1 750 124 675 €	1 928 755 436 €	2 103 121 171 €	2 314 384 377 €	35,69
Soins autres spécialistes remboursés	240 273 968 €	259 211 517 €	278 977 791 €	298 646 023 €	309 841 808 €	318 865 707 €	24,65
Soins d'autres paramédicaux remboursés	3 868 959 €	4 342 294 €	4 441 876 €	5 056 238 €	5 235 845 €	4 793 303 €	19,28
Soins de généralistes remboursés	39 100 222 €	40 569 303 €	43 495 645 €	45 203 187 €	44 982 643 €	44 769 453 €	12,66
Soins de kinésithérapie remboursés	27 273 903 €	29 355 243 €	31 608 842 €	33 400 311 €	34 309 549 €	30 556 108 €	10,74
Soins de sage-femmes remboursés	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	/
Soins dentaires remboursés	15 561 153 €	15 850 007 €	16 920 880 €	17 586 101 €	18 418 978 €	17 356 491 €	10,34
Soins infirmiers remboursés	197 083 867 €	209 511 334 €	218 079 827 €	229 774 983 €	230 115 368 €	245 970 981 €	19,88
Transports remboursés	402 722 024 €	424 353 742 €	447 981 965 €	460 825 543 €	449 316 418 €	454 429 580 €	11,38
Total montant des soins de ville remboursés par l'assurance maladie	2 699 430 081 €	2 955 409 312 €	3 102 817 383 €	3 341 612 371 €	3 525 588 235 €	3 784 890 036 €	28,68

Tableau 20 : Montants des soins de ville remboursés par l'assurance maladie chez les patients atteints d'un « autre cancer » (83)

3.3. L'observance et l'adhésion thérapeutique

Avec le virage ambulatoire, de nouveaux défis apparaissent dans la prise en charge des patients. Il s'agit d'améliorer de façon continue la qualité et la sécurité des soins tout en limitant les dépenses de santé et en réduisant les coûts évitables comme les hospitalisations dues aux toxicités des TO anticancéreuses par exemple.

En effet, les TO présentent de nombreux avantages pour les patients notamment le maintien dans leur environnement familial, social et professionnel en limitant les hospitalisations. Cependant, elles complexifient la prise en charge des patients notamment à cause de schémas thérapeutiques complexes, de la durée du traitement, de la tolérance, d'interactions médicamenteuses et alimentaires, de la nécessité d'un suivi particulier... Les TO rendent le patient autonome et nécessitent son implication quotidienne pour bénéficier d'un traitement efficace. L'observance est alors un des enjeux de la prise en charge des patients traités par TO. Le taux d'observance des TO anticancéreuse varie de 20 à 100% (84).

Des caractéristiques propres au patient influencent l'observance thérapeutique. Cette dernière semble plus faible chez les patients âgés, chez les femmes, chez les patients vivant seuls et chez les patients ayant plusieurs comorbidités (84,85). Un haut niveau d'études et un soutien social solide semblent en faveur d'une meilleure observance (84,85). Des facteurs liés à la maladie, tels que la durée et le stade du cancer, ont un effet sur l'observance (84). Enfin, le traitement (complexité du schéma thérapeutique, nombre de médicaments, durée, EI, impact sur les habitudes alimentaires, croyances et bénéfices attendus) joue lui aussi un rôle dans l'adhésion thérapeutique (85). Une étude révèle un taux d'observance de 77% la première année de traitement et 50% la quatrième année chez des femmes atteintes de cancer du sein traitées par Tamoxifène (85).

4. Le rôle du pharmacien

Le patient atteint de MC répond à la définition d'un patient complexe, c'est-à-dire « *une situation dans laquelle la présence simultanée d'une multitude de facteurs, médicaux, psychosociaux, culturels, environnementaux et/ou économiques sont susceptibles de perturber ou de remettre en cause la prise en charge d'un patient, voire d'aggraver son état de santé* » (63). Cette complexité laisse la place à l'intervention de professionnels dont la spécialisation permet une prise en charge optimale. Ainsi, grâce à son expertise pharmaceutique, le pharmacien a un rôle essentiel dans la prise en charge thérapeutique du MC.

La sécurisation des TO anticancéreuses est l'un des enjeux du plan cancer 2014 – 2019. En effet, l'absence d'hospitalisation lors de l'administration entraîne, en cas de mauvaise gestion du traitement, des risques de non efficacité et une perte de chance pour le patient ou à l'inverse un risque de toxicité en cas de surdosage. Les actions 3.1 à 3.4 du plan cancer 2014 – 2019 recommandent un accompagnement personnalisé et spécialisé des patients (86). Il s'agit de définir les bonnes pratiques d'utilisation des TO anticancéreuses, d'adapter l'organisation des prises en charge, d'impliquer le patient et de définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des TO anticancéreuses (86).

L'ordonnance du 15 décembre 2016 définit les missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) afin d'assurer une prise en charge pharmaceutique coordonnée et sécurisée (Art. L. 5126-1) (87). Les PUI sont chargées « *de mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé [...] et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins [...] en y associant le patient [...]* ». De plus, les activités de pharmacie clinique renforcent le lien ville-hôpital avec la coopération avec l'ensemble des intervenants dans le parcours du patient dans un objectif de sécurisation du traitement et de partage optimisé des connaissances et compétences.

4.1. Les consultations pharmaceutiques

La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) recommande la réalisation de Consultations Pharmaceutiques (CP) pour les patients traités par TO anticancéreuses (88). Elles permettent un temps d'échange avec le patient afin de recueillir des informations et délivrer des messages de prévention, d'éducation et des conseils (89). Les entretiens pharmaceutiques réalisés en officine et à l'hôpital sont un des principaux moyens d'assurer la prise en charge thérapeutique personnalisée et optimale du patient. Ils sont définis comme un « *échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation* » (90,91). Ils font partie du parcours de soins pluridisciplinaire du patient.

Les patients eux-mêmes sont demandeurs d'informations. D'après l'étude de M. Babin *et al.*, 29% d'entre eux souhaitent connaître la conduite à tenir en cas de dose oubliée, 29% espèrent obtenir davantage d'informations sur les risques liés aux EI et 24% désirent être formés à la gestion des EI (92). Respectivement 30% et 29% des patients sont demandeurs d'informations quant aux interactions des TO anticancéreuses avec l'alimentation et avec l'alcool (92).

Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology soulignent l'importance de dispenser des informations actualisées et validées scientifiquement (93). L'entretien est réalisé par un pharmacien dans un espace dédié afin de créer une relation de confiance avec le patient. Le pharmacien doit être formé à la réalisation d'entretiens et doit avoir des connaissances approfondies en cancérologie. Il s'agit de savoir quoi dire et de quelle façon, de guider l'entretien pharmaceutique afin d'interagir avec le patient et d'obtenir un maximum d'informations. La qualité de l'entretien joue un rôle important dans l'identification des problèmes liés aux traitements. Afin d'améliorer la pertinence des entretiens pharmaceutiques, la qualité des soins et de personnaliser le parcours pharmaceutique des patients, un référentiel de compétences du pharmacien réalisant des entretiens pharmaceutiques en oncologie a été

rédigé par l'Association des Coordinateurs de Réseaux de Cancérologie (91). De plus, des modèles de guide d'entretien sont mis à disposition par la SFPO (**Annexe 3** et **Annexe 4**) (88).

Les CP répondent aux processus de pharmacie clinique décrits par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (**Figure 11**) (89). Elles donnent lieu à une analyse pharmaceutique. Puis un bilan médicamenteux est réalisé grâce à la conciliation médicamenteuse et l'expertise pharmaceutique. La CP se prépare donc en amont de l'entretien par un recueil d'informations (données relatives au patient, comorbidités, thérapeutiques). Les informations obtenues sont confirmées et complétées pendant l'entretien. Des Interventions Pharmaceutiques (IP) sont alors réalisées. Elles correspondent à une « proposition de modification de la thérapeutique en lien avec un/des produits de santé » (90). Les IP aboutissent ainsi à « l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique » (90). Un plan pharmaceutique personnalisé permet la diffusion des IP aux professionnels intervenant dans le parcours du patient.

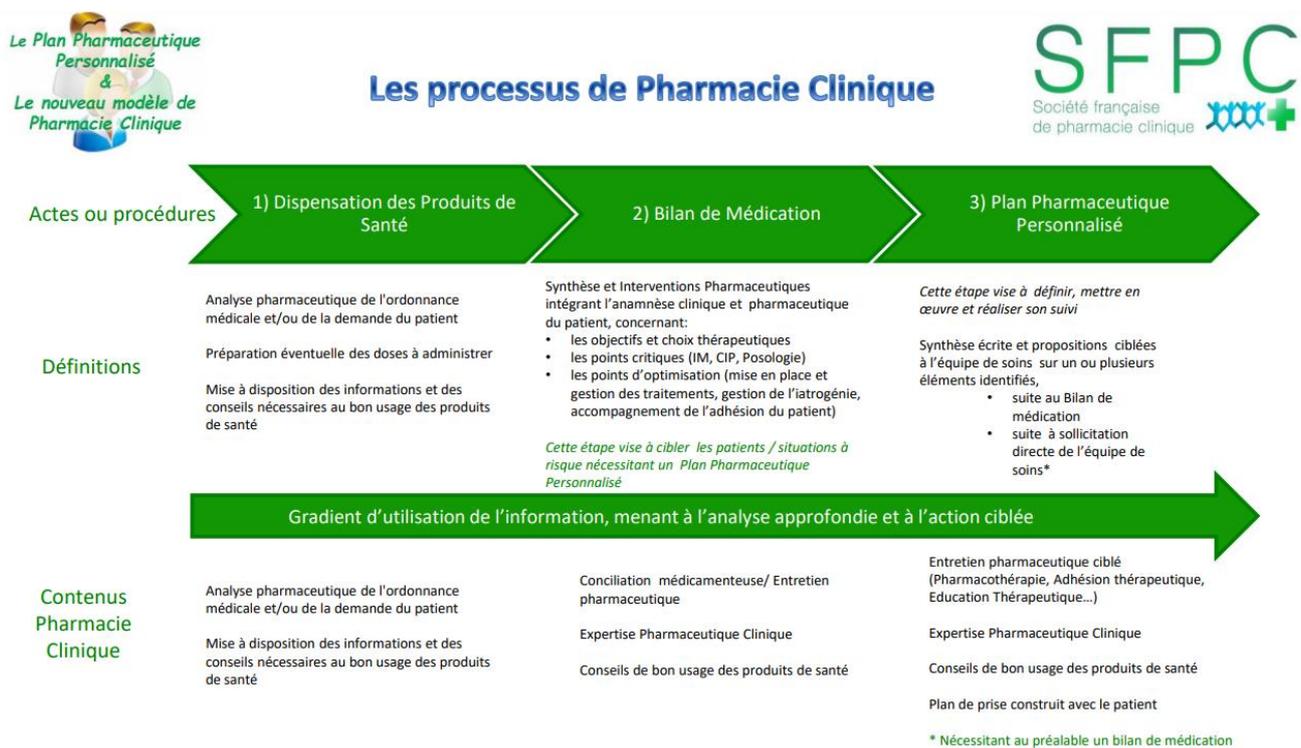


Figure 11 : Les processus de pharmacie clinique (89)

Une CP d'initiation est réalisée à l'instauration de la TO anticancéreuse. Elle dure en moyenne 45 minutes (88,89). Elle permet de faire connaissance avec le patient et d'estimer son autonomie (94).

Les CP d'initiation consistent dans un premier temps à donner des informations au patient sur ses traitements, à savoir :

- La posologie ;
- La durée de traitement ;
- Les précautions d'emploi ;
- Les EI, savoir identifier leur survenue et savoir les gérer ;
- Les informations nécessaires au bon usage du médicament telles que la gestion d'un oubli ;
- L'analyse biologique et les surveillances nécessaires.

Dans un second temps, le pharmacien s'assure de la bonne compréhension du patient quant aux informations données précédemment. Les connaissances et compétences du patient sur ses traitements anticancéreux sont évaluées (94). Le pharmacien recherche alors l'adhésion thérapeutique du patient.

Des CP de suivi sont organisées régulièrement les mois suivant l'instauration. Elles permettent d'évaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie et d'évaluer son adhésion au traitement (94). La détection précoce d'un EI permet le maintien d'un niveau de qualité de vie acceptable, limite les coûts évitables engendrés par les hospitalisations liées aux EI, l'ajout de traitements et diminue les risques de non observance liés à la tolérance des traitements. Les CP de suivi sont aussi l'occasion de mettre à jour le bilan de médication et de réaliser une nouvelle analyse pharmaceutique.

Divers outils pédagogiques sous format papier (brochures, livrets...) ou numérique (applications...) sont mis à disposition du patient pour lui permettre de consulter à tout moment les informations évoquées lors de l'entretien.

A l'issue des CP, un compte rendu est rédigé. Il est intégré au dossier du patient afin d'assurer la coordination des soins (94).

- Focus sur les médecines alternatives et complémentaires

Les CP permettent d'établir la liste des traitements du patient à travers un historique médicamenteux incluant les médicaments et les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) (94). Le pharmacien hospitalier exerce de façon coordonnée avec le pharmacien d'officine, les prescripteurs et le patient afin d'obtenir une liste exhaustive de l'ensemble des thérapeutiques consommées par le patient.

La consommation de MAC est une réelle préoccupation en cancérologie. Elle concerne 75 à 90% des patients (95). Il s'agit de thérapies non conventionnelles utilisées de façon complémentaire à la médecine conventionnelle. Selon l'OMS, les MAC « font référence à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant » (96).

Les MAC regroupent :

- Des thérapies biologiques : phytothérapie, aromathérapie (dont huiles essentielles), vitamines, oligoéléments, probiotiques ;
- Des thérapies manuelles : ostéopathie, chiropraxie ;
- Des approches « corps-esprit » : hypnose, méditation, sophrologie ;
- Des approches globales : acupuncture, homéopathie, médecine traditionnelle chinoise.

Dans l'étude de M. Babin *et al.*, 42% des patients atteints de cancer consommateurs de MAC s'orientent vers l'homéopathie, 27% vers la phytothérapie et 18% vers les vitamines (92).

Les MAC sont principalement consommées par des patients atteints de pathologies lourdes, généralement de catégories socioprofessionnelles supérieures, de sexe féminin et d'âge moyen (56 ans) (95,97).

Un stade avancé du cancer ainsi que la présence de comorbidités sont également des facteurs favorisant leurs consommations (97).

La consommation de MAC par les patients atteints de cancer s'explique par un désir d'autonomie, la volonté d'améliorer leur qualité de vie, de réduire les EI de la maladie et des traitements anticancéreux et de renforcer l'efficacité du traitement oncologique (93,96-98). En effet, 2/3 des patients atteints de cancer pensent que les MAC prolongeront leur vie et 1/3 s'attendent à ce qu'elles guérissent leur cancer (97). Pourtant, une étude montre que leur utilisation en complément d'un traitement anticancéreux oral est associée à une survie à 5 ans plus faible qu'un traitement par TO anticancéreuse sans MAC dans le cancer du sein et le cancer colorectal (97). L'utilisation de MAC peut également entraîner une certaine réserve quant à la médecine traditionnelle et entraîne plus de refus de chirurgie, chimiothérapie et

radiothérapie. Il a pourtant été montré qu'utilisées en alternative aux thérapies conventionnelles, les MAC entraînent une perte de chance (93).

L'insatisfaction vis-à-vis de la médecine conventionnelle, une mauvaise relation avec l'équipe soignante et la détresse psychologique sont autant de facteurs qui poussent les patients à consommer des MAC (98).

Bien que perçues comme un espoir de guérison, les MAC ont l'image de techniques et produits naturels et inoffensifs (96,98). Seuls 48 à 88% des patients atteints de cancer signalent leur consommation de MAC à l'équipe soignante (97). Les principales raisons de ce silence sont l'idée de thérapies douces et bénignes aux yeux des patients, l'idée d'une certaine innocuité, le manque de connaissances et le manque d'intérêt de la part des professionnels de santé (98).

Leur consommation entraîne pourtant un risque majeur d'interactions notamment avec les TO anticancéreuses qui présentent de fortes variabilités pharmacocinétiques. Ces interactions sont d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Elles peuvent entraîner un risque de surexposition entraînant une toxicité lorsque les TO sont associées à des inhibiteurs des cytochromes ou un risque de sous exposition avec perte de chance en cas d'association avec des inducteurs des cytochromes (**Figure 12**) (95).

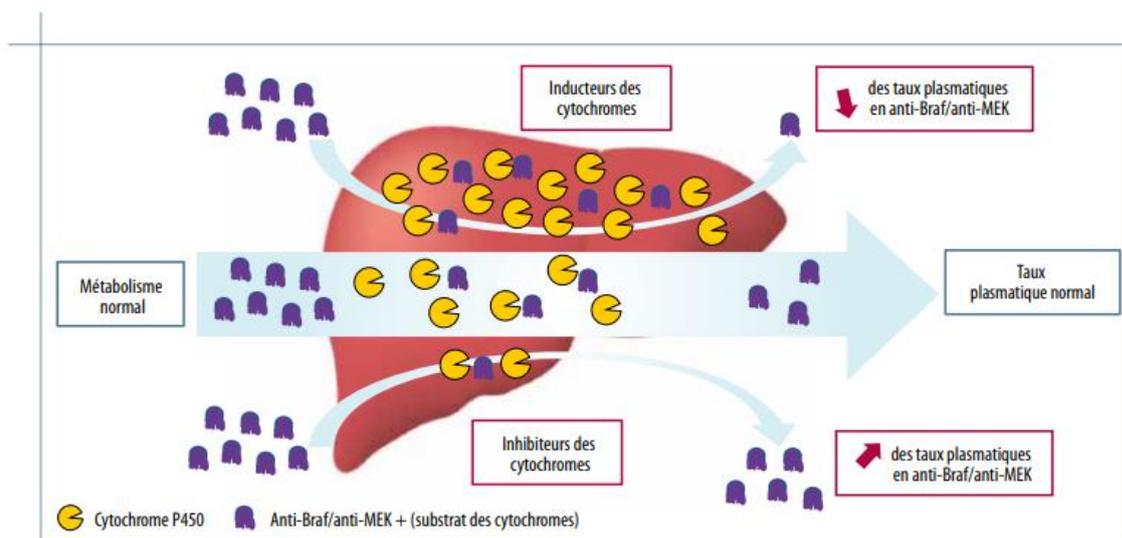


Figure 12 : Métabolisation hépatique des anti-BRAF/anti-MEK par les cytochromes P450 (93)

La connaissance des effets de la phytothérapie, aromathérapie et de certains aliments sur les systèmes enzymatiques impliqués dans la métabolisation des TO anticancéreuses est alors indispensable pour assurer l'efficacité des traitements (**Tableau 21**).

	Vemurafénib/cobimétinib			Dabrafénib/ tramétinib	Encorafénib/binimétinib		
	CYP3A4	CYP3A5	UGT2B7	CYP3A4	CYP3A4	CYP1A2	UGT 1A1
Chardon-Marie	Inhibiteur Inconnue		Inhibiteur Inconnue	Inhibiteur Inconnue	Inhibiteur Inconnue	Aucune	Inhibiteur Inconnue
Curcuma	Inhibiteur Aucune	Inhibiteur Moyenne	Inhibiteur Aucune (sauf UGT1A6)	Inhibiteur Aucune	Inhibiteur Aucune	Inhibiteur Moyenne	Inhibiteur Aucune (sauf UGT1A6)
Ginseng américain						Inhibiteur Faible	
Ginseng asiatique	Substrat Inconnue		Inhibiteur Aucune (sauf UGT2B15)	Substrat Inconnue	Substrat Inconnue	Aucune	Inhibiteur Aucune (sauf UGT2B15)
Ginseng sibérien	Inhibiteur Aucune			Inhibiteur Aucune	Inhibiteur Aucune	Inhibiteur Faible	
Passiflore	Inhibiteur Faible			Inhibiteur Faible	Inhibiteur Faible		
Pavot de Californie	Inhibiteur Faible			Inhibiteur Faible	Inhibiteur Faible		
Poivre	Inhibiteur Faible		Inhibiteur Faible	Inhibiteur Faible	Inhibiteur Faible		Inhibiteur Faible
Réglisse	Inhibiteur et inducteur Faible	Inhibiteur Forte		Inhibiteur et inducteur Faible	Inhibiteur et inducteur Faible		
Spiruline						Inhibiteur Inconnue	
Thé	Inhibiteur Inconnue			Inhibiteur Inconnue	Inhibiteur Inconnue	Inhibiteur Moyenne	
Valériane	Substrat Faible			Substrat Faible	Substrat Faible	Aucune	Modification moyenne (UGT1A6/A9)

Tableau 21 : Effets de certaines plantes sur les systèmes enzymatiques impliqués dans la métabolisation des anti-BRAF et anti-MEK (93)

L'analyse pharmaceutique réalisée lors des CP est alors complète et prend en compte le patient dans sa globalité (médicaments, MAC et aliments). Elle permet ainsi d'identifier les interactions, les toxicités et les mésusages des TO anticancéreuses.

4.2. Traçabilité des interventions pharmaceutiques

Les activités de pharmacie clinique s'inscrivent dans une démarche d'amélioration continue de la qualité. D'après les recommandations de bonnes pratiques de pharmacie clinique, il est nécessaire de prévoir et organiser la réalisation des IP (94).

Des outils de codification, de recueil et d'analyse des IP (Act-IP) sont mis à disposition par la SFPC. Les IP réalisées présentent un intérêt clinique mais également un intérêt économique. L'échelle CLEO permet ainsi d'évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des IP.

A terme, l'évaluation des pratiques professionnelles permet d'analyser l'activité et identifie les points positifs et les pistes d'amélioration.

La traçabilité des IP permet de valoriser l'expertise pharmaceutique. Cette valorisation est essentielle pour le financement des activités de pharmacie clinique.

4.3. Financement de l'activité de pharmacie clinique en oncologie

Les soins hospitaliers sont actuellement financés par la tarification à l'activité. Ce mode de financement ne semble plus adapté aux parcours des patients. Les CP en sont un exemple puisque la tarification à l'activité ne permet pas leur valorisation. Pour autant, la pharmacie clinique nécessite des moyens humains, organisationnels et matériels dont le pharmacien ne dispose pas toujours.

Pour engager le virage ambulatoire, le gouvernement tente de proposer des solutions permettant une rémunération adaptée au virage ambulatoire comme les expérimentations autorisées par l'Article 51 et les nouveaux modes de financements issus de l'Instruction de gradation.

4.3.1. Article 51

L'Article 51 de la Loi de financement de la sécurité sociale pour 2018 permet d'expérimenter de nouvelles organisations et de nouveaux modes de financements. Il s'agit d'inciter la coopération entre les différents acteurs intervenant dans le parcours de soins des patients.

L'Article 51 repose ainsi sur des expérimentations qui s'inscrivent dans une démarche de transformation de l'offre de soins. L'objectif est de proposer des prises en charge de qualité, d'améliorer la coordination des parcours et des professionnels, d'améliorer l'efficacité du système de santé, la structuration de l'ambulatoire et l'accès aux soins (99). Les projets déposés sont soumis à autorisation par arrêté ministériel pour les expérimentations nationales et à autorisation par l'ARS pour les expérimentations régionales.

Les expérimentations issues de l'Article 51 peuvent ainsi déroger aux règles de tarification actuelles. Les projets sont alors financés par le Fonds pour l'Innovation du Système de Santé (99).

D'après le rapport au Parlement 2021 sur les expérimentations innovantes en santé, 103 projets, dont 6 ciblant le cancer, ont été autorisés parmi les 570 projets recevables (100). La volonté de développer les soins ambulatoires est importante puisque 80% des projets autorisés sont déployés en ambulatoire (100).

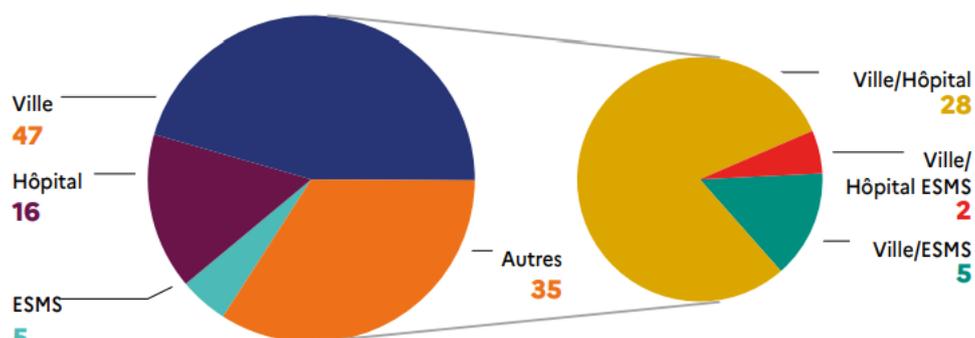


Figure 13 : Nombre d'expérimentations autorisées par secteur de déploiement (100)

Exemple de projet d'expérimentation nationale de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux : (101)

Le projet s'appuie sur trois constats que sont le nombre croissant de patients sous TO anticancéreuses, les coûts remboursés par l'Assurance Maladie, et l'importance de la gestion des EI des TO anticancéreuses.

Un circuit pluriprofessionnel entre la ville et l'hôpital (oncologue/hématologue, médecin traitant, IDEC, pharmacien hospitalier, pharmacien d'officine, infirmier libéral) est alors proposé. Le circuit inclut une évaluation tripartite, une concertation entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine, une primo-dispensation réalisée en ville, une surveillance et une gestion des EI. L'objectif est d'améliorer la qualité du suivi des patients et de réduire la consommation de soins et bien médicaux en diminuant les coûts liés aux complications.

Le projet propose un financement forfaitaire par séquence pour rémunérer l'ensemble des intervenants en cohérence avec leurs activités (**Tableau 22**). La première séquence correspond à l'initiation de la TO anticancéreuse. Elle inclut la primo prescription, la conciliation médicamenteuse, l'information du médecin traitant et de l'infirmier libéral par l'IDEC, la dispensation en officine et la surveillance initiale. Les deux autres séquences se concentrent sur le suivi du patient (concertation entre l'IDEC et le médecin traitant, suivi de l'observance par le pharmacien d'officine ou hospitalier, suivi des EI à travers l'usage d'outils numériques et/ou l'infirmier libéral).

Un prix forfaitaire a été calculé selon les coûts réels pour l'hôpital (rémunération des oncologues, pharmaciens hospitaliers et IDEC), la rémunération des pharmaciens d'officine selon les prix négociés avec les syndicats des pharmaciens d'officine et la rémunération du médecin traitant.

	OPTION A				OPTION B			
	Forfait hospitalier	Pharmaciens d'officine	Médecin traitant	TOTAL	Forfait hospitalier	Pharmaciens d'officine	Médecin traitant	TOTAL
Séquence 1	303 €	80 €	25 €	408 €	342 €	40 €	25 €	407 €
Séquence 2	365 €	80 €	25 €	470 €	434 €	0 €	25 €	459 €
Séquence 3	61 €	50 €	50 €	161 €	254 €	0 €	0 €	254 €

Option A : Médicaments délivrés en ville pour la séquence 1 et 2, avec des prescriptions semestrielles et acceptation du médecin traitant à participer au suivi distal.

Option B : Médicaments sous réserve hospitalière et autres cas ne respectant pas les conditions de l'option A.

Tableau 22 : Estimation de la rémunération nécessaire au projet (101)

Le projet envisage des économies de l'ordre de 855€ par an par patient. Ceci serait le résultat de l'exercice coordonné et pluridisciplinaire d'une équipe de soins permettant de diminuer les coûts et le gaspillage de médicaments, de diminuer les coûts d'hospitalisation liés aux EI graves, et de diminuer les coûts de transports.

4.3.2. Instruction de gradation ambulatoire

Pour faire face au virage ambulatoire, les modalités de facturation des prises en charge sans nuitée ont été révisées grâce à l'Instruction n° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 (102). Cette dernière est relative à la gradation des prises en charge ambulatoires réalisées au sein des établissements de santé ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile.

L'annexe 4 de l'Instruction évoque les *conditions de facturation des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) pour les prises en charge de moins de 24 heures* (102). L'objectif est de fixer les conditions de prise en charge en HDJ, de reconnaître l'activité intermédiaire qui y est réalisée (entre l'activité externe et l'hospitalisation complète) et de définir et sécuriser la facturation selon la prise en charge.

Les conditions de facturation d'un GHS sont précisées telles que :

- L'admission programmée en HDJ au sein d'une structure d'hospitalisation à temps partiel définie par les articles D. 6124-301-1 et suivants du Code de la Santé Publique.
- Le type de prise en charge :
 - o avec acte classant ;
 - o associée à un geste d'anesthésie générale ou loco régionale ;
 - o prise en charge de médecine.

Cette dernière nous intéresse particulièrement dans le cadre de ce manuscrit puisqu'il s'agit du mode de facturation mis en place pour les patients atteints de MC hospitalisés en HDJ.

Les prises en charge de médecine sans acte classant et mobilisant au moins 3 interventions coordonnées entraînent soit la facturation d'un GHS « intermédiaire » soit la facturation d'un GHS « plein » (**Figure 14**) (103). Le GHS « intermédiaire » est facturé dans le cas où 3 interventions sont justifiées dans la prise en charge du patient. Tandis que le GHS « plein » est facturé lorsque plus de 3 interventions ont lieu lors de la prise en charge du patient, dans le cas d'une surveillance particulière ou d'un contexte patient, et en cas d'administration d'un produit de la réserve hospitalière.

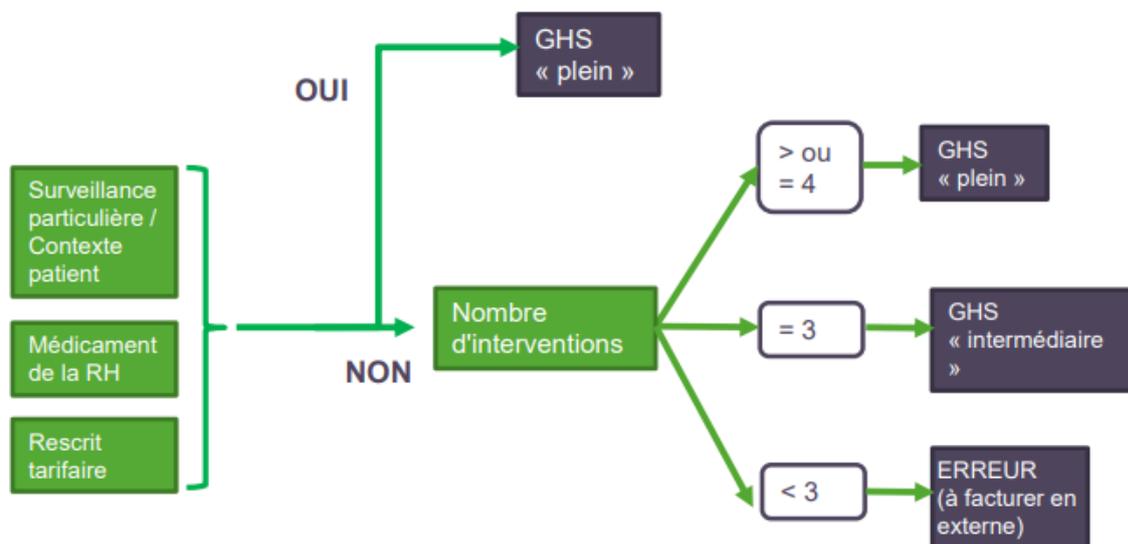


Figure 14 : Modèle de facturation des GHS pour les prises en charge hospitalières sans nuitée (103)

Les interventions sont caractérisées par un acte appartenant à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) ou par un acte ne relevant pas d'un acte CCAM réalisé auprès du patient par des professionnels médicaux, paramédicaux ou socio éducatifs. La prise en compte des interventions des professionnels paramédicaux et socio éducatifs est une véritable avancée dans la reconnaissance d'une

prise en charge pluridisciplinaire. Leurs interventions peuvent être dénombrées qu'elles soient inscrites ou non à la Nomenclature Générale des Actes Professionnels.

Concernant le décompte des interventions des professionnels médicaux, il est nécessaire que ces derniers relèvent de spécialités différentes pour pouvoir être comptés comme des interventions distinctes. Ainsi, les CP réalisées auprès des patients peuvent être dénombrées comme des interventions.

La coordination de l'ensemble des professionnels intervenant dans la prise en charge du patient est assurée par un professionnel médical. D'après l'article L. 4111-1, seuls les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sage-femmes peuvent assurer la coordination de la prise en charge.

Les actes et interventions réalisés doivent figurer dans un compte rendu ou une lettre de liaison et doivent être intégrés dans le dossier du patient. La traçabilité des interventions permet de caractériser le type de prise en charge réalisé au sein de l'HDJ.

Certains cas, comme les situations urgentes, les surveillances particulières et le contexte patient, entraînent directement la facturation d'un GHS « plein ».

Les surveillances particulières correspondent aux situations suivantes : réalisation d'un prélèvement complexe, nécessité d'isolement prophylactique, recours à un environnement de type bloc opératoire, interventionnel ou nécessitant des conditions d'asepsie spécifiques, nécessité d'une surveillance prolongée liée au risque de complication...

Le contexte patient fait référence à la fragilité et au terrain à risque du patient au moment de la prise en charge. Il s'agit alors de patients nécessitant un environnement de soins adapté au contexte. L'âge, le handicap, une pathologie psychiatrique, un état grabataire, des antécédents, une précarité sociale, une difficulté de coopération ou l'incapacité à s'exprimer sont par exemple des éléments impliqués dans le contexte patient. Ce dernier doit figurer dans le dossier du patient pour justifier la facturation d'un GHS « plein ».

Chaque GHS est associé à un tarif fixé annuellement dont les montants varient selon la pathologie. Le suivi des patients atteints de MC correspond au libellé « *explorations et surveillance pour affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus* » soit le Groupe Homogène de Malades 17M14Z (104). A ce jour, le GHS « intermédiaire » (GHS 6543) et le GHS « plein » (GHS 6522) correspondent respectivement à un tarif de 355,44€ et 715,09€ (104). La facturation d'un GHS « intermédiaire » ou « plein » a donc un rôle déterminant dans le tarif alloué aux interventions réalisées lors de la prise en charge.

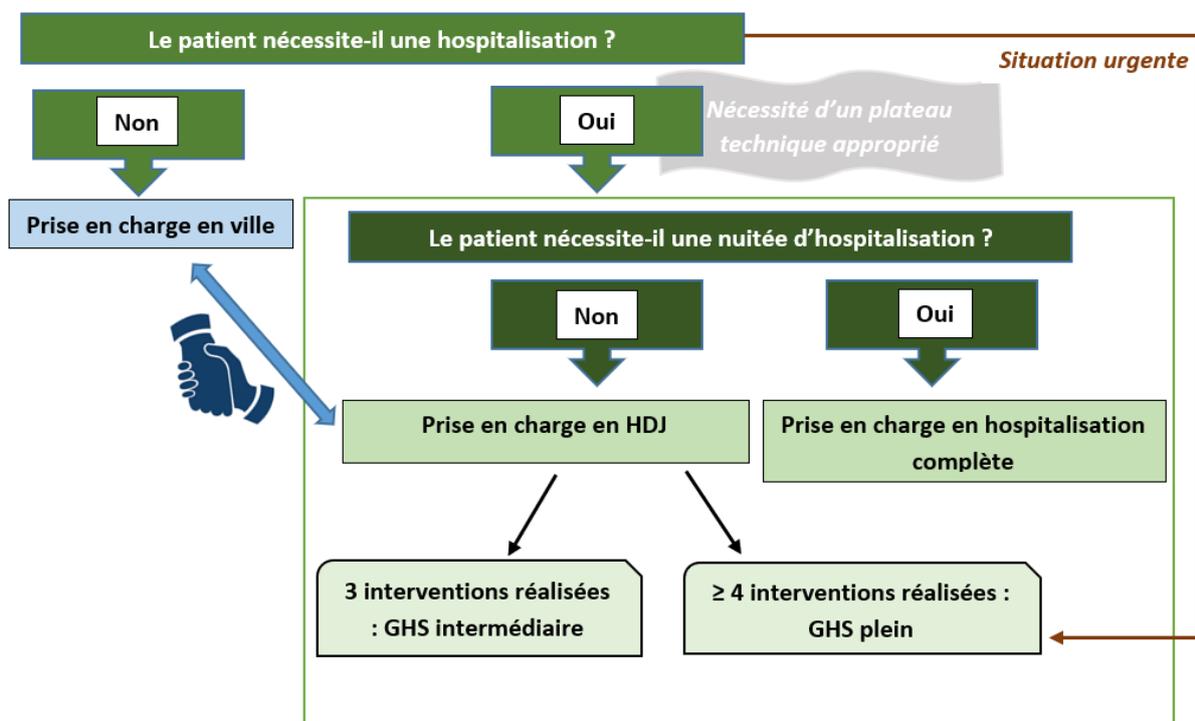


Figure 15 : Modèle de prise en charge des patients au sein du service d'onco-dermatologie de l'hôpital de la Timone

PARTIE IV : VALORISATION DU RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE

Cette étude a été réalisée suite à l'apparition de l'Instruction n° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020. Elle vise à mettre en avant le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de MC.

Depuis 2015, 1 pharmacien hospitalier de l'hôpital de la Timone à Marseille (AP-HM), 1 interne en pharmacie et 1 externe réalisent des CP à destination des patients traités par TO anticancéreuses pris en charge par le service d'onco-dermatologie du Pr Richard, principalement dans le cadre d'HDJ.

Il s'agit d'un centre de référence régional et national pour les patients atteints de pathologies cutanées malignes.

L'étude se compose d'une partie pharmaco-économique cherchant à démontrer la contribution des pharmaciens sur la facturation des séances d'HDJ des patients atteints de MC.

Une deuxième partie se concentre sur les données issues des CP.

1. Matériel et méthode

1.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, descriptive, portant sur les séances d'HDJ réalisées dans le service d'onco-dermatologie de la Timone. L'étude s'étend du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2020.

Les séances d'HDJ au cours desquelles une CP a eu lieu ont été incluses dans la partie sur la facturation. Les patients adultes atteints de MC suivis en HDJ, traités par TO anticancéreuses et ayant bénéficiés d'une CP d'initiation ont été inclus dans la partie sur les CP.

Les patients participant à des essais cliniques et les séances d'HDJ avec administration de médicaments ont été exclus.

Les séances d'HDJ facturées pendant la période de l'étude ont été identifiées grâce au Département de l'Information Médicale. La sélection des patients ayant bénéficiés d'une CP a été réalisée à partir des dossiers de la pharmacie. Ainsi, l'ensemble de l'étude considère que le pharmacien intervient dans toutes les séances d'HDJ prises en compte. Afin d'identifier le nombre et le type d'interventions réalisées lors des séances d'HDJ, les comptes rendus d'hospitalisation ont été consultés.

Les CP d'initiation prises en compte dans l'étude ont été analysées à partir des dossiers de la pharmacie.

L'accord de recueil et de traitement des données a été demandé auprès de la déléguée à la protection des données de l'AP-HM. Cette étude est rattachée au traitement 2019_01 du registre des activités de traitement de l'AP-HM sous le numéro PADS22-329.

1.2. Objectifs de l'étude

Les objectifs principaux de l'étude sont :

- d'évaluer l'impact des CP sur la facturation des séances d'HDJ ;
- de décrire les IP réalisées lors des CP.

Les objectifs secondaires sont :

- d'estimer le nombre d'interventions réalisées lors des séances d'HDJ ;
- de mettre en avant le caractère pluridisciplinaire des séances d'HDJ ;
- d'estimer le chiffre d'affaires associé aux séances d'HDJ ;
- d'estimer la contribution financière de l'activité du pharmacien hospitalier ;
- d'identifier les médicaments, aliments et MAC à l'origine de problèmes identifiés lors des CP ;
- d'identifier les problématiques rencontrées lors d'un traitement par TO anticancéreuses dans le cadre du MC ;
- de décrire les IP réalisées.

2. Données recueillies

2.1. Données liées à la facturation

Le type et le nombre d'interventions ont été recueillis. S'appuyant sur le fonctionnement des séances d'HDJ de l'hôpital de la Timone (**Figure 15**), les interventions recensées étaient celles :

- Des professionnels médicaux ;
- Des professionnels paramédicaux ;
- De l'imagerie ;
- Du pharmacien.

La présence des comptes rendus des CP dans les dossiers des patients a été identifiée.

La mention des CP dans les comptes rendus d'hospitalisation a été vérifiée.

2.2. Données liées aux consultations pharmaceutiques

Les données suivantes ont été recueillies : âge, sexe, niveau socio-culturel, mode de vie, profession, stade de la maladie, comorbidités, antécédents, traitements, thérapies alternatives et complémentaires, habitudes de vie notamment alimentaires, présence d'aidant(s), IP réalisées lors des CP, questions posées par les patients.

3. Résultats de l'étude

3.1. Résultats sur les facturations des séances d'HDJ

Aparté : Les résultats sur l'année 2019 sont une projection des tarifs mis en place par l'Instruction n° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020. En effet, la distinction entre tarif plein et tarif intermédiaire n'était pas effective en 2019. De ce fait, l'ensemble des résultats sur la facturation est une estimation.

Durant les années 2019 et 2020, respectivement 64 et 89 séances d'HDJ ont été réalisées. Le nombre d'interventions réalisées à chaque séance varie de 2 à 6 (**Tableau 23**).

Nombre d'interventions	2019	2020
2	0	1
3	28	29
4	32	50
5	2	9
6	2	0

Tableau 23 : Nombre de séances réalisées selon le nombre d'interventions

Le nombre d'interventions réalisées par séance a été simplifié en « moins de 3 interventions » (< 3 interventions), « 3 interventions » et « 4 interventions ou plus » (≥ 4 interventions) (**Figure 16**).

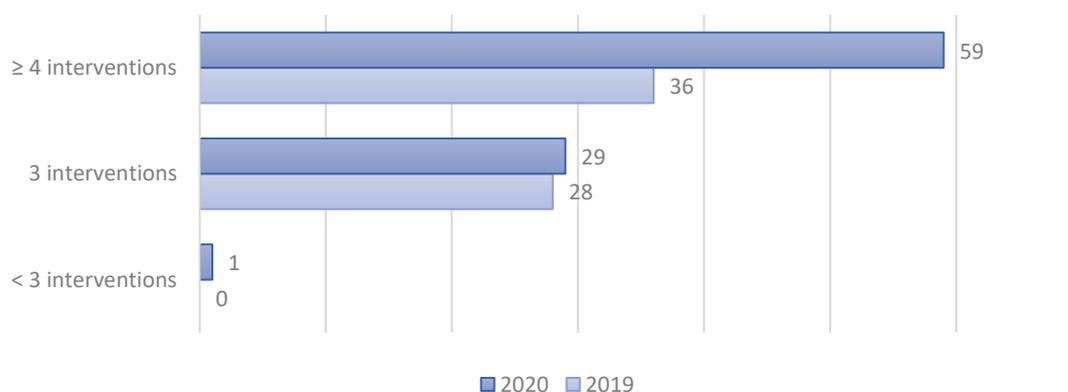


Figure 16 : Nombre de séances selon le nombre d'interventions réalisées

Les différentes interventions réalisées lors des séances d'HDJ sont décrites dans le **Tableau 24**.

	2019		2020	
	n	%	n	%
Nombre de séances avec au moins 1 professionnel médical	64	100,0	89	100,0
Nombre de séances avec 1 seul professionnel médical (oncologue)	53	82,8	67	75,3
Nombre de séances avec 2 professionnels médicaux (oncologue)	10	15,6	19	21,4
<i>Dont oncologue + cardiologue</i>	4	6,3	12	13,5
<i>Dont oncologue + gastroentérologue</i>	0	0,0	1	1,1
<i>Dont oncologue + ophtalmologue</i>	4	6,3	5	5,6
<i>Dont oncologue + endocrinologue</i>	1	1,6	0	0,0
<i>Dont oncologue + dentiste</i>	1	1,6	1	1,1
Nombre de séances avec 3 professionnels médicaux	1	1,6	3	3,4
<i>Dont oncologue + cardiologue + ophtalmologue</i>	1	1,6	3	3,4
Nombre de séances avec au moins 1 professionnel paramédical	3	4,7	6	6,7
Nombre de séances avec 1 seul professionnel paramédical (psychologue)	2	3,1	6	6,7
Nombre de séances avec 2 professionnels paramédicaux	1	1,6	0	0,0
<i>Dont psychologue + diététicien</i>	1	1,6	0	0,0
Nombre de séances incluant l'imagerie	51	79,7	69	77,5
Nombre de séances avec l'intervention d'un infirmier	39	60,9	57	64,0
Nombre de séances avec l'intervention d'un pharmacien	64	100,0	89	100,0

Tableau 24 : Détail des interventions réalisées sur l'ensemble des séances d'HDJ

Le nombre d'interventions réalisées durant les séances a permis d'estimer le chiffre d'affaires rapporté par les séances (**Tableau 25**). Les chiffres d'affaires se basent sur le tarif intermédiaire (GHS 6543) (326,00 €) et le tarif plein (GHS 6522) (657,13 €).

Nombre d'interventions	2019		2020	
	Nombre de séances	Chiffre d'affaires	Nombre de séances	Chiffre d'affaires
< 3	0	/	1	Non facturable en HDJ
3	28	9 128,00 €	29	9 454,00 €
> 3	36	23 656,68 €	59	38 770,67 €

Tableau 25 : Chiffres d'affaires correspondant aux séances facturées en fonction du nombre d'interventions réalisées

En 2019, 32 séances à 4 interventions ont été réalisées ce qui représente, par transposition du tarif plein 2020, 21 028,16 €. Sans l'intervention du pharmacien, ces séances auraient été facturées en GHS intermédiaire ce qui représente 10 432 €. L'intervention du pharmacien représente ainsi un gain de 10 596,16 €.

En 2020, une séance à moins de 3 interventions a été réalisée et ne peut donc pas être facturée en HDJ. 50 séances à 4 interventions ont été réalisées et facturées en GHS plein, ce qui représente 32 856,50 €. Sans l'intervention du pharmacien, ces séances auraient été facturées en GHS intermédiaire ce qui représente un tarif de 16 300 €. L'intervention du pharmacien représente ainsi un gain de 16 556,50 €.

Sur l'ensemble des années 2019 et 2020, la réalisation de CP a permis la facturation de 82 séances en GHS plein ce qui équivaut à un chiffre d'affaires de 27 152,66 € (**Figure 17**).

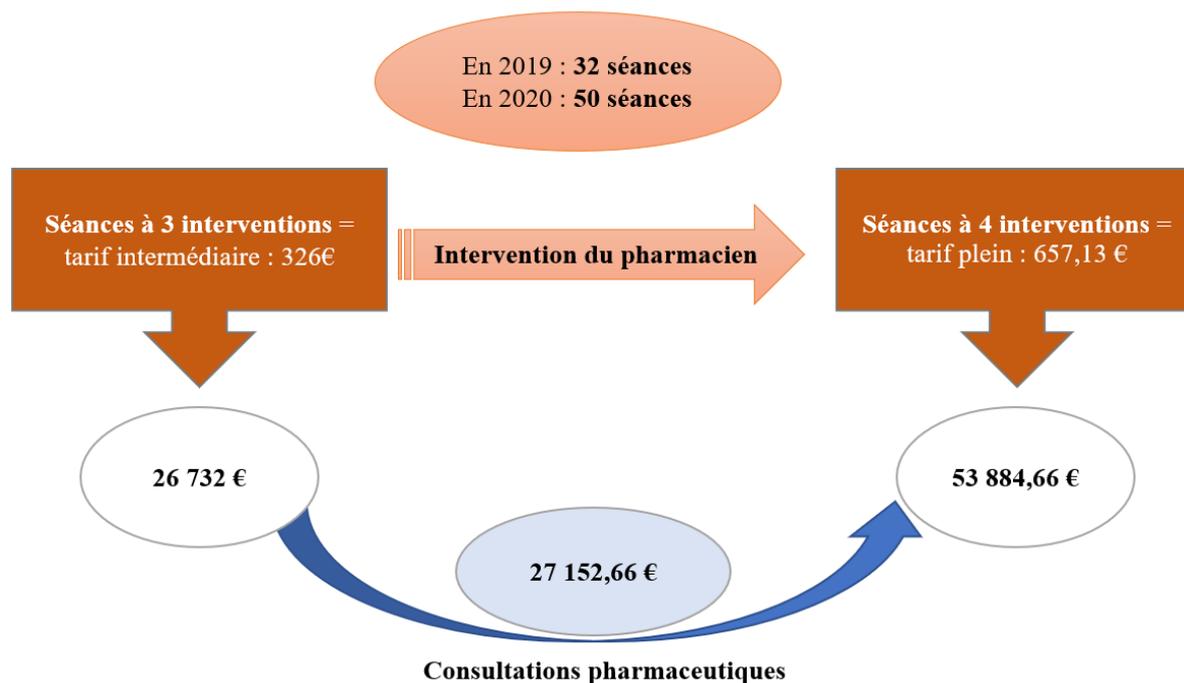


Figure 17 : Contribution des consultations pharmaceutiques dans la facturation des séances d'HDJ

En tenant compte du nombre d'interventions réalisées lors des séances d'HDJ, le chiffre d'affaires de la pharmacie est estimé à 8 781,60 € sur l'année 2019 et de 12 548,29 € sur l'année 2020 (**Tableau 26**). Au total, 21 329,89 € reviennent à la pharmacie. Ces estimations considèrent, qu'1/3 du tarif GHS des séances à 3 interventions est distribué à la pharmacie ; 1/4 du tarif GHS pour les séances à 4 interventions ; 1/5 du tarif GHS pour les séances à 5 interventions et 1/6 du tarif GHS pour les séances à 6 interventions.

Nombre d'interventions	2019	2020
3	3 042,67 €	3 151,33 €
4	5 257,04 €	8 214,13 €
5	262,85 €	1 182,83 €
6	219,04 €	0,00 €
Montant total	8 781,60 €	12 548,29 €

Tableau 26 : Chiffre d'affaires de la pharmacie en fonction du nombre d'interventions réalisées lors des séances d'HDJ

Lors de la sélection des séances au cours desquelles des CP ont eu lieu, 25 d'entre elles ne figuraient pas dans les séances facturées fournies par le Département de l'Information Médicale (**Tableau 27**).

- Pour l'une d'elle, la facturation a été faite sur la mauvaise unité fonctionnelle et n'apparaissait donc pas dans les facturations des séances de l'HDJ d'onco-dermatologie. S'agissant d'une séance à 5 interventions, cette erreur de facturation représente un manque à gagner de 657,13 €.
- 13 CP téléphoniques ont eu lieu. Ces séances ne peuvent être facturées.
- 11 séances d'HDJ n'ont pas été facturées du fait de l'absence de compte rendu d'hospitalisation ou de lettre de liaison.
 - o 7 d'entre elles ont été tracées en tant que « mémo » dans le dossier des patients (DP).
Parmi ces « mémo » :
 - 4 mentionnent la réalisation de 3 interventions lors des séances d'HDJ. Ces séances représentent 1 304 € ;
 - 3 mentionnent 4 interventions réalisées lors des séances. Ces séances représentent 1 971,39 €.

Si ces séances avaient été facturées, le gain aurait été de 3 275,39 €.

- o 4 séances ne présentent ni compte rendu d'hospitalisation ni « mémo » dans le dossier patient. On peut alors estimer la perte de gain par l'absence de facturation de ces séances à 1 304 €. Il s'agit d'une estimation à minima sur la base d'un tarif intermédiaire (intervention médicale, paramédicale et pharmaceutique).

L'estimation du manque à gagner de ces séances non facturées est de 5 236,52 €.

Causes de l'absence de facturation	Total	2019	2020
Facturation sur le mauvais HDJ	1	1	0
CP téléphoniques	13	1	12
Absence de compte rendu médical dans le DP	11	4	7
<i>dont trace écrite dans le DP</i>	7	2	5
<i>dont pas de trace écrite dans le DP</i>	4	2	2

Tableau 27 : Séances d'HDJ non facturées

Ces résultats reflètent l'importance de la traçabilité des séances d'HDJ et notamment les interventions réalisées au cours de cette dernière. Le taux de CP mentionnées dans les comptes rendus d'hospitalisation était de 60% en 2019 et de 74,51% en 2020.

3.2. Résultats sur les consultations pharmaceutiques

3.2.1. Caractéristiques de la population

39 patients ont bénéficié d'une CP d'initiation.

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le **Tableau 28**.

Caractéristiques générales de la population		n	%
Genre	Homme	24	61,5
	Femme	15	38,5
Age (année)	Age moyen (max-min)	56,92	
	Age moyen femmes (max-min)	53 (28-75)	
	Age moyen hommes (max-min)	59 (23-85)	
Situation familiale	Patient marié ou en couple	26	66,7
	Patient célibataire	8	20,5
	Patient veuf	2	5,1
	NR	3	7,7
Mode de vie	Urbain	19	48,7
	Rural	17	43,6
	Institution (clinique)	1	2,6
	NR	2	5,1
Consommation de tabac	Patient tabagique	7	17,9
	Patient utilisant une cigarette électronique	2	5,1
	NR	2	5,1
Consommation d'alcool	Occasionnelle	12	30,8
	Absente	22	56,4
	Alcoolique	1	2,6
	Régulière	2	5,1
	NR	2	5,1
Profession	Artisan, commerçant et chef d'entreprise	3	7,7
	Cadre et profession intellectuelle supérieure	5	12,8
	Employé	7	17,9
	Ouvrier	2	5,1
	Retraité	9	23,1
	Autre personne sans activité professionnelle	3	7,7
	NR	10	25,6
	Patient actif (hors retraité, NR et sans activité)	17	43,6
	Patient en arrêt maladie	7	17,9
	Arrêt maladie NR	4	10,3
Stade du MC	Adjuvant	5	12,8
	Métastatique	34	87,2

Traitement initié	D+T	30	76,9
	Tramétinib monothérapie	2	5,1
	E+B	4	10,3
	V+C	3	7,7
Ligne thérapeutique précédente	Aucune	20	51,3
	Anti-BRAF/Anti-MEK uniquement	6	15,4
	IT uniquement	16	41,0
	Anti-BRAF/Anti-MEK et IT	3	7,7
Autonomie du patient	Gestion des rendez-vous à l'hôpital	36	92,3
	Gestion des rendez-vous à l'hôpital NR	1	2,6
	Capacité d'aller chercher leurs médicaments	35	89,7
	Capacité à aller chercher les médicaments NR	1	2,6

NR : Non renseigné

Tableau 28 : Caractéristiques générales de la population de l'étude

Les comorbidités des patients ont été identifiées et sont détaillées dans l'**Annexe 5**.

17,95% des patients n'avaient pas de comorbidités.

L'hypertension artérielle était la comorbidité la plus fréquente (28,21% des patients). 15,38% des patients présentaient des troubles thyroïdiens. 10,26% des patients avaient un ulcère gastro duodéal.

En conséquence, les patients avaient en moyenne 3,95 lignes thérapeutiques hors TO anticancéreuses.

- 61,54 % des patients étaient sous antalgiques ;
- 41,03% des patients étaient traités par benzodiazépines et 12,82% par antidépresseurs ;
- 30,77% des patients prenaient des inhibiteurs de la pompe à protons.

Les médicaments habituels des patients sont détaillés dans l'**Annexe 6**.

3.2.2. Données issues des consultations pharmaceutiques

Aparté : Les IP relevées correspondent aux propositions de modification en lien avec la thérapeutique réalisées par le pharmacien. Elles sont à distinguer des interventions comptabilisées pour la facturation des séances d'HDJ.

Au total, 71 IP ont été réalisées lors des CP d'initiation.

Sur les 39 patients vu en CP, 25 ont bénéficiés d'au moins 1 IP. Le taux d'IP est alors de 64,1%.

En moyenne, 1,7 CP par patient ont été réalisées en 2019 (écart type : 0,9) et 1,8 en 2020 (écart type : 0,8).

Les nombres d'IP réalisées sont détaillés dans le **Tableau 29** et la **Figure 18**.

	Nombre d'IP	% d'IP	Nombre de patients concernés
IP sur les médicaments	33	46,5	24
IP sur l'alimentation	34	47,9	11
IP sur les MAC	4	5,6	3

Tableau 29 : Nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées et nombre de patients concernés

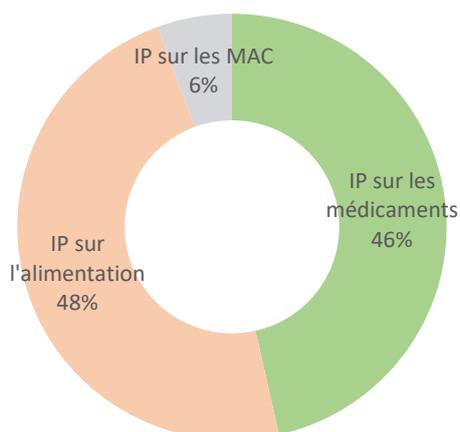


Figure 18 : Répartition des interventions pharmaceutiques réalisées lors des consultations pharmaceutiques d'initiation

Parmi les patients ayant eu au moins 1 IP (n=25), en moyenne 2,8 IP ont été réalisées par patient.

Sur l'ensemble des patients (n=39), en moyenne 1,8 IP a été réalisée par patient.

Les IP concernaient principalement l'alimentation des patients (47,9 % des IP) et les médicaments (46,5 %).

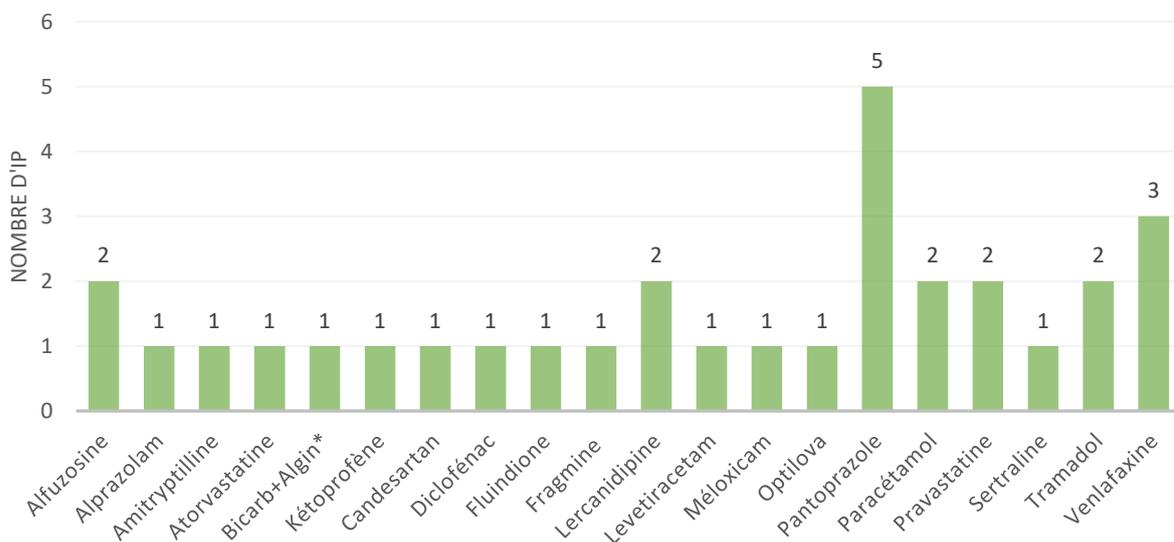
5,6 % des IP portaient sur les MAC.

Interventions pharmaceutiques liées aux médicaments

33 IP liées aux médicaments ont été réalisées. Cela concerne 24 patients, avec une moyenne de 1,37 IP par patient.

Les principaux médicaments identifiés comme problématiques étaient des inhibiteurs de la pompe à protons. Le pantoprazole représentait 15,2% des IP liées aux médicaments.

Les médicaments ayant conduit à une IP sont détaillés dans la **Figure 19**.



* : Bicarbonate de sodium + Alginate de sodium

Figure 19 : Médicaments ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique

2 IP ont été réalisées en lien avec des médicaments d'automédication.

Il s'agissait :

- D'une IP sur le Diclofénac dont le problème identifié était l'absence d'indication. Cette prescription a été arrêtée.
- Du Bicarbonate de Sodium associé à de l'Alginate de Sodium pouvant entraîner une diminution de l'absorption de la TO anticancéreuse et donc un sous dosage et un risque de perte de chance pour le patient. Une optimisation des modalités d'administration a été réalisée.

Les problèmes identifiés lors des CP sont détaillés dans la **Figure 20**.



IAM : Interaction médicamenteuse

Figure 20 : Problèmes médicamenteux identifiés lors des consultations pharmaceutiques

La majorité des problèmes identifiés concernaient des interactions entre la TO anticancéreuse et le traitement habituel du patient (63,6 %). 3 interactions entraînaient un surdosage de la TO, 6 interactions entraînaient un sous-dosage de la TO et 12 interactions entraînaient un sous dosage des traitements habituellement pris par le patient.

1 interaction entre 2 traitements habituels hors TO anticancéreuses a été identifiée au cours des CP.

Les autres problèmes identifiés correspondaient à des modalités d'administration inappropriées (n=4), des indications non traitées (n=3), des médicaments non indiqués (n=3) et un sous-dosage (n=1).

Les indications non traitées correspondaient à des observations cliniques faites durant les CP. Elles concernaient 2 troubles de la tension artérielle et 1 patient identifié comme dépressif.

Les IP réalisées sont détaillées dans la **Figure 21**. Elles correspondaient principalement à la recommandation d'un suivi thérapeutique (surveillance biologique, thérapeutique et clinique) (n=13). Ces IP concernaient des médicaments cardiovasculaires (statines (n=3)), des antidépresseurs (n=3), des inhibiteurs calciques (n=2), un antagoniste de l'angiotensine II (n=1), un antithrombotique (n=1), un anti-inflammatoire non stéroïdien (n=1), un alpha bloquant (n=1) et une tension artérielle élevée (n=1).

9 optimisations des modalités d'administration ont été réalisées, principalement dans l'objectif de limiter les interactions entre les traitements habituels et les TO anticancéreuses. Les médicaments concernés étaient le Pantoprazole (n=4), l'Alprazolam (n=1), la Venlafaxine (n=1), l'Alfuzosine (n=1), le Tramadol (n=1), le Bicarbonate de Sodium (n=1).

Les arrêts préconisés concernaient le Pantoprazole (n=1) du fait d'un risque de sous dosage de la TO, l'Amitriptylline (n=1) du fait d'un risque de surdosage de la TO, le Diclofénac (n=1) et la Fragmine (n=1) du fait de l'absence d'indication thérapeutique.

Les adaptations posologiques concernaient le Lévétiracétam (n=1) et le Paracétamol (n=1) en raison, respectivement, d'un sous dosage et de modalités d'administration inappropriées.

Les explications données aux patients portaient sur des antalgiques (Paracétamol (n=1) et Tramadol (n=1)) en lien avec des modalités d'administration inappropriées.

Une substitution a été proposée pour du Kétoprofène (n=1) en raison d'une prescription inadaptée et pour de l'Optilova® (n=1) en raison d'un risque de sous dosage du contraceptif lorsqu'il est associé à une TO anticancéreuse.

L'ajout d'une nouvelle prescription a été proposé face à une tension artérielle élevée chez un des patients.

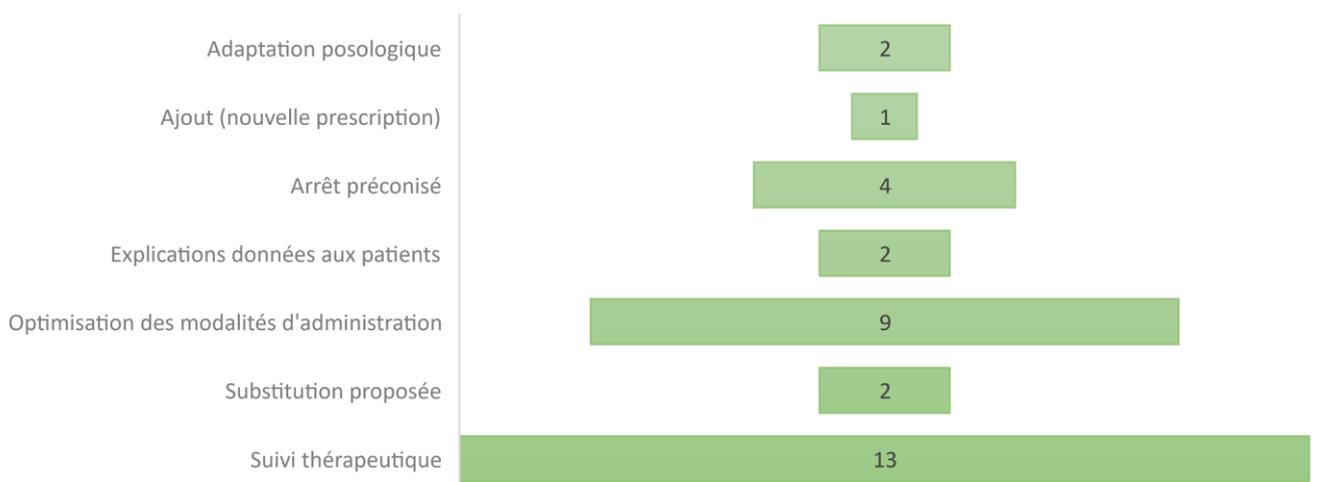


Figure 21 : Interventions pharmaceutiques réalisées sur les traitements médicamenteux

Interventions pharmaceutiques liées à l'alimentation

34 IP liées à l'alimentation ont été réalisées chez 11 patients.

Les aliments problématiques rencontrés lors des CP sont détaillés dans la **Figure 22**.

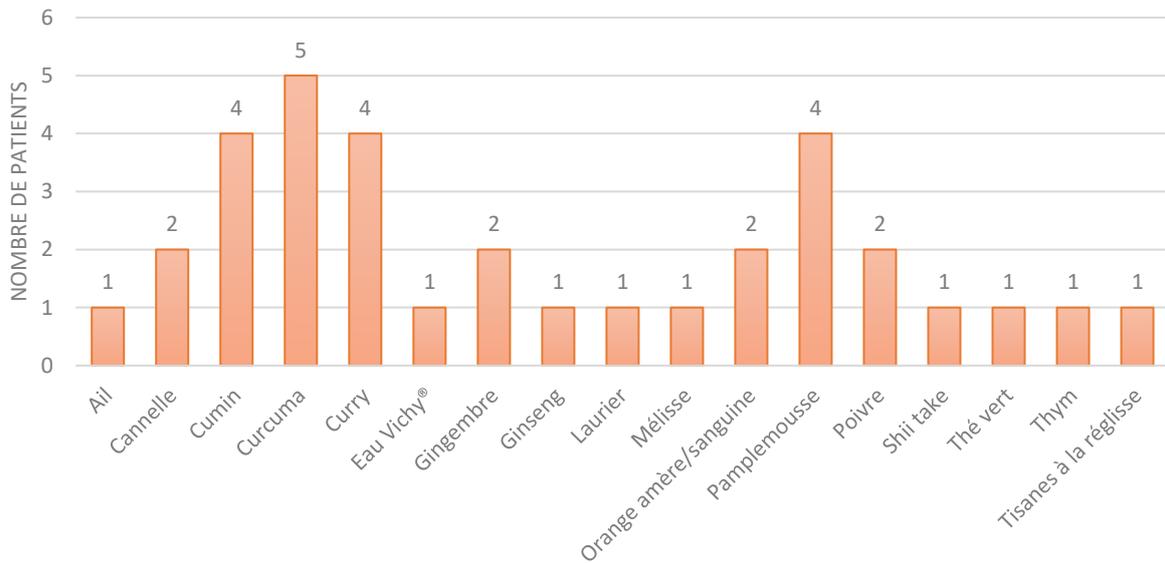


Figure 22 : Aliments ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique

Les aliments concernés étaient principalement des épices. Ces dernières peuvent entraîner des interactions pharmacocinétiques avec les TO anticancéreuses via le cytochrome P450.

Les inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme des TO anticancéreuses et exposent le patient à un risque d'échec thérapeutique par diminution des concentrations des TO anticancéreuses.

A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques ralentissent le métabolisme des TO anticancéreuses et entraînent une augmentation des concentrations des TO. Ils exposent le patient à un risque de toxicité des TO anticancéreuses.

Les mécanismes d'action des aliments rencontrés lors des CP sont résumés dans le **Tableau 30**.

Inhibiteurs du cytochrome P450	Ail
	Cumin
	Curcuma
	Curry
	Gingembre
	Ginseng
	Mélicse
	Orange sanguine/amères
	Pamplemousse
	Poivre
Shii take	
Thé vert	
A la fois inhibiteur et inducteur du cytochrome P450	Réglisse

Tableau 30 : Effets des aliments sur les systèmes enzymatiques impliqués dans la métabolisation des anti-BRAF et anti-MEK

Face à l'identification de ces interactions, des IP ont été réalisées.

Elles sont détaillées dans la **Figure 23**.

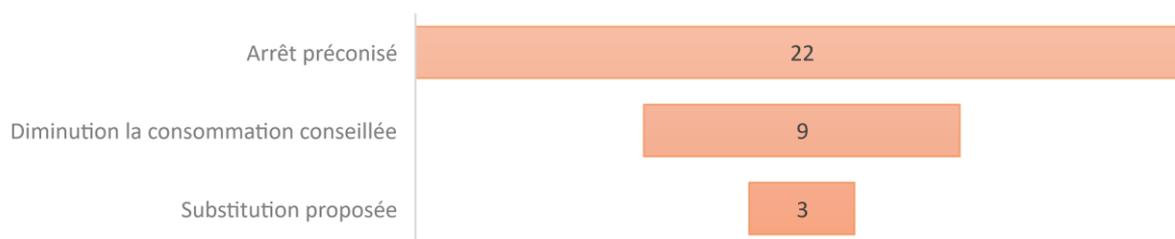


Figure 23 : Interventions pharmaceutiques réalisées sur l'alimentation

Les arrêts préconisés concernaient le curcuma (n=5), le pamplemousse (n=4), le curry (n=4), cumin (n=4), les oranges amères/sanguines (n=2), le ginseng (n=1), la mélicse (n=1) et le shii take (n=1).

Une diminution de consommation a été évoquée avec les patients consommant de grandes quantités de cannelle (n=2), de gingembre (n=2), de poivre (n=2), d'ail (n=1), de laurier (n=1) et de thym (n=1).

Une substitution a été conseillée au patient dont la tension artérielle n'était pas équilibrée et qui consommait de l'eau de Vichy® en grande quantité. L'eau Salvetat®, moins salée, lui a été conseillée.

Il a été conseillé de substituer les tisanes à la réglisse (n=1) et le thé vert (n=1) par des tisanes à la verveine, tilleul ou camomille, qui ne sont pas à risque d'interaction avec les TO anticancéreuses.

Interventions pharmaceutiques liées aux médecines alternatives et complémentaires

9 patients (23,1%) consommaient des MAC.

Les principales MAC consommées sont détaillées dans le **Tableau 31**.

	Nombre d'utilisations
Phytothérapie	
Pollen	1
Desmodium	1
Corossol	1
Aloé vera	1
Cannabis	1
Homéopathie	
<i>Gelsemium</i> 9CH	1
<i>Calcarea sulfurica</i>	1
Préparation drainante (<i>podofilum</i> , <i>quionentus virginiana</i> , <i>cardinis marianis</i> , <i>taroxacum</i> , <i>berderi vulgaris</i>)	1
<i>Harpagophytum</i> granules	1
<i>Cuprum metallicum</i>	1
Compléments alimentaires	
Complément non détaillé	1
Bion 3	1
Bioprotus 7000	1
Hepax	1
Lactobial	1
Vitamine C	1
Vitamine D	1
Ampoule Cu/Ag/Or	1
Propargile	1
Force G	1
Probiotique	1

Tableau 31 : Médecines alternatives et complémentaires consommées par les patients de l'étude

3 patients ont bénéficié d'IP liées aux MAC.

Au total, 4 MAC ont fait l'objet d'IP :

- Le corossol utilisé en décoction. Il entraîne un risque d'augmentation de la concentration de la TO et un risque de toxicité. L'arrêt a été préconisé ;
- Le cannabis, à la fois inducteur et inhibiteur enzymatique entraîne un risque de surdosage de la TO et de toxicité. L'arrêt a été préconisé ;
- Le Propargile® qui contient du lithotam, propolis, pollen et argile. L'argile entraîne une diminution de l'absorption de la TO et un risque d'inefficacité. L'arrêt a été préconisé.
- Le Force G® qui contient du ginseng, gingembre, guarana et de la gelée royale. Un arrêt a été conseillé du fait du risque de réduction du métabolisme de la TO.

Les autres MAC consommées n'interagissaient pas avec les TO anticancéreuses et les traitements habituels des patients.

Interrogations des patients :

Malgré les explications données aux patients quant aux TO anticancéreuses, 22 patients ont posé des questions à la fin des CP (56,41 %). Il y avait en moyenne 0,7 question par patient (n=39). Les sujets abordés concernaient la TO anticancéreuse elle-même (intérêt, durée de traitement, modalités de prises, efficacité, conservation, EI, interactions médicamenteuses), la consommation alimentaire et la consommation de MAC (**Tableau 32**).

Sujets abordés	n	% (n=39)
Thérapie orale anticancéreuse	20	51,3%
<i>Intérêt</i>	2	5,1
<i>Durée du traitement anticancéreux</i>	6	15,4
<i>Modalités de prises</i>	2	5,1
<i>Efficacité</i>	1	2,6
<i>Conservation du traitement anticancéreux</i>	2	5,1
<i>Effets indésirables</i>	4	10,3
<i>Interactions médicamenteuses</i>	3	7,7
Alimentation	5	12,8
Consommation d'aromathérapie	1	2,6
Consommation d'homéopathie	1	2,6
Consommation de phytothérapie	1	2,6

Tableau 32 : Questions posées par les patients lors des consultations pharmaceutiques

4. Discussion

La pharmacie est un des pôles hospitaliers les plus coûteux. En effet, les dépenses médicales, essentiellement l'acquisition de médicaments, représentaient 11,2 milliards d'euros en 2019 (105). Ce chiffre était en hausse de 5,7% par rapport à 2018 (105). En 2015, la consommation médicamenteuse hospitalière s'élevait à 4,3 milliards d'euros ce qui représentait 15% du budget hospitalier (106,107). Ces constats accompagnent le virage ambulatoire qui oriente les innovations médicales et thérapeutiques coûteuses au sein des hôpitaux.

Les dépenses liées à la pharmacie représentent une limite pour les PUI demandeuses de ressources humaines nécessaires pour assurer l'évolution des recommandations de prise en charge. En effet, le manque de moyens humains est l'un des freins au développement de la pharmacie clinique (108–110).

Ce constat est associé à une valorisation insuffisante de l'activité du pharmacien (109). En 2019, lors des journées de pharmacie clinique en oncologie, il était question de « réfléchir à une tarification au forfait en fonction de l'investissement des acteurs et soutenir financièrement les pharmaciens cliniciens » de façon nationale, indépendamment des directeurs d'établissements (109). Aujourd'hui, l'Instruction de gradation du 10 septembre 2020 apparaît comme un élément de valorisation des nouveaux modes de prises en charge pluridisciplinaires et permet notamment la valorisation des CP réalisées lors des séances d'HDJ.

Notre étude a permis de mettre en évidence les interventions réalisées lors des séances d'HDJ afin d'estimer le chiffre d'affaires engendré par application de l'Instruction de gradation. Les professionnels médicaux étaient représentés par les oncologues, cardiologues, gastroentérologues, ophtalmologues et dentistes. Ces spécialités sont notamment en lien avec la prise en charge des toxicités induites par les TO anticancéreuses. Les professionnels paramédicaux étaient des IDE, psychologues et diététiciens. Ces interventions montrent la présence de SOS dans la prise en charge des patients. La réalisation de CP a permis de facturer des séances en tarif GHS plein sans quoi ces dernières auraient été facturées sur des tarifs GHS intermédiaires. La contribution du pharmacien est estimée à 27 152,66 € sur les années 2019 et 2020. Rapporté au nombre d'interventions par séance, le chiffre d'affaires de la pharmacie s'élève à 21 329,89 €.

L'apport des activités pharmaceutiques avait déjà été démontré dans une étude s'appuyant sur les tarifs en vigueur lors de sa publication. Ainsi, il avait été montré que les CP avaient permis la facturation de

128 HDJ (586,16 € par HDJ) à la place de 128 consultations médicales isolées (28 € par consultation) et 35 primo consultations (111).

Le chiffre d'affaires généré par les activités de pharmacie clinique représente un argument de taille pour renforcer les ressources humaines nécessaires au maintien et au développement des activités de pharmacie clinique. Ces constats sont à positionner dans une démarche de suivi pharmaceutique qui renforce à la fois la qualité des soins et l'apport financier des activités de pharmacie clinique.

Notre étude met aussi en avant une des limites de l'Instruction de gradation qui est l'impact de la traçabilité des interventions réalisées sur les facturations (112). En effet, le manque à gagner de certaines séances non facturées et pourtant réalisées est estimé à 5 236,52 €. Cette problématique s'illustre par exemple par les taux de CP mentionnés dans les comptes rendus d'hospitalisation qui étaient de 60% en 2019 et 74,51% en 2020. Il est à noter que ce chiffre est en hausse. L'investissement des équipes soignantes dans la traçabilité des actes est alors un des enjeu pour l'application de l'Instruction de gradation (112).

Les CP téléphoniques ne rentrent pas dans les nouvelles conditions de facturation. 13 CP téléphoniques ont eu lieu durant cette étude. Il s'agit d'une activité dont la rémunération devrait être étudiée.

Bien que notre étude ait été réalisée dans un service d'onco- dermatologie, l'Instruction de gradation ne se limite pas au domaine de la cancérologie. En effet, les approches de pharmacie clinique sont multiples. Nous pouvons par exemple citer un autre modèle de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes : le Centre d'Evaluation et de Prévention du Risque Iatrogène Médicamenteux. Il s'agit d'un modèle de prise en charge multidisciplinaire viable économiquement, dont l'objectif est de détecter et prévenir le risque iatrogénique médicamenteux (113).

D'autres activités de pharmacie clinique existent comme le dispositif Oncoral aux Hospices Civils de Lyon, Oncovithal sur le territoire Auvergne, COMPHOR au Centre Hospitalier métropole Savoie, CP d'immunothérapies à la clinique Sainte Catherine à Avignon... (109).

L'ensemble de ces activités montre l'investissement des pharmaciens dans les nouvelles recommandations de prise en charge des patients. L'objectif est alors d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Ainsi, le pharmacien participe à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité des produits de santé. Cette activité est approuvée par les patients. Au cours des CP réalisées dans notre étude, 56,41% des patients avaient des questions en lien avec leurs traitements alors même

que les informations leurs avaient été données au préalable par d'autres professionnels de santé. Ces résultats montrent l'intérêt des patients et leur implication lors des CP. Selon l'étude de McKee, 86% des patients considèrent que les CP sont importantes et 76% sont demandeurs d'un suivi pharmaceutique (92). L'étude de Crespo *et al.* estime quant à elle que 95% des patients déclarent que le temps d'échange avec le pharmacien leur a semblé important pour comprendre le traitement et gérer les EI à domicile (92).

En plus de la relation qu'il crée avec le patient, le pharmacien a un réel impact sur la prise en charge thérapeutique. Dans notre étude, 71 IP ont été réalisées ce qui représente un taux d'IP de 64,1%.

Les IP réalisées concernaient principalement l'alimentation du patient (47,9% des IP) et les médicaments (46,5% des IP). Seules 5,63% des IP concernaient les MAC ; pour autant 23,1% patients consommaient des MAC. Ce taux s'accorde avec les chiffres de consommation de MAC dans la population générale (20%) (95). Il se rapproche des chiffres présents dans d'autres études comme l'étude de M. Babin *et al.* dans laquelle 15,3% des patients consommaient des MAC (92). L'utilisation de MAC représente une difficulté dans l'analyse pharmaceutique dans 81,8% des cas (110). Le temps passé aux recherches d'informations et d'interactions potentielles est à prendre en compte dans l'activité du pharmacien.

Les IP réalisées sur l'alimentation et les MAC montrent une prise en charge globale et placent le pharmacien comme un acteur incontournable dans la prise en charge thérapeutique grâce à ses connaissances pharmaceutiques.

15,2% des IP sur les médicaments concernaient des inhibiteurs de la pompe à protons. Ce taux est proche des chiffres présentés dans l'étude de M. Perez *et al.* (18,8%) ; tandis que l'étude de L. Delporte *et al.* présente un taux 28% (114,115). Dans l'étude de M. Babin *et al.*, les inhibiteurs de la pompe à protons sont également évoqués comme problématiques (92).

Le principal problème identifié lors des CP était les interactions ($n_{IP\text{ médicaments}}=22$), ($n_{IP\text{ aliments}}=34$), ($n_{IP\text{ MAC}}=4$). Elles représentent 84,5% des problèmes identifiés. Ce taux semble plus élevé que ceux retrouvés dans d'autres études (64,3% dans l'étude de T. Perez *et al.* et 55% pour l'étude de L. Delporte *et al.* et 9 IP sur 16 dans l'étude de M. Babin *et al.*) (92,114,115). Ces différences de données peuvent s'expliquer par la codification des problèmes identifiés.

Un arrêt était préconisé pour 42,3% des IP ($n_{IP\text{ médicaments}}=4$, $n_{IP\text{ aliments}}=22$, $n_{IP\text{ MAC}}=4$). Ce chiffre est du même ordre dans d'autres études (40% dans l'étude de A. Clementz *et al.* et 35% dans l'étude de L. Delporte *et al.*) (115,116).

Un suivi thérapeutique a été recommandé dans 18,3% des IP ($n_{IP \text{ médicaments}} = 13$). Ce taux est similaire aux résultats de l'étude de A. Clementz *et al.* et est légèrement plus faible dans l'étude de M. Babin *et al.* (92,116).

Une optimisation des modalités d'administration a été proposée dans 12,7% des IP ($n_{IP \text{ médicaments}} = 9$). Ce taux varie selon les études. Il est estimé à 5% et 1 IP sur 16 dans les études de A. Clementz *et al.* et M. Babin *et al.* et 29% dans l'étude de L. Delporte *et al.* (92,115,116).

L'ensemble de ces IP montre l'intérêt du pharmacien dans la prise en charge des patients. Au-delà de l'amélioration de la qualité de prise en charge et de la sécurisation des thérapeutiques, le pharmacien entretient une relation privilégiée avec le patient ce qui permet de renforcer les messages de prévention et détection d'EI. Il est nécessaire de valoriser ces activités de pharmacie clinique et d'obtenir les ressources, notamment humaines, pour permettre leur maintien et leur développement.

Limites de l'étude

Les impacts cliniques, organisationnels et économiques des CP n'ont pas été évalués dans cette étude.

Dans d'autres études, 83% des IP ont un impact clinique positif dont 8,9 à 19% des IP avec un impact majeur et 1% des IP ayant un impact vital pour le patient (117–119). L'intervention du pharmacien est alors jugée pertinente dans 79% des cas d'après l'étude de M. Cordier (120).

En plus de la qualité des soins, les CP ont un réel impact économique par la diminution de coûts liés à des adaptations de doses, des demandes d'arrêts ou de substitutions médicamenteuses (118). La littérature évoque des coûts indirects non négligeables économisés en termes d'hospitalisations, d'exams et traitements supplémentaires (120,121).

Dans l'étude de C. Prina, les IP ont eu un impact organisationnel favorable dans 67,5% des cas (118). Ces chiffres montrent que le pharmacien est un acteur à part entière dans la prise en charge des patients.

Notre étude n'a pas permis d'estimer le temps et les outils associés aux actions de coordination ainsi que les professionnels contactés. La complexité des parcours de soins et le temps d'investissement pour les professionnels de santé sont pourtant une des limites du virage ambulatoire (109).

De plus, notre étude se base sur des données des années 2019 et 2020. L'année 2020 a été marquée par l'épidémie de la COVID-19 durant laquelle la venue des patients en HDJ a été limitée. Malgré cela, une augmentation du nombre de séances d'HDJ est constatée (64 en 2019 et 89 en 2020). Il serait intéressant de poursuivre cette étude sur les années suivantes pour évaluer l'évolution des pratiques.

CONCLUSION

Le virage ambulatoire et l'essor des thérapies orales utilisées notamment dans le traitement du mélanome cutané ont révolutionné la prise en charge des patients. Les soins sont désormais préférentiellement organisés en ambulatoire ou en ville afin de maintenir le patient dans son environnement de vie habituel. Ainsi, pour assurer des soins de qualité et avoir un accès à plusieurs expertises médicales, pharmaceutiques et paramédicales, le nombre d'intervenants se multiplie autour du patient.

Ce manuscrit est une approche sur les conséquences de l'Instruction de gradation du 10 septembre 2020 sur le mode de financement des établissements de santé qui reconnaît le caractère pluridisciplinaire des prises en charge ambulatoires en intégrant pour la première fois le pharmacien comme un acteur dans le suivi des patients.

La réorganisation des soins implique le déploiement des activités de pharmacie clinique. Le rôle du pharmacien est essentiel dans la prise en charge thérapeutique des pathologies complexes. Des consultations pharmaceutiques sont alors réalisées. Elles assurent une prise en charge globale du patient, en prenant en compte ses habitudes de vie et son niveau d'autonomie. Cette étude met en avant les problématiques d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables des thérapies orales anticancéreuses. L'expertise pharmaceutique a pour objectif de prévenir et limiter les risques liés aux traitements, aux patients et à l'organisation des soins.

De plus, la pharmacie clinique renforce l'exercice coordonné et le lien ville-hôpital qui est désormais indispensable pour assurer la continuité des soins. La mise en place d'un suivi pharmaceutique permet d'améliorer la qualité de prise en charge et contribue à maintenir et améliorer la qualité de vie des patients.

Bien que cette étude soit réalisée dans un service d'oncologie, le pharmacien a un rôle à jouer dans l'ensemble des pathologies nécessitant un suivi pharmaceutique spécialisé.

Pour maintenir les activités du pharmacien, leur valorisation est primordiale. La pharmacie, souvent considérée comme un pôle de dépenses au sein des établissements de santé, s'avère être une source de gains financiers. En effet, ce travail montre que les consultations pharmaceutiques participent aux recettes de l'hôpital dans le cadre de séances pluridisciplinaires d'HDJ. La mise en évidence du chiffre d'affaires généré permettrait de renforcer les ressources pharmaceutiques qui représentent aujourd'hui l'un des principaux freins à ces activités.

Les travaux réalisés dans cette étude sont à poursuivre pour avoir une estimation dans le temps de l'impact économique du pharmacien. Une étude médico économique permettrait également d'estimer les coûts évités grâce aux interventions pharmaceutiques réalisées.

ANNEXES

Annexe 1 : Document d'aide à la détection précoce des cancers de la peau à destination des médecins généralistes (17)

DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DE LA PEAU

Document à l'usage des médecins généralistes

Pour prévenir et détecter précocement les cancers de la peau, il est important de bien connaître les facteurs de risque (environnementaux et professionnels) et les premiers signes d'alerte. Ce document a pour objectif de vous rappeler les éléments nécessaires pour agir en consultation.

LES SUJETS À RISQUES ACCRUS DE CANCERS DE LA PEAU

Les 7 questions à poser

- Avez-vous des cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers de la peau?
- Bronzerez-vous difficilement ou êtes-vous sujet aux coups de soleil?*
- Au cours de votre enfance ou de votre adolescence, avez-vous eu des coups de soleil avec brûlures au second degré (érythème + cloque)?
- Avez-vous beaucoup de nævi (≥ 40) ou des nævi larges (+ de 5 mm) et irréguliers?
- Êtes-vous régulièrement exposé aux UV artificiels (cabines de bronzage/soudure à l'arc)?
- Travaillez-vous ou avez-vous travaillé à un poste exposant aux facteurs de risque (UV, arsenic, hydrocarbures aromatiques polycycliques, rayonnements ionisants) tels que le travail en extérieur, la soudure des métaux, la sidérurgie, la radiologie médicale et industrielle, l'utilisation de pesticides arsenicaux, etc.? (À noter : les cancers liés à ces expositions peuvent donner lieu à une déclaration en maladie professionnelle sous certaines conditions.)
- Avez-vous une immunodépression, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise (traitement immunosuppresseur, infection HIV)?

* En particulier les personnes ayant une peau très blanche ou claire, des cheveux roux, blonds ou châtain clair, des yeux bleus, verts ou clairs, ou présentant de nombreuses taches de rousseur.

► Si le patient présente une de ces caractéristiques, il doit être considéré à risques de cancers de la peau et doit donc faire l'objet d'un suivi spécifique. Informez-le sur ses risques (solaires et autres) et leur prévention.

LES CONSEILS À DONNER À VOS PATIENTS

- **Protégez-vous du soleil.**
- **Évitez de recourir aux cabines de bronzage.** Si vous avez moins de 18 ans, leur usage vous est interdit.
- **Autoexaminez-vous tous les 4 mois.**
- **Consultez au plus vite** en cas de lésion douteuse évolutive ou dont l'aspect s'est modifié.

QUELQUES RÈGLES SIMPLES POUR LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DE LA PEAU

Il existe deux grands types de cancers de la peau : les carcinomes et les mélanomes.

■ Détection précoce des carcinomes cutanés

Ces cancers sont plus courants mais moins graves que les mélanomes. Ils apparaissent le plus souvent après 50 ans, habituellement sur les parties découvertes du corps (visage, épaules, avant-bras, mains...). De manière générale, ils prennent l'aspect d'une plaie qui ne cicatrise pas, d'un bouton ou d'une croûte qui persiste et se modifie. Ces signes doivent vous conduire à inciter le patient à consulter un dermatologue.

■ Détection précoce des mélanomes

La règle « ABCDE » vous permet de repérer les lésions suspectes de mélanome et ainsi d'inciter les patients à consulter un dermatologue. Vous pouvez vous aider du tableau ci-dessous ainsi que de la banque d'images disponible sur le module de formation à la détection précoce des cancers de la peau en accès libre sur e-cancer.fr

IMAGE NORMALE	IMAGE SUSPECTE	
		A comme Asymétrie Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale, dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour du centre.
		B comme Bords irréguliers Bords dentelés, mal délimités.
		C comme Couleur non homogène Présence de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).
		D comme Diamètre en augmentation En général supérieur à 6 mm.
		E comme Évolution Toute tache pigmentée qui change d'aspect rapidement (forme, taille, épaisseur, couleur) est un signe d'alerte.
		+ Principe du « vilain petit canard » Il s'agit d'un grain de beauté ou d'une tache qui se démarque des autres.

► Attention : la présence d'un ou de plusieurs de ces critères n'implique pas obligatoirement un cancer cutané, mais doit vous conduire à adresser le patient à consulter un dermatologue le plus rapidement possible. Le mélanome ne survient pas toujours sur un naevus mais peut correspondre à une nouvelle lésion, pigmentée ou non.

**RETROUVEZ UN DOSSIER D'INFORMATION COMPLET
ET DES SUPPORTS À COMMANDER SUR e-cancer.fr**

Annexe 2 : Exemple d'une grille de repérage des besoins en soins de support (80)



RÉFÉRENTIEL ORGANISATIONNEL NATIONAL

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE CANCER / avis d'experts

ANNEXE 1

GRILLE DE REPÉRAGE DE 1^{er} NIVEAU DES BESOINS EN SOINS DE SUPPORT, PENDANT LA PHASE ACTIVE DES TRAITEMENTS

Auto-questionnaire Patient « Pendant la phase active des traitements »

Date de remplissage du questionnaire :

Identification du patient :

Civilité : Madame Monsieur Mademoiselle

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° de téléphone :

Courriel :

Nous vous remercions de bien vouloir répondre à ce questionnaire.

Vos réponses permettront aux professionnels de santé qui vous suivent de vous proposer des soins de support. Ces soins visent à améliorer votre qualité de vie, la tolérance et l'efficacité du traitement.

Les informations que vous transmettez permettront d'identifier vos besoins en soins oncologiques de support puis de vous proposer un accompagnement personnalisé par des professionnels.

Compréhension de la maladie et du traitement

(0 = Pas du tout d'accord et 10 = Tout à fait d'accord)

- | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | Les informations concernant ma maladie (et son évolution) sont suffisantes et complètes. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | <input type="radio"/> |
| 2 | Les informations concernant les traitements sont compréhensibles et claires. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | <input type="radio"/> |
| 3 | J'ai reçu des informations sur les directives anticipées et/ou les soins palliatifs. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | <input type="radio"/> |
| 4 | Je me sens soutenu(e) par mon entourage pour bien comprendre ce qui m'arrive. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | <input type="radio"/> |

Nutrition

- | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5 | Si l'on considère qu'avant l'annonce de ma maladie, je mangeais « 10 sur 10 », je mange actuellement sur une échelle de 0 à 10 (0 = je ne mange rien et 10 = je mange des quantités comme d'habitude) à ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | <input type="radio"/> |
| 6 | Mon poids habituel (avant l'annonce de la maladie) : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg | | | | | | | | | | | |
| | Mon poids actuel : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg | | | | | | | | | | | |
| | Ma taille : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m | | | | | | | | | | | |
| 7 | J'ai des difficultés à avaler | | | | | | | | | | | |
| | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | | | | | | | | | | | |
| 8 | J'ai des nausées/vomissements/diarrhées qui impactent ma prise alimentaire | | | | | | | | | | | |
| | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | | | | | | | | | | | |

- 9 Je fais un ou des régime(s) restrictif(s) (jeûne, régime pauvre en sucre, en gras...) sans prescription médicale telle que pour le diabète, le cholestérol...
 Oui Non
- 10 J'ai déjà un suivi/reçu des conseils adaptés en nutrition ?
 Oui Non

Activité physique [= activités physiques quotidiennes (marche, ménage, jardinage, vélo...) et activités sportives]

- 11 Avant l'annonce de la maladie, sur une échelle de 0 à 10, j'étais pas du tout actif(ve) = 0 à j'étais très actif(ve) = 10 ?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- 12 Depuis l'annonce de la maladie, je suis moins actif(ve) physiquement
 Oui Non
- 13 En ce moment, j'ai des difficultés à être actif(ve) au quotidien entre 0 (= aucune difficulté) et 10 (= difficulté extrême)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- 14 En ce moment, je me sens capable de poursuivre, reprendre ou débiter seul(e) une activité physique régulière
 Oui Non
- 15 Lors d'une journée ordinaire, en ce moment je passe en moyenne :
 Plus de 7 h assis(e) Moins de 7 h assis(e)

Fatigue

- 16 Sur une échelle de 0 à 10, j'évalue ma fatigue entre 0 (= pas de fatigue) et 10 (= fatigue extrême)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Psychologie

- 17 Je suis triste
 Souvent Parfois Rarement Jamais
- 18 Je me sens angoissé(e) ou anxieux(se) en ce moment
 Souvent Parfois Rarement Jamais
- 19 Je me suis senti(e) déprimé(e) ou anxieux(se) au cours de ma vie
 Oui Non
 Si oui, j'ai eu ou j'ai un suivi
 Oui Non
- 20 Je prends un traitement (anxiolytique ou antidépresseur) en ce moment
 Oui Non
- 21 Je suis déjà suivi(e) par un professionnel pour mes difficultés psychiques
 Oui Non
- 22 Je ressens le besoin d'un soutien psychologique
 Oui Non

Douleur

- 23 J'ai ressenti des douleurs ces derniers jours
 Oui Non

RÉFÉRENTIEL ORGANISATIONNEL NATIONAL

SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE CANCER / avis d'experts

- 24 Si oui, j'évalue mes douleurs avec une note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de **ma douleur maximale au cours des 8 derniers jours** (la note 0 correspond à pas de douleur, et la note 10 correspond à la douleur maximale imaginable)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-
- 25 Si oui, j'évalue mes douleurs avec une note de 0 à 10 qui décrit le mieux **ma douleur habituelle au cours des 8 derniers jours** (la note 0 correspond à pas de douleur, et la note 10 correspond à la douleur maximale imaginable)
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
-
- 26 Cette douleur...
- ... perturbe mon sommeil
- Oui Non Non concerné(e)
- ... perturbe mes activités habituelles
- Oui Non Non concerné(e)
- 27 Je prends actuellement un traitement pour mes douleurs
- Oui Non Non concerné(e)
- 28 Si oui, le traitement me soulage
- Complètement Partiellement Pas du tout



Social et familial

- 29 J'ai besoin d'informations sur les conséquences sociales et financières de ma maladie (Affection Longue Durée, droits, prestations, démarches à effectuer, impact sur l'activité professionnelle...)
- Oui Non
- 30 Je vis seul(e)
- Oui Non
- 31 J'ai des enfants ou personnes à charge
- Oui Non
- 32 J'ai des aidants (une ou plusieurs personne(s) dans mon entourage qui m'aide(nt) au quotidien)
- Oui Non
- Si oui, lesquels (membre de ma famille, amis, etc.) ?
- 33 Du fait de ma maladie et des traitements, je vais avoir besoin d'aide dans mon quotidien (aide-ménagère, garde d'enfants, suivi de la scolarité de mes enfants...)
- Oui Non
- 34 Mon logement est adapté à mon état de santé
- Oui Non
- 35 J'ai des difficultés
- Familiales Financières
- Professionnelles Non concerné(e)



Maintien et retour à l'emploi

- 36 Je poursuis mon activité professionnelle durant mes traitements de façon :
- Très satisfaisante Satisfaisante Peu satisfaisante
- Compliquée Très compliquée Impossibilité de poursuivre
- 37 Concernant la reprise de mon activité professionnelle :
- Je souhaite reprendre une activité professionnelle
- Je ne me sens pas capable de reprendre
- Non concerné(e)

38 Quelles seraient la ou les conditions favorables à ma reprise d'activité professionnelle ?

- Informations de mon employeur
- Formation de l'entreprise à mon accueil
- Aménagement de mon espace de travail (bureau, atelier...)
- Aménagement de mon temps de travail
- Accompagnement par le médecin du travail
- Réorientation professionnelle
- Connaître mes droits
- Autre. Laquelle ?
- Non concerné(e)

Habitudes de vie

39 Je prends des médicaments sans prescription de mon médecin (automédication comme par exemple la prise d'antidouleur, d'anti inflammatoires, de somnifères...)

- Oui Non

40 Je prends d'autres traitements ou compléments (phytothérapie, compléments alimentaires...)

- Oui Non

41 Je fume

- Oui Non

Si oui, quelle(s) substance(s) ?

42 J'ai arrêté de fumer depuis moins d'un an

- Oui Non Non concerné(e)

43 Je consomme de l'alcool

- Oui Non

Si oui, combien de verres en moyenne par semaine ? verres

Santé sexuelle

44 La maladie a un retentissement sur ma vie intime et sexuelle

- Oui Non Non concerné(e)

45 La maladie a changé la relation avec mon/ma partenaire

- Oui Non Non concerné(e)

46 Si c'est le cas, je ressens le besoin d'en parler avec un professionnel spécialisé

- Oui Non

Fertilité

47 Je souhaite des informations et une aide concernant les conséquences de la maladie et des traitements sur ma capacité à avoir des enfants à l'avenir.

- Oui Non

Actions thérapeutiques

48 Je me sens capable de gérer mes traitements et leurs effets secondaires dans le quotidien

- Oui Non

49 J'ai eu accès à un programme d'éducation thérapeutique

- Oui Non

RÉFÉRENTIEL ORGANISATIONNEL NATIONAL**SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE CANCER / avis d'experts****Commentaires :**

Nous vous remercions d'avoir rempli le questionnaire.

Ce questionnaire peut être renvoyé par mail ou voie postale ou être remis en main propre à votre équipe soignante. Celle-ci reviendra vers vous pour décider ensemble des éventuels accompagnements à mettre en place.

Nous vous informons que vos réponses seront utilisées strictement dans le cadre de l'évaluation de vos besoins en soins de support.

Les données à caractère personnel vous concernant issues de ce questionnaire sont collectées et traitées sous la responsabilité de l'établissement de santé qui assure votre prise en charge. Vous pouvez vous rapprocher de ce dernier et de son délégué à la protection des données pour toute information concernant le traitement de vos données et vos droits issus du Règlement général sur la protection des données.

Annexe 3 : Modèle de guide d'entretien en consultation pharmaceutique initiale (88)

 <small>SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE HÔPITALIERE</small>	Prénom NOM du patient : Date de naissance du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIATION <i>(Nom médicament)</i> Posologie : Pathologie : Traitement débuté le :	Date : Pharmacien : Signature : Médecin référent :
--	--	---	---

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
1 min	Prise de contact		Se présenter au patient			
2 min	Présentation de la consultation pharmaceutique	Nous allons prendre 3/4 heure pour discuter ensemble de votre traitement. Le but de cet entretien est d'anticiper les difficultés que vous pourriez rencontrer avec votre traitement. Cette consultation est réalisée en parallèle de votre consultation avec le médecin. Nous ne remplaçons pas le suivi médical. Racontez-moi comment s'est passée votre prise en charge jusqu'à aujourd'hui. Avez-vous rencontré des difficultés particulières ? Comment avez-vous toléré les précédents traitements ? Comment aviez-vous été pris en charge ces EI ? (patient /MT ou oncologue/non PEC) Vous avez sûrement déjà entendu parler de chimiothérapie, qu'est-ce que ça vous évoque ? <i>(pour les patients n'ayant jamais eu de chimiothérapie)</i> Êtes-vous suivi pour d'autres problèmes de santé ? Comment vous sentez-vous ? (fatigue, douleur, troubles digestifs, ...)	Obtenir le consentement du patient			
10 min	Connaissance du patient et de sa pathologie	Que prenez-vous comme traitement chez vous ? Avez-vous des injections ? des médicaments inhalés ? des patchs ? des traitements par les plantes ? des tisanes ? Votre traitement peut interagir avec certains aliments ou plantes. Consommez-vous certains aliments particulièrement ? Jus de pamplemousse par exemple Avez-vous d'autres médicaments que vous prenez occasionnellement, si besoin ? Par exemple en cas de douleur, de fièvre ou de maux de ventre. Rencontrez-vous des difficultés avec ces traitements ? Comment préparez-vous la prise des médicaments à domicile ? Avez-vous un pilulier ? Quelqu'un vous prépare les médicaments ? Avez-vous des difficultés pour avaler des comprimés ou des gélules ? Vous n'avez pas d'allergie particulière (médicament, alimentation...)?	Evaluer les connaissances du patient sur sa maladie et son implication. Anticiper des problèmes liés à la thérapeutique.			
10 min	Histoire pharmacothérapeutique		Evaluer les connaissances du patient sur ses traitements. Evaluer son autonomie pour la prise. Anticiper les problèmes liés à la thérapeutique			

	Prénom NOM du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE		Date :
	Date de naissance du patient :	INITIATION		Pharmacien :
		<i>(Nom médicament). Posologie :</i>		Signature :
		Pathologie :		Médecin référent :
		Traitement débuté le :		

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
10 min	Connaissance du traitement anticancéreux oral	<p>Reexpliquez-moi avec vos mots ce que vous avez compris de votre consultation avec le médecin.</p> <p>Comment faut-il le prendre ? Combien de comprimés ? Tous les jours ? Pendant un repas ? Vous a-t-on expliqué la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ?</p> <p>Le traitement n'est pas compatible avec certaines plantes ou aliments, savez-vous lesquels ?</p> <p>L'oncologue vous a prescrit d'autres médicaments. Comment faut-il les prendre ?</p> <p>L'oncologue vous a également parlé des effets indésirables du traitement. Qu'avez-vous compris ? Pouvez-vous me les expliquer ? Comment les prévenir ?</p> <p>Avez-vous une appréhension à débuter le traitement ?</p>	<p>Evaluer les connaissances du patient sur le traitement initié</p>			
15 min	Intervention du pharmacien	<p>Récupérer les coordonnées des professionnels de 1^{er} recours (médecin traitant, pharmacie etc)</p> <p>Représenter si besoin les modalités de prise en prenant en compte les habitudes du patient / ses autres traitements</p> <p>Représenter si besoin les principaux effets indésirables en prenant en compte le vécu du patient et ses connaissances</p> <p>Représenter si besoin les mesures de prévention des effets indésirables</p> <p>S'assurer que le suivi du traitement est mis en place (bilan biologique, suivi de la tension, etc)</p> <p>Réaliser si besoin les interventions pharmaceutiques auprès des autres professionnels de santé (oncologue/médecin traitant/infirmière, etc)</p> <p>Avez-vous besoin d'informations complémentaires concernant votre traitement anticancéreux ?</p>	<p>Evaluer sa confiance dans le traitement</p> <p>Informier</p>			
5 min	Clôture de l'entretien	<p>Nous arrivons au terme de notre entretien, reprenez ensemble les informations importantes</p> <p>Remettre un document écrit récapitulant l'entretien (par exemple une fiche médicament)</p>	<p>Evaluer la compréhension des informations importantes. Faire reformuler.</p>			

Annexe 4 : Modèle de guide d'entretien en consultation pharmaceutique de suivi (88)

 <small>SENET PHARMACIE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE</small>	Prénom NOM du patient : Date de naissance du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE DE SUIVI (Nom médicament). Posologie : Pathologie : Traitement débuté le :	Date : Nom du pharmacien : Signature : Médecin référent :
--	---	--	--

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
1 min	Se présenter au patient et présenter l'objectif de la consultation	L'objectif de notre entretien est de discuter de votre traitement et voir les difficultés que vous pouvez rencontrer	Prise de contact.			
5 min	Connaissance du traitement AK oral	Que savez-vous du traitement que le médecin vous a prescrit? Nom du médicament. Pourquoi a-t-il été prescrit ? Depuis notre dernier entretien, y a-t-il eu des modifications dans vos traitements ?	Evaluer les connaissances du patient sur sa maladie et ses traitements antérieurs.			
15 min	Observance et histoire pharmacothérapeutique	Pouvez-vous me préciser comment vous prenez le traitement? (dose, heure, pilulier, IDE) Evaluer l'adhésion (annexe 6) Vous est-il arrivé de prendre trop de médicament dans une journée (par exemple : reprendre votre médicament alors que vous l'avez déjà pris) ? Dans ce cas que faites vous ? Quelle attitude adoptez-vous si vous vomissez après avoir pris votre traitement ? Connaissez-vous les plantes ou les aliments à éviter avec votre médicament ? D'autres médicaments sont à éviter savez-vous lesquels ? Le traitement a-t-il été adapté depuis son instauration ? Avez-vous dû l'arrêter temporairement ? Si oui pourquoi ? Avez-vous été hospitalisé ? Si oui pourquoi ? Depuis la dernière consultation, quelles difficultés avez-vous rencontrées ? Comment réagissez-vous face à ces difficultés ? Si difficulté prise : Pouvez-vous me préciser comment s'organise une de vos journées « type » ? → Qu'est ce qui vous aide à prendre vos médicaments au quotidien ?	Evaluer l'observance. Evaluer des situations pratiques du quotidien et des conduites à tenir.			

 SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE	Prénom NOM du patient : Date de naissance du patient :	CONSULTATION PHARMACEUTIQUE DE SUIVI <i>(Nom médicament). Posologie :</i> Pathologie : Traitement débuté le :		Date : Nom du pharmacien : Signature : Médecin référent :

Durée	Points abordés pendant la consultation	Mémo	Objectifs	Acquis		Commentaires
				oui	non	
15 min	Quel suivi a été mis en place pour votre traitement ? Avez-vous des bilans sanguins ? Quand les avez-vous réalisés ? Quels étaient les résultats ? Un autre suivi particulier ? Avez-vous été dérangé par l'apparition d'effets indésirables ? Quand sont-ils apparus ? Selon vous était-ce lié au traitement anticancéreux ? Comment cela vous impacte dans vos activités quotidiennes ? Comment gérez-vous ces EI ? Décrivez-moi une situation qui vous a posé problème. Quels sont les facteurs qui ont favorisé cette situation ? Selon vous cette situation était-elle grave ? Pourquoi ? Dans quel cas auriez-vous appelé un médecin ? Comment le prendre en charge ? Connaissez-vous d'autres effets indésirables potentiels de votre traitement ?	Vérifier le suivi mis en place. Evaluer la gestion des effets indésirables par des situations pratiques.				
5 min	Interventions du pharmacien	Avez-vous besoin d'informations complémentaires concernant votre traitement anticancéreux ? Avez-vous d'autres choses à me dire concernant vos médicaments ? Grader selon la classification NCI-CTCAE les effets indésirables détectés lors de la consultation Réaliser si besoin les interventions pharmaceutiques auprès des autres professionnels de santé (oncologue/médecin traitant/infirmière, etc)				
5 min	Clôture de la consultation pharmaceutique	Nous arrivons au terme de notre entretien. Qu'est ce que vous avez retenu de cet entretien ? Quiz – Evaluation de l'entretien-Cartes	Bilan des connaissances du patient. Evaluation de l'entretien.			

Annexe 5 : Comorbidités des patients de l'étude

Comorbidités	n	%
Accident vasculaire cérébral	2	5,1
Adénome prostatique	1	2,6
Arthrose	1	2,6
Asthme	1	2,6
Aucun	7	17,9
Bronchopneumopathie obstructive chronique	1	2,6
Dépression	2	5,1
Diabète de type II	1	2,6
Dyslipidémie	3	7,7
Eczéma	1	2,6
Epilepsie	2	5,1
Fibrillation atriale	3	7,7
Glaucome	1	2,6
Goutte	1	2,6
Hernie discale	1	2,6
Hypertension artérielle	11	28,2
Hypertrophie bénigne de la prostate	2	5,1
Insuffisance cardiaque	1	2,6
Insuffisance rénale chronique	3	7,7
Maladie de Leiden	1	2,6
Myalgies	2	5,1
Névralgie cervico brachiale	1	2,6
Pancréatite aiguë	1	2,6
Psoriasis	2	5,1
Purpura thrombotique idiopathique	1	2,6
Rhumatisme articulaire	3	7,7
Schizophrénie	1	2,6
Spondylarthrite ankylosante	2	5,1
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil	2	5,1
Thrombose	1	2,6
Troubles thyroïdiens	6	15,4
Ulcère gastro duodéal	4	10,3

Annexe 6 : Médicaments habituels des patients de l'étude

Classe	Dénomination commune internationale	n	%
Antalgique palier I	Kétoprofène	1	2,6
	Paracétamol	12	30,8
Antalgique palier II	Paracétamol/Opium	1	2,6
	Tramadol	4	10,3
Antalgique palier III	Morphine	1	2,6
	Fentanyl	1	2,6
	Oxycodone	4	10,3
Antiinflammatoire non stéroïdien	Meloxicam	1	2,6
Antiinflammatoire stéroïdien	Hydrocortisone	1	2,6
	Prednisolone	2	5,1
	Betamethasone	1	2,6
Antihistaminique/Glucocorticoïde (respiratoire)	Budésonide/Formotérol	1	2,6
Antispasmodique	Trimébutine	1	2,6
	Phloroglucinol	4	10,3
Laxatif	Bicarbonate de sodium/Potassium tartrate	1	2,6
	Lactulose	1	2,6
	Macrogol	3	7,7
Antiémétique	Métoclopramide	3	7,7
	Métopimazine	1	2,6
Anti vertigineux	Acetylleucine	1	2,6
Antianémique	Acide folique	2	5,1
Apport minéral	Colecalciferol/Calcium carbonate	3	7,7
	Potassium	1	2,6
Modulateur du métabolisme osseux	Denosumab	3	7,7
Insuline rapide	Insuline lispro	1	2,6
	Insuline asparte	1	2,6
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine	5	12,8
Antithyroïdien	Carbimazole	1	2,6
Antiépileptique	Prégabaline	2	5,1
	Lévétiracetam	5	12,8
Benzodiazépine	Zopiclone	2	5,1
	Zolpidem	4	10,3
	Oxazépam	1	2,6
	Diazépam	1	2,6
	Alprazolam	5	12,8
	Bromazépam	2	5,1
	Clobazam	1	2,6
Antidépresseur	Amitryptiline	3	7,7
	Venlafaxine	1	2,6

	Sertraline	1	2,6
Antipsychotique neuroleptique	Olanzapine	1	2,6
Beta bloquant	Atenolol	1	2,6
	Bisoprolol	2	5,1
Diurétique	Hydrochlorothiazide	2	5,1
	Furosémide	3	7,7
	Indapamide	1	2,6
Inhibiteur calcique	Amlodipine	1	2,6
	Lercanidipine	3	7,7
	Nicardipine	1	2,6
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Périndopril	4	10,3
	Ramipril	1	2,6
	Zofénopril	1	2,6
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	Valsartan	1	2,6
	Losartan	1	2,6
	Irbésartan	1	2,6
	Candésartan	1	2,6
Antiarythmique	Flécaine	1	2,6
	Amiodarone	1	2,6
Antithrombotique	Clopidogrel	1	2,6
	Acétyl salicylate de lysine	2	5,1
	Acétyl salicylique acide	1	2,6
	Fluindione	1	2,6
	Warfarine	1	2,6
	Daltéparine sodique	1	2,6
	Tinzaparine	4	10,3
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase	Pravastatine	2	5,1
	Atorvastatine	4	10,3
Inhibiteur de la pompe à protons	Pantoprazole	10	25,6
	Lansoprazole	1	2,6
	Esomeprazole	1	2,6
Anti lithiasique biliaire (voie digestive)	Ursodesoxycholique acide	1	2,6
Contraceptif oral	Levonorgestrel/Ethinylestradiol	1	2,6
Inhibiteur de la synthèse d'acide urique	Fébuxostat	1	2,6
Urologie	Serenoa repens extrait	1	2,6
Antispasmodique urinaire	Solifenacine	1	2,6
Alpha bloquant (HBP)	Alfuzosine	2	5,1
	Tamsulosine	1	2,6
Antihistaminique	Cétirizine	1	2,6
	Desloratadine	1	2,6
	Ebastine	1	2,6
	Terbutaline	1	2,6
Immunosuppresseur	Ciclosporine	1	2,6
Antibactérien : sulfamide	Sulfamethoxazole/Trimetoprim	1	2,6

Antibactérien : bêta lactamine : pénicilline à large spectre	Amoxicilline	1	2,6
Antiviral	Valaciclovir	1	2,6
Antifongique local	Amphotericine B	1	2,6
Larmes artificielles (ophtalmique)	Carmellose sodique	1	2,6
Bêta bloquant (ophtalmique)	Timolol	1	2,6
Antiinfectieux oculaire	Acide borique/Sodium borate	1	2,6
Larmes artificielles (ophtalmique)	Carbomere	1	2,6
Antihistaminique (oculaire)	Sodium cromoglicate	1	2,6

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Epidémiologie des cancers cutanés. [En ligne]. 2021 [cité le 15 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
2. INCa. Panorama des cancers en France, Edition 2021. [En ligne]. 2021 [cité le 15 Oct. 2021]. Disponible : https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf
3. Vidal. Mélanome cutané. [En ligne]. 2021 [cité le 15 Oct. 2021]. Disponible : https://campus.vidal.fr/recommandations/imprimer/4043/melanome_cutane/
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Santé Publique France ; 2019. 20 p. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/266450/3759432/file/Synthese_Estimations%20nationales%20incidence%20et%20mortalite%20par%20cancer_juillet_2019.pdf
5. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/144413/2127823?version=1>
6. INCa. Survie des personnes atteintes de cancer en France. [En ligne]. 2021 [cité le 21 Oct. 2021]. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/317089/4542914/file/Synthese_Survie_VERSION_FINALE_bis.pdf
7. Haute Autorité de Santé. Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle. [En ligne]. 2020 [cité le 20 Oct. 2021]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974838/fr/melanome-cutane-la-detection-precoce-est-essentielle
8. Assurance Maladie. Mélanome cutané : définition et facteurs favorisants. [En ligne]. 2021 [cité le 20 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/melanome/definition-facteurs-favorisants>
9. Guillot B, Dalac S, Denis M, Dupuy A, Emile J-F, De La Fouchardière A et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. Société Française de Dermatologie ; 2016. 64 p. Disponible : <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recos-mealnome-dc704d984ef0fe69278c90c3bd5ac5c7.pdf>
10. INCa. Le mélanome de la peau : points clés. [En ligne]. 2016 [cité le 21 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Points-cles>

11. Institut national du cancer, Luxembourg. Référentiel national des mélanomes malins cutanés. [En ligne]. 2020 [cité le 20 Oct. 2021]. Disponible : [Referentiel national des melanomes malins cutanes_Luxembourg.pdf](#).
12. Société française de dermatologie. Les mélanomes – cancers de la peau. [En ligne]. 2019 [cité le 14 Nov. 2021]. Disponible : <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/les-m%C3%A9lanomes>
13. Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, De La Fouchardière A, Demenais F, et al. Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2015 ; 142 (1) : 26-36
14. INCa. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021 – 2030, Version 2. [En ligne]. 2021 [cité le 26 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/content/download/317173/4544094/file/Strate%CC%81gie%20de%CC%81cennale%20de%20lutte%20contre%20les%20cancers%202021-2030%20V2.pdf>
15. Santé Publique France. L'exposition aux ultraviolets artificiels en France. [En ligne]. 2012 [cité le 21 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/climat/uv/l-exposition-aux-ultraviolets-artificiels-en-france2>
16. Haute Autorité de Santé. Guide – Affection de longue durée – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Mélanome cutané. [En ligne]. 2012 [cité le 15 Oct. 2021]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf
17. INCa. Aide pour votre pratique du dépistage des cancers cutanés. [En ligne]. 2019 [cité le 20 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Aide-pour-votre-pratique>
18. Delaveyne R, Le Maître M, Poullié A-I, Préaubert-Hayes N. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. HAS ; 2006. 108 p. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf
19. Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Première en France – Dépistage du mélanome : l'AP-HM dispose du scanner cutané Vectra 3D. [En ligne]. 2022 [cité le 01 Oct. 2022]. Disponible : <http://fr.ap-hm.fr/actu/premiere-en-france-depistage-du-melanome-l-ap-hm-dispose-du-scanner-cutane-vectra-3d>
20. INCa. Diagnostic d'un mélanome de la peau. [En ligne]. 2016 [cité le 20 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Diagnostic-et-bilan-initial>
21. Union for International Cancer Control. TNM History, Evolution and Milestones. [En ligne]. 2021 [cité le 23 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM-History-2021.pdf>

22. Berghmans T, Grigoriu B, Giroux-Leprieur B, Revel M-P. La classification TNM en pratique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2020 ; 12 : 2S53 – 2S63
23. Amatore F. Classification AJCC du mélanome. [En ligne]. 2017 [cité le 23 Oct. 2021]. Disponible : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25872.pdf>
24. Guillot B, Dupuy M, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2019 ; 146 : 204 – 214
25. Onco Nouvelle-Aquitaine Réseau Régional de Cancérologie. Mélanome et ganglion sentinelle : quel parcours patient en 2020 ? [En ligne]. 2020 [cité le 15 Oct. 2021]. Disponible : https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2021/06/Support-Presentation-Webinar-Melanome-et-GS_VF.pdf
26. Dahan M, Negellen S, Duperray M, Grosjean G. Fiche de bon usage du médicament – Traitements du mélanome avancé. Institut National du Cancer ; 2018. 16 p. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/245806/3390974/file/Traitements_du_melanome_avance_mel_20180928.pdf
27. Guillot B, Charles J, Cupissol D, Dupuy A, Dutriaux C, Gangloff D et al. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. *Société Française de Dermatologie* ; 2017. 20 p. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/220948/3009656/file/Patients_atteints_de_melanome_de_stade_III_inoperable_ou_de_stade_IV_Synthese_mel_20180111.pdf
28. Perrinjaquet C, Zaher M, Ferraro D-A, Comte D, Trueb L, Zimmermann S et al. Effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : diagnostic et prise en charge. *Revue médicale Suisse*. 2019 ; 5 (651) : 1010-1016
29. Haute Autorité de Santé. YERVOY (ipilimumab) – Historique des avis. [En ligne]. 2021 [cité le 31 Mai 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983154/fr/yervoy-ipilimumab
30. Haute Autorité de Santé. OPDIVO (nivolumab) – Historique des avis. [En ligne]. 2022 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo-nivolumab
31. Haute Autorité de Santé. KEYTRUDA (pembrolizumab) – Historique des avis. [En ligne]. 2022 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab
32. Haute Autorité de Santé. ZELBORAF (vemurafenib) – Historique des avis. [En ligne]. 2020 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212633/fr/zelboraf-vemurafenib
33. Vidal. TAFINLAR 75mg gél. [En ligne]. 2021 [cité le 27 Nov. 2021]. Disponible : <https://www.vidal.fr/medicaments/tafinlar-75-mg-gel-133444.html>
34. Haute Autorité de Santé. TAFINLAR – MEKINIST (tramétinib/dabrafénib) – Historique des avis. [En ligne]. 2020 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982830/fr/mekinist-ta-finlar-trametinib/-dabrafenib

35. Haute Autorité de Santé. COTELLIC (cobimetinib) – Historique des avis. [En ligne]. 2016 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984159/fr/cotelllic-cobimetinib
36. Haute Autorité de Santé. BRAFTOVI – MEKTOVI (encorafenib, binimetinib) – Historique des avis. [En ligne]. 2019 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984159/fr/cotelllic-cobimetinib
37. Indini A, Grossi F. Adjuvant pembrolizumab for melanoma : update from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *Lancet Oncology*. 2021 ; 22 (5) : 573-575
38. Hauschild A, Dummer R, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood J-M et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAFV600-mutant melanoma : Five year analysis of COMBI-AD. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 ; 38 (15_suppl) : 10001-10001
39. Wolchok J-D, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao C-D et al. Long-term outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab alone versus Ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 ; 40 (2) : 127-137
40. Monestier S. Pembrolizumab versus placebo en traitement adjuvant pour des mélanomes de stade II opérés : étude de phase III KEYNOTE-716. *La lettre du Cancérologue*. 2021 ; xxx (11) : 758 – 767
41. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adjuvant treatment of Stage IIB or IIC melanoma. [En ligne]. 2021 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-stage-iib-or-iic-melanoma>
42. Tawbi H-A, Schadendorf D, Lipson E-J, Ascierto P-A, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in untreated advanced melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2022 ; 386 (1) : 24 – 34
43. European Medicines Agency. Opdualag. [En ligne]. 2022 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdualag>
44. Food and Drug Administration. FDA approves Opdualag for unresectable or metastatic melanoma. [En ligne]. 2022 [cité le 02 Oct. 2022]. Disponible : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opdualag-unresectable-or-metastatic-melanoma>
45. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annales of Oncology*. 2019 ; 30 (12) : 1884-901
46. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* ; 2017. 155 p. Disponible : https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

47. Haanen J-B-A-G, Carbonnel F, Robert C, Kerr K-M, Peters S, Larkin J et al. Management of toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 ; 29 : 119–142
48. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238) : 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2020 ; 21 (11) : 1465-1477
49. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors : epidemiology, management and surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019 ; 16 (9) : 563-580
50. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. NCCN Guidelines Insights : Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020 : Featured Updates to the NCCN Guidelines. *National Comprehensive Cancer Network*. 2020 ; 18 (3) : 230-241
51. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations : adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019 ; 4 (3) : e000491
52. Meirson T, Asher N, Bomze D, Markel G. Safety of BRAF+MEK Inhibitor Combinations : Severe Adverse Event Evaluation. *Cancers*. 2020 ; 12 (6) : 1650
53. Finzi J, Morel D, Boudou-Rouquette P, Cautela J, Clairas-Mahion B, Clement-Duchene C et al. Médicaments ciblant BRAF en monothérapie : Vémurafénib, Dabrafénib / Médicaments ciblant BRAF ou MEK en association : Vémurafénib + Cobimétinib, Dabrafénib + Tramétinib. *INCa* ; 2016. 39 p. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/148233/1860370/file/Medicaments-ciblant-BRAF-en-monotheapie_2016.pdf
54. Atkins M-B. Rapid readouts : results of phase 3 DREAMseq Trial in advanced melanoma. [En ligne]. 2022 [cité le 8 Mai 2022]. Disponible : <https://www.onclive.com/view/results-of-phase-3-dreamseq-trial-in-advanced-melanoma>
55. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma : a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 ; 21 : 3
56. Monestier S. Traitement du mélanome : y a-t-il un espoir de guérison ? *Thérapeutiques en dermatovénérologie*. 2019 ; 287 (1) : 38-42
57. Oken M. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. [En ligne] [cité le 5 Juin 2022]. Disponible : <https://www.mdcalc.com/eastern-cooperative-oncology-group-ecog-performance-status>

58. INCa. Les Plans cancer. [En ligne]. 2021 [cité le 25 Juil. 2022]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer>
59. Ministère de la Santé et de la Prévention. Loi de modernisation de notre système de santé - Les principales mesures de la loi. [En ligne]. 2017 [cité le 24 Juil. 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/loi-de-modernisation-de-notre-systeme-de-sante-503/article/les-principales-mesures-de-la-loi>
60. Ministère de la Santé et de la Prévention. Parcours de santé, de soins et de vie - Une approche globale au plus près des patients. [En ligne]. 2022 [cité le 24 Juil. 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article/parcours-de-sante-de-soins-et-de-vie>
61. Haute Autorité de Santé. Lexique ou glossaire de termes à utiliser pour les soins délivrés en dehors des établissements de santé. HAS ; 2015. 5 p. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/3.3_lexique_soins_de_ville.pdf
62. Bataillon R, Michel P, Varroud-Vial M. Soins de proximité : vers un exercice d'équipe. Actualité et Dossiers En Santé Publique. 2019 ; (107) : 10-47
63. Blaise P, Bonnaud C, Bourges E, Cachard J, Cénard L, Chatelard S et al. Coordination des parcours : Comment organiser l'appui aux professionnels de soins primaires ? Haute Autorité de Santé ; 2014. 46 p. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/note_appui_coordo_25_09_14.pdf
64. Ministère de la Santé et de la Prévention. Les maisons de santé. [En ligne]. 2022 [cité le 16 Juil. 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/structures-de-soins/article/les-maisons-de-sante-300889>
65. INCa. Accéder aux soins de support – Soins de support. [En ligne]. 2022 [cité le 16 Juil. 2022]. Disponible : <https://www.sante.fr/accéder-aux-soins-de-support-soins-de-support-1>
66. Ministère de la Santé et de la Prévention. Les dispositifs d'appui à la coordination – DAC. [En ligne]. 2022 [cité le 16 juillet 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/cooperations/DAC>
67. Agence Régionale de la Santé. Les communautés professionnelles territoriales de santé. [En ligne]. 2021 [cité le 16 Juil. 2022]. Disponible : <https://www.ars.sante.fr/les-communautés-professionnelles-territoriales-de-santé>

68. Institut National du Cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021 – 2030. Feuille de route 2021 – 2025. INCa ; 2021. 57 p. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf
69. Ministère de la Santé et de la Prévention. L'hospitalisation à domicile. [En ligne]. 2021 [cité le 24 Juil. 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/had-10951/had>
70. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Chiffres clés hospitalisation 2020 – hospitalisation à domicile (HAD). Ministère de la Santé et de la Prévention ; 2021. 2 p. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/atih_chiffres_cle_s_had_2020.pdf
71. Ministère de la Santé et de la Prévention. La feuille de route 2021 – 2026 : Des mesures concrètes pour développer l'HAD. [En ligne]. 2021 [cité le 24 Juil. 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/had-10951/article/la-feuille-de-route-2021-2026>
72. Commission Européenne. Santé en ligne : santé et soins numériques. [En ligne]. 2022 [cité le 18 Juil. 2022]. Disponible : https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/overview_fr
73. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le programme e-parcours. [En ligne]. 2022 [cité le 24 Juil. 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/e-sante/sih/article/le-programme-e-parcours>
74. Institut National du Cancer. Le dossier communicant de cancérologie. [En ligne]. 2019 [24 Juil. 2022]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
75. Ministère des solidarités et de la santé. Avancement du « virage numérique en santé ». Ministère des solidarités et de la santé ; 2019. 41 p. Disponible : https://www.fncs.org/sites/default/files/Numerique_Avancement_FDR_-_171219_VF.pdf
76. Ministère des solidarités et de la santé. Doctrine du numérique en santé. Ministère des solidarités et de la santé ; 2022. 223 p. Disponible : https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/Doctrine_du_numerique_en%20sante%CC%81_Version%202021_Fe%CC%81vrier%2022_VF.pdf
77. Direction Générale de l'Offre de Soins. La politique nationale relative aux systèmes d'information hospitaliers. Ministère des solidarités et de la santé ; 2019. 26 p. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_hopen_plan_action_181219_v2.pdf
78. Weiss KB. Managing complexity in chronic care : An overview of the VA State-of-the-Art (SOTA) conference. *Journal of General Internal Medicine*. 2007 ; 22 (S3) : 374-378

79. Association francophone des soins oncologiques de support. Que sont les soins de support ? [En ligne]. 2016 [cité le 15 Jul. 2022]. Disponible : <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
80. Houas-Bernat E, Méric J-B, Ancellin R, De Luze S, Le Bail M, Alassimone S et al. Soins oncologiques de support des patients adultes atteints de cancer. INCa ; 2021. 102 p. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/333178/4755860/file/RefOrg_PatientsCancers_WEB.pdf
81. Courtois E, Bousquet P-J, Lafay L. Les cancers en France – L’essentiel des faits et chiffres. INCa ; 2019. 27 p. Disponible : https://www.e-cancer.fr/content/download/255246/3573612/file/Cancers_en_France-Essentiel_Faits_et_chiffres-2018.pdf
82. Ligue nationale contre le cancer. Face au cancer, l’épreuve du parcours de soins. Synthèse du rapport 2018-2019 de l’Observatoire sociétal des cancers. Ligue nationale contre le cancer ; 2019. 16 p. Disponible : https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/observatoire_societal_des_cancers_synthese_2018-2019.pdf
83. Assurance Maladie. Data pathologies - Autres cancer. [En ligne]. 2022 [cité le 7 Août 2022]. Disponible : https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Cancers&refine.patho_niv2=Autres%20cancers
84. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, Eikermann M. Adherence influencing factors in patients taking oral anticancer agents : a systematic review. *Cancer Epidemiology*. 2014 ; 38 (3) : 214-226
85. Wood L. A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *European Journal of Oncology Nursing*. 2011 ; 16 (4) : 432-438
86. République Française. Plan cancer 2014 – 2019. Ministère de la Santé et de la Prévention ; 2014/ 150 p. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf
87. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. *Journal Officiel*, n°292
88. Bertrand B, Chevrier R, Correard F, De Crozals F, Madelaine I, Maillan G et al. Recommandations SFPO sur la réalisation des consultations pharmaceutiques en oncologie. SFPO ; 2017. 9 p. Disponible : <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-SFPO-Consultations-Pharmaceutiques-V1-1.pdf>

89. Allenet B, Conort O, Ferrera F, Huon JF, Janoly-Dumenil A, Lehmann A et al. Les entretiens pharmaceutiques. SFPC ; 2019. 12 p. Disponible : https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf
90. Allenet B, Roux-Marson C, Juste M, Honoré S. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2021. 2021 ; 56 : 119 – 123
91. Droy A, Correard F, Farsi F, Chevrier R, Amalric C, Aubanel D et al. Référentiel de compétence du pharmacien réalisant des entretiens pharmaceutiques en oncologie. Acoresca ; 2022. 36 p. Disponible : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2022/09/competence_pharmacien_17062022.pdf
92. Babin M, Folliard C, Robert J, Sorrieul J, Kieffer H, Augereau P, et al. Consultations pharmaceutiques en oncologie : mise en place, bilan à un an et perspectives. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2019 ; 77 (5) : 426-434
93. Correard F, Monestier S, Pourroy B. Phytothérapie et aromathérapie... les thérapies complémentaires et le mélanome : parlons-en ! Images en Dermatologie. 2019 ; 12 (3) : 98-101
94. Allenet B, Bardet J-D, Bedouch P, Bernard L, Berod T, Cabelguenne D, et al. Recommandations de bonnes pratiques : Bonnes pratiques de pharmacie clinique. SFPC ; 2022. 63 p. Disponible : <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/03/Bonnes-Pratiques-de-pharmacie-Clinique-2022.pdf>
95. Correard F, Blanc-Légier F, Deldicque A, Koessler N, Madelaine I, Petit-Jean E et al. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. SFPO ; 2020. 15 p. Disponible : <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2020/02/Plantes-et-compl%C3%A9ments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-V1.pdf>
96. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie de l’OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. OMS ; 2013. 75 p. Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95009>
97. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary medicine, refusal of conventional cancer therapy, and survival among patients with curable cancers. JAMA Oncology. 2018 ; 4 (10) : 1375-1381
98. Adams M, Jewell AP. The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. International Seminars in Surgical Oncology. 2007 ; 4 (1) : 4-10
99. Agence Régionale de Santé Provence Alpes Côte d’Azur. [En ligne]. Article 51 : un dispositif pour favoriser l’innovation en santé. [En ligne]. 2022 [cité le 07 Août 2022]. Disponible : <https://www.paca.ars.sante.fr/article-51-un-dispositif-pour-favoriser-linnovation-en-sante>

100. Ministère des solidarités et de la santé. Rapport au parlement 2021 sur les expérimentations innovantes en santé. Ministère des solidarités et de la santé ; 2021. 137 p. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_parlement_article_51_2021.pdf
101. Arrêté du 29 juillet 2021 relatif à l'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux – Texte 26
102. Instruction n° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires réalisées au sein des établissements de santé ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile
103. Direction Générale de l'Offre de Soins. Club des médecins DIM FHP-MCO. Ministère des solidarités et de la santé ; 2020. 54 p. Disponible : https://www.fhpmco.fr/wp-content/uploads/2020/09/Intervention-journe_e-DIM-FHP-18-septembre-2020-VDEF.pdf
104. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tarifs MCO et HAD. [En ligne]. 2022 [cité le 20 Août 2022]. Disponible : <https://www.atih.sante.fr/tarifs-mco-et-had>
105. Baraton M, Bergonzoni A, Boisguérin B, Chaput H, Delage S, Delaporte A et al. Les établissements de santé. DREES ; 2021. 211 p. Disponible : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/ES2021.pdf>
106. DREES. Les dépenses de santé en 2018 – Résultats des comptes de la santé – Edition 2019. [En ligne]. 2019 [cité le 17 Sept. 2022] Disponible : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2018-resultats-des-comptes-de-la-sante>
107. Fédération Hospitalière de France. Le financement de l'hôpital. [En ligne]. 2015 [cité le 17 Sept. 2022]. Disponible : <https://www.hopital.fr/Nos-Missions/Le-fonctionnement-de-l-hopital/Le-financement-de-l-hopital>
108. Ordre National des Pharmaciens. La pharmacien clinique : Etat des lieux et perspectives d'une discipline en développement. Les Cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens. 2018 ; 13 : 3 – 15
109. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2^{ème} journée pharmacie clinique oncologie : Lien ville-hôpital : La pharmacie clinique dans le parcours du patient en cancérologie. OMEDIT Auvergne Rhône-Alpes ; 2018. 3 p. Disponible : https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2019-07/Newsletter_2e%20JPCO.pdf
110. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). Bulletin du Cancer. 2017 ; 104 (9) : 727-734
111. Tabele C, Monestier S. Consultations pharmaceutiques de thérapies ciblées en dermatologie : quel bénéfice ? Images en Dermatologie. 2017 ; x (3) : 108 – 109

112. Etienne A, Lassoued S, Monnier A, Gaudin P. Gradation des prises en charge ambulatoires : comment se saisir des nouvelles règles de facturation dans nos hôpitaux de jour de rhumatologie ? *Revue du Rhumatisme*. 2020 ; 87 (5) : 319-21
113. CHU de Nîmes. Journées portes ouvertes du Centre d'Évaluation et de Prévention du Risque Iatrogène Médicamenteux (CEPRIM) du CHU de Nîmes. [En ligne]. 2022 [cité le 18 Sept. 2022]. Disponible : <https://www.chu-nimes.fr/actu-cht/journee-portes-ouvertes-du-centre-devaluation-et-de-prevention-du-risque-iatrogene-medicamenteux-c.html>
114. Perez M, Toulemonde-Deldicque A, Leleux A, Gauvain C, Nunes D, Baldacci S, et al. Impact de la mise en place de consultations pharmaceutiques dédiées aux thérapies ciblées orales chez les patients atteints de cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2020 ; 12 (1) : 108
115. Delporte L, Vanhaecke M, Gauvain C, D'Halluin X, Scherpereel A, Odou P et al. Intérêt du suivi pharmaceutique des patients porteurs de cancer bronchique sous thérapie ciblée orale. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2022 ; 14 (1) : 61
116. Clementz A, Jost J, Tchalla A, Julia F, Marie-Daragon A, Karam H-H et al. Mise en place et évaluation de validations d'ordonnances et d'interventions pharmaceutiques dans un service d'urgences adultes. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2017 ; 52 (2) : 152 : 159
117. Riou S, Rose F-X, Maillard C, Blanc-Lobreaux O. Évaluation de la pertinence des interventions pharmaceutiques en santé mentale avec deux méthodes complémentaires : l'échelle CLEO et la méthode des number needed to treat (NNT) et number needed to harm (NNH). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2019 ; 54 (3) : 272 – 278
118. Zecchini Prina C. Impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques lors de l'analyse des prescriptions d'anticancéreux injectables [Thèse de doctorat]. Grenoble, France : Université Joseph Fourier ; 2015
119. Bertoliatti G, Bertho M, Tiret I, Chenailler C, Varin R, Doucet J. Efficacité des interventions pharmaceutiques : comparaison de deux modalités d'analyses pharmaceutiques en médecine interne. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2020 ; 55 (1) : 48 – 55
120. Artur M. Evaluation de l'impact clinique et économique des activités de pharmacie clinique dans un service de Médecine interne gériatrie thérapeutique du CHU de Rouen [Thèse de doctorat]. Rouen, France : Université de Rouen ; 2015
121. Clementz A. Impact de la pharmacie clinique sur le taux de ré-hospitalisations des patients âgés chuteurs admis à la Médecine d'Urgence de la Personne Agée (MUPA) du CHU de Limoges : Enjeux cliniques et économiques (Étude MUPA-PHARM) [Thèse de doctorat]. Toulouse, France : Université Toulouse III Paul Sabatier ; 2019

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

VALORISATION DU RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE

Le virage ambulatoire aboutit à des prises en charge pluridisciplinaires et ambulatoires. L'Instruction de gradation pose les conditions de facturation des séances d'hôpitaux de jour (HDJ) avec la création d'un tarif intermédiaire et d'un tarif plein selon le nombre d'intervenants.

Une étude observationnelle monocentrique a été réalisée entre janvier 2019 et décembre 2020 dans le service d'onco-dermatologie de l'hôpital de la Timone afin de valoriser le rôle du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique du mélanome.

153 consultations pharmaceutiques ont eu lieu. L'intervention du pharmacien a permis la facturation de 82 tarifs pleins. La contribution du pharmacien dans le chiffre d'affaires de l'hôpital est estimée à 27 152,66 €. Le chiffre d'affaires de la pharmacie représente 21 329,89 €. 39 consultations pharmaceutiques d'initiation et 71 interventions pharmaceutiques (IP) ont été réalisées. Ces dernières portent sur les médicaments (46,5%), l'alimentation (47,9%) et les médecines alternatives et complémentaires (5,6%). Les problèmes identifiés étaient principalement des interactions (84,5%). Les IP réalisées étaient majoritairement un arrêt préconisé (42,3%), un suivi thérapeutique (18,3%) et une optimisation des modalités d'administration (12,7%).

Cette étude illustre le rôle indispensable du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique du mélanome. L'expertise pharmaceutique permet des soins de qualité en considérant le patient dans sa globalité conformément aux nouvelles recommandations liées au virage ambulatoire. La valorisation des activités de pharmacie clinique est nécessaire pour assurer leur maintien et développement.

Mots-clés : Consultations pharmaceutiques, Interventions pharmaceutiques, Suivi pharmaceutique, Facturation des prises en charge ambulatoires, Instruction de gradation ambulatoire.