



**HAL**  
open science

## Evaluation de l'utilisation des molécules onéreuses de chimiothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules au centre hospitalier de Verdun

Stéphane Mariot

► **To cite this version:**

Stéphane Mariot. Evaluation de l'utilisation des molécules onéreuses de chimiothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules au centre hospitalier de Verdun. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01733405

**HAL Id: hal-01733405**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733405>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

N°6076

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Stéphane MARIOT**

le 14 mars 2013

### **EVALUATION DE L'UTILISATION DES MOLECULES ONEREUSES DE CHIMIOThERAPIE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES AU CENTRE HOSPITALIER DE VERDUN.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur François PAILLE

Président

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN

Juge

Monsieur le Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

Juge

Monsieur le Docteur en Médecine Frédéric MELINE

Juge et directeur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI**  
**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Assesseeurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bruno CHENUÉL</b>
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	<b>M. Christophe NÉMOS</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
« DES Spécialité Médecine Générale »	<b>Professeur Paolo DI PATRIZIO</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Commission de Prospective :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>
<b>Assesseeurs Relations Internationales</b>	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAËL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Médecine Générale**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER



**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**  
Madame Joëlle KIVITS

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

#### **Médecine Générale**

Docteur Sophie SIEGRIST  
Docteur Arnaud MASSON  
Docteur Pascal BOUCHE

=====

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

- Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE  
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER -  
- Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS -  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER -  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Michel WAYOFF

#### **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de  
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi  
Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (USA)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de WUHAN (CHINE)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*

**A notre Maître et Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur François PAILLE**  
**Professeur de Thérapeutique (option clinique)**

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence du jury de  
cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur François GUILLEMIN**  
**Professeur de Cancérologie (option clinique)**  
**Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques**

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites d'avoir spontanément  
accepté de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre sincère  
reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Denis ZMIROU-NAVIER**  
**Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention, type**  
**biologique**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury.  
Soyez assuré de notre profonde gratitude.

**A notre Juge et Directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Frédéric MELINE**

Tu m'as fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de cette thèse.  
Par ta disponibilité et tes compétences, tu m'as permis de mener à bien ce travail,  
qui est aussi le tien.  
Je te remercie de ton soutien, de tes conseils pertinents et de ta patience.  
Avec toute ma reconnaissance et mon amitié.

**Nous tenons également à remercier :**

Le Docteur Jacqueline DELEAU

Merci pour ta disponibilité, ton aide précieuse et tes remarques pertinentes qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Le Docteur Pascal ROHRBACH, Pharmacien au CHV

Merci de m'avoir aidé et fourni des éléments indispensables à la réalisation de ce travail.

Le Docteur Jean-Claude CORNU

Merci de m'avoir permis de réaliser cette étude au sein du service de pneumologie.

Toute l'équipe du secrétariat de pneumologie, qui a contribué à ce que le recueil de données soit possible et a toujours répondu à mes demandes répétées.

A mes parents,

Qui ont toujours été à mes côtés et m'ont toujours soutenu, en particulier tout au long de ces études. Merci pour l'amour que vous me donnez.

A ma sœur Emilie et mon frère Xavier,

Merci d'être là !

A mamie Liliane,

Pour ta gentillesse et ta générosité, et pour tout le reste.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines.

A ma marraine et mon parrain.

A Laetitia,

Pour ta patience, ta compréhension, tous nos bons moments...

Merci de m'avoir soutenu, et supporté !

A tous les amis et copains de la montgolfière, que j'ai toujours autant de plaisir à retrouver.

A toute l'équipe du service de pneumologie de l'hôpital Belle-Isle, qui m'a fait découvrir et sans doute prendre goût à la pneumologie.

A toute l'équipe du service de pneumologie du Centre Hospitalier de Verdun.

A ceux qui m'ont incité à venir à Verdun et permis de découvrir cet endroit, qui est finalement devenu mon lieu d'atterrissage.

A tous ceux que je n'ai pas cités, mais que je n'oublie pas...



## *SERMENT*

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

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

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

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

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	19
PREMIERE PARTIE :	21
REVUE DE LA LITTERATURE / LES RECOMMANDATIONS	
1 Anatomie du poumon	21
1.1 Poumons, plèvre viscérale et scissures : limites et projections	21
1.2 Segmentation bronchique	24
1.3 Pédicules pulmonaires	26
1.3.1 Hile pulmonaire	27
1.3.2 Pédicule pulmonaire fonctionnel	27
1.3.3 Pédicule pulmonaire nourricier	28
1.4 Vaisseaux lymphatiques et lymphonœuds de drainage des poumons	28
2 Le cancer du poumon	29
2.1 Epidémiologie	29
2.1.1 L'ensemble des localisations de cancer	29
2.1.2 Le cancer du poumon	30
2.2 Facteurs de risque	32
2.3 Les différents types de cancers bronchopulmonaires	34
2.3.1 Méthodes de prélèvement	35
2.3.2 Classification des carcinomes bronchopulmonaires	36
2.4 Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)	38
2.4.1 Classifications (TNM, stades)	38
2.4.2 Modalités thérapeutiques	40
3 Les chimiothérapies et thérapies ciblées dans les CBNPC	41
3.1 Les chimiothérapies classiques	42
3.2 Les molécules de 3 <sup>e</sup> génération	43
3.3 Les thérapies ciblées	45
3.3.1 Un inhibiteur de l'angiogenèse	45
3.3.2 Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGFR	46

4	Les référentiels de bon usage (RBU) en cancérologie	48
4.1	Principes généraux	48
4.2	Les référentiels de bon usage dans les CBNPC	50
4.2.1	Le bévacizumab (AVASTIN®)	50
4.2.2	Le pemetrexed (ALIMTA®)	51
4.2.3	Le docétaxel (TAXOTERE®)	52
4.2.4	La gemcitabine (GEMZAR®)	53
5	Situation de la chimiothérapie des cancers en France	55
5.1	Activité hospitalière	55
5.2	Molécules anticancéreuses de la liste en sus	57
5.3	Au Centre Hospitalier de Verdun	59
	DEUXIEME PARTIE : ETUDE	61
1	Objectifs de l'étude	61
2	Matériel et Méthode	62
2.1	Population de l'étude	62
2.1.1	Critères d'inclusion	62
2.1.2	Critères d'exclusion	62
2.2	Méthodologie	63
2.2.1	Le recueil des données	63
2.2.2	L'analyse des données	64
3	Résultats	66
3.1	Description de l'échantillon	67
3.2	Types anatomopathologiques de CBNPC	68
3.3	Mutation activatrice du gène de l'EGFR	69
3.4	Stade de la maladie au diagnostic	70
3.5	Délai de prise en charge	71
3.6	Situations de prescription des molécules de la liste en sus	72
3.6.1	Répartition entre les différentes molécules	72
3.6.2	Dépense liée aux molécules de la liste en sus	73
3.6.3	Accord avec les RBU	74
3.6.3.1	Répartition par molécule	74

3.6.3.2	Pour l'ensemble des molécules	76
4	Discussion	79
4.1	Limites de l'étude	79
4.2	Réponse à l'objectif principal	80
4.2.1	Les situations de prescription non justifiées	80
4.2.1.1	Non exploitable : 1 cas	80
4.2.1.2	Non respect de la RCP : 1 cas	80
4.2.1.3	Hors référentiels : 1 cas	81
4.2.1.4	Insuffisance de données : 5 cas	81
4.2.2	Répartition des situations de prescription dans les catégories des RBU	82
4.2.2.1	Situations non acceptables	82
4.2.2.2	Insuffisance de données	82
4.2.2.3	Hors référentiels	83
4.2.2.4	AMM et PTT	84
4.2.3	Comparaison avec des travaux semblables	84
4.3	Matériel et méthode	85
4.4	Autres résultats	86
4.5	Changements à proposer pour améliorer la prise en charge, pistes de réflexion	90
	CONCLUSION	93
	BIBLIOGRAPHIE	95
	ANNEXES	105

# INTRODUCTION

Le cancer du poumon est une pathologie fréquente. En termes d'incidence, il se situe au quatrième rang des cancers en France, tous sexes confondus. C'est aussi et surtout la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. Son pronostic reste sombre malgré les avancées thérapeutiques. En Lorraine, les taux d'incidence et de mortalité de ce cancer sont supérieurs à la moyenne nationale (1).

Le cancer du poumon est au premier rang des cancers accessibles à la prévention. Le tabagisme est de loin son principal facteur de risque. L'Organisation mondiale de la santé estime que 80% des cancers du poumon sont imputables au tabac (1,2).

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent près de 85% des cancers du poumon. Le traitement de référence de ce type de cancers est la chirurgie. Cette dernière n'est souvent pas réalisable du fait du stade évolué de la maladie ou de l'état général du patient. Le diagnostic est souvent effectué de façon tardive car les symptômes n'apparaissent qu'à un stade avancé et ne sont pas spécifiques. Le traitement repose alors sur les chimiothérapies (3).

Les protocoles actuellement recommandés utilisent des molécules innovantes : des chimiothérapies de troisième génération et des thérapies ciblées (4). Le coût de ces traitements est important. Il est rappelé dans la Mesure 21 du Plan cancer 2009-2013 de garantir un égal accès aux traitements et aux innovations. Ceci est permis grâce à des actions visant à assurer le remboursement de ces molécules aux établissements de santé où elles sont prescrites, sous réserve du respect des référentiels (5). Ces derniers garantissent également un encadrement des prescriptions afin de limiter les dérives et les risques liés à l'utilisation de ces molécules.

Dans ce contexte, il nous a paru pertinent d'étudier le respect des référentiels et la justification des prescriptions de quatre de ces molécules utilisées dans le traitement des patients atteints de CBNPC au Centre Hospitalier de Verdun, ainsi que la dépense représentée par ces molécules. Ceci entrant dans le cadre d'une évaluation de nos pratiques afin d'améliorer notre prise en charge des patients.

Les résultats de cette étude sont développés dans la deuxième partie de ce travail. La première partie est consacrée dans un premier temps à des notions concernant le cancer du poumon et les chimiothérapies utilisées dans le traitement des CBNPC. Nous exposons ensuite les référentiels de bon usage en nous attardant sur les quatre molécules de notre étude pour terminer sur des données concernant la situation de la chimiothérapie des cancers en France.

# **PREMIERE PARTIE :**

## **REVUE DE LA LITTERATURE**

### **LES RECOMMANDATIONS**

#### **1. Anatomie du poumon**

Nous nous sommes inspiré, pour cette partie, du livre « ANATOMIE-Tome1-Le tronc » de Jean-Marc Chevallier (6).

La trachée sépare les médiastins antérieur et postérieur, elle donne les deux bronches principales qui gagnent les poumons situés de part et d'autre du médiastin, dans les gouttières pulmonaires. Chaque poumon est relié au médiastin par un pédicule contenu dans la ligne de réflexion de la plèvre que forme le hile pulmonaire. Le pédicule pulmonaire comprend deux types d'éléments : un pédicule fonctionnel responsable de l'hématose formé des bronches et des vaisseaux pulmonaires, et un pédicule nourricier qui irrigue le poumon et comprend les vaisseaux bronchiques. L'hématose concerne les échanges gazeux entre l'air et le sang et comprend donc l'étude de la ventilation et de la perfusion. La ventilation est la circulation de l'air jusqu'aux alvéoles pulmonaires ; la perfusion est le flux du sang dans la circulation pulmonaire ; les échanges gazeux se font en regard de la membrane alvéolo-capillaire. La division des bronches respecte une segmentation qui permet de localiser toute pathologie bronchique grâce à l'examen endobronchique que constitue la fibroscopie bronchique. L'étude du parenchyme pulmonaire se fait par radiographie standard du thorax, mais aussi grâce aux fenêtres pulmonaires de la tomodensitométrie.

##### **1.1 Poumons, plèvre viscérale et scissures : limites et projections**

Chaque poumon a la forme d'une pyramide avec une base inférieure par laquelle il repose sur le diaphragme (= face diaphragmatique) et un sommet (= apex) qui sort de

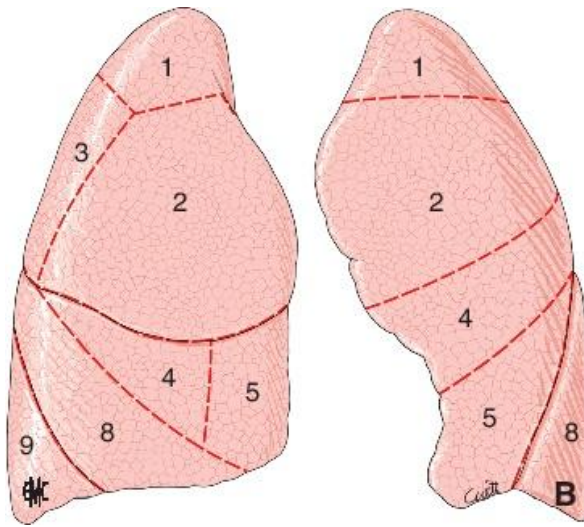
l'ouverture crâniale du thorax et dépasse la première côte en haut dans la fosse supraclaviculaire du cou. Il occupe ainsi toute la gouttière pulmonaire ostéo-cartilagineuse.

On lui décrit deux faces : une face médiale, plane, par laquelle il s'applique sur le médiastin (= face médiastinale) et une face pariétale convexe par laquelle il se moule sur les côtes. Habituellement le poumon droit est formé de trois lobes séparés par deux scissures, le poumon gauche de deux lobes séparés par une scissure. Les scissures sont des entailles profondes dans lesquelles pénètre le feuillet viscéral de la plèvre. La plèvre viscérale est faiblement adhérente à la surface pulmonaire dont elle peut être facilement enlevée. La plèvre pariétale est très adhérente à la paroi par le fascia endothoracique, surtout à l'apex où le dôme pleural est maintenu au fascia cervical par des ligaments fibreux épais (= appareil suspenseur du dôme pleural). En inspiration profonde le poumon et la plèvre viscérale ne descendent pas en dessous de la 10<sup>e</sup> côte alors que le feuillet pariétal de la plèvre suit le diaphragme jusqu'à ses insertions basses, donc sous la 12<sup>e</sup> côte, jusqu'à la partie moyenne du rein. Il s'établit donc un cul-de-sac pleural ou récessus costo-diaphragmatique plus ou moins profond selon la respiration.

Les trois lobes du poumon droit sont : un lobe supérieur, un lobe moyen et un lobe inférieur séparés par deux scissures. La grande scissure est très oblique de haut en bas et d'arrière en avant se terminant sur la face diaphragmatique, la petite scissure est horizontale depuis le milieu de la grande vers l'avant. Le lobe moyen se trouve ainsi intercalé entre les deux scissures. A gauche la scissure est également très oblique en avant et en bas, de telle sorte que le lobe supérieur descend au diaphragme (figure 1).



Figure 1. Poumons de face. D'après (7)



### Surface des poumons

De couleur rose pâle chez le jeune, la surface des poumons se couvre avec l'âge de tâches et de stries gris ardoisé dues aux impuretés de l'air. Sur la face pariétale s'observe souvent le relief des côtes. La face médiastinale des deux poumons montre les reliefs et empreintes des organes médiastinaux voisins. Au centre, le hile est la zone de réflexion de la plèvre viscérale sur la plèvre pariétale ; il a la forme d'une pipe à courte queue et se prolonge vers le diaphragme par le ligament pulmonaire qui, dans un plan frontal, unit ainsi le poumon au médiastin. A droite comme à gauche, la grande scissure part du bord postérieur en haut pour descendre obliquement en bas et en avant vers la base diaphragmatique qui regarde en dedans. Cette scissure croise ainsi le hile. A droite la petite scissure part horizontalement du hile vers le bord antérieur, séparant ainsi le lobe moyen du lobe supérieur. La face médiastinale du poumon droit reçoit l'empreinte de la veine azygos derrière le hile, rejoignant la veine cave supérieure en enjambant le pédicule pulmonaire droit.

La face médiastinale du poumon gauche est creusée de deux dépressions importantes : l'empreinte cardiaque en bas et en avant, déterminée par la face gauche du ventricule gauche, et l'aorte à hauteur de son arc au dessus du pédicule gauche et de l'aorte descendante verticalement en arrière. Ces reliefs permettent ainsi de mieux comprendre les rapports des poumons par leur face médiastinale avec le médiastin.

## 1.2 Segmentation bronchique

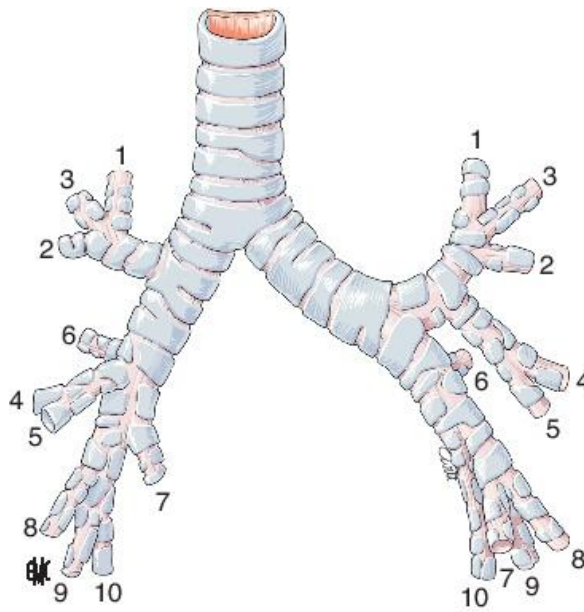
La trachée est un tuyau élastique constitué de 16 à 20 cartilages en forme de fer à cheval, dont la paroi postérieure forme un tissu conjonctif et musculaire, la partie membraneuse. Les cartilages sont unis entre eux par des ligaments annulaires. La trachée se divise à hauteur de T5 ; c'est la bifurcation trachéale. Au point de division, un éperon sagittal, la carène, se détache vers le haut séparant ainsi les deux bronches principales droite et gauche. L'angle de la bifurcation trachéale est très variable, entre 50 et 100°, mais la bronche principale droite est toujours plus verticale que la bronche principale gauche.

Les divisions des bronches principales correspondent aux lobes pulmonaires, elles seront présentées selon la systématisation décrite par C. Cabrol, actuellement utilisée en fibroscopie bronchique (tableau 1 et figure 2) (7,8,9).

Tableau 1. Noms des segments (et de leurs bronches). D'après (7)

<b>Poumon droit</b>	<b>Nom</b>	<b>Numéro</b>	<b>Nom</b>	<b>Poumon gauche</b>
Lobe supérieur	Apical	1	Apical	Culmen
	Antérieur ou ventral	2	Antérieur ou ventral	
	Postérieur ou dorsal	3	Postérieur ou dorsal	
Lobe moyen	Latéral ou externe	4	Supérieur	Lingula
	Médial ou interne	5	Inférieur	
Lobe inférieur	Apical ou supérieur (Nelson)	6	Apical ou supérieur (Nelson)	Lobe inférieur
	Médial ou paracardiaque	7	Médial ou paracardiaque	
	Antérieur ou ventrobasal	8	Antérieur ou ventrobasal	
	Latéral ou latérobasal	9	Latéral ou latérobasal	
	Postérieur ou terminobasal	10	Postérieur ou terminobasal	

Figure 2. Arbre bronchique de face. D'après (7)



### Arbre bronchique droit

Dans le hile, la bronche principale se divise vite (1 à 2,5 cm de la carène) en une bronche lobaire supérieure et une bronche intermédiaire qui se divise plus loin en bronche lobaire moyenne et inférieure. La bronche lobaire supérieure donne trois bronches segmentaires : apicale, dorsale et ventrale. La bronche lobaire moyenne donne deux bronches segmentaires : latérale et médiale. La bronche lobaire inférieure donne vers le haut une bronche segmentaire apicale du lobe inférieur (= segment de Nelson) puis se distribue en pyramide basale, formée de quatre segments : paracardiaque et ventro-basale, puis latéro-basale et termino-basale ; la bronche termino-basale semble être dans la continuité de la lobaire inférieure.

### Arbre bronchique gauche

La bronche principale gauche est plus longue avant de se diviser en deux bronches lobaires (5 cm) : la bronche lobaire supérieure se divise vite en deux parties : le culmen qui comprend trois bronches segmentaires et la lingula formée de deux segments. Là aussi la bronche lobaire inférieure comprend une bronche segmentaire apicale (Nelson) et la pyramide basale. Ici la pyramide se divise souvent en deux troncs : un tronc ventro-paracardiaque puis baso-latéral et baso-dorsal.

Ainsi la différence entre les deux poumons n'est qu'apparente car la lingula du lobe supérieur gauche est l'équivalent du lobe moyen droit.

Chaque lobe est entouré de plèvre viscérale et d'une membrane conjonctive qui envoie des cloisons en direction du hile, divisant ainsi le lobe en segments cunéiformes que l'on numérote comme les bronches segmentaires de 1 à 10. Les segments 1 à 3 sont semblables à droite et à gauche (un apical, un ventral, un dorsal) ; les segments 4 et 5 diffèrent dans leur position : à droite dans le sens médio-latéral, à gauche dans le sens cranio-caudal. Les segments de Nelson sont haut situés en arrière bien qu'appartenant au lobe inférieur. Quant à la pyramide basale, elle est formée globalement de dehors en dedans et d'avant en arrière par les segments 8, 9 et 10. Il faut remarquer que le segment paracardiaque est inconstant à gauche.

### Subdivisions bronchiques

Les bronches segmentaires ventilent des segments pulmonaires cunéiformes. Chaque bronche segmentaire se divise en bronches sous-segmentaires, puis 6 à 12 fois au total pour atteindre un calibre de 1 mm. Elles perdent alors progressivement leur paroi cartilagineuse pour devenir élastiques : les bronchioles terminales sont attachées par des fibres élastiques qui maintiennent leur béance. Les conduits alvéolaires leur font suite ; ils se terminent dans le sac alvéolaire.

Les alvéoles mesurent 0,06 à 0,2 mm. D'une bronchiole terminale dépendent environ 200 alvéoles. La surface alvéolaire totale des deux poumons est de 55 m<sup>2</sup>, représentant 300 millions d'alvéoles. C'est dans les alvéoles que se font les échanges gazeux de l'hématose au niveau de la membrane alvéolo-capillaire rejointe par la terminaison des artères pulmonaires.

## 1.3 Pédicules pulmonaires

Le pédicule pulmonaire est constitué par les éléments qui pénètrent ou sortent au niveau du hile pulmonaire. Il comprend deux types d'éléments : un pédicule fonctionnel responsable de l'hématose formé des artères et veines pulmonaires entourant les bronches, et un pédicule nourricier irriguant le poumon à partir des artères bronchiques, des veines, des lymphonœuds et des nerfs.

### **1.3.1 Hile pulmonaire**

Situé à la face médiastinale de chaque poumon, le hile est compris dans la ligne de réflexion du feuillet viscéral de la plèvre médiastinale sur le feuillet pariétal fixé au médiastin. Dans le hile il y a habituellement deux veines pulmonaires : la veine supérieure est l'élément le plus antérieur du pédicule, alors que la veine inférieure est l'élément le plus bas. A droite la bronche principale se divise dans le hile et la bronche lobaire supérieure est au dessus de l'artère pulmonaire. A gauche l'artère pulmonaire est en avant de la bronche principale.

### **1.3.2 Pédicule pulmonaire fonctionnel**

Le tronc pulmonaire naît du ventricule droit en regard de l'orifice pulmonaire et s'enroule sur la face gauche de l'aorte ascendante, recouvert de péricarde viscéral. La bifurcation pulmonaire se fait sous la partie horizontale de l'arc aortique.

L'artère pulmonaire gauche continue l'axe du tronc pour s'enrouler en avant puis au dessus de la bronche principale gauche. Elle disparaît alors derrière la bronche lobaire supérieure et se distribue selon l'arbre bronchique.

L'artère pulmonaire droite a dans le médiastin un trajet presque horizontal : elle passe derrière l'aorte ascendante (formant la voute du sinus transverse du péricarde), puis derrière la veine cave supérieure et devant l'espace sous-carénaire. Elle gagne alors le hile pulmonaire droit en passant devant la bronche lobaire supérieure, avant de s'enrouler vers l'arrière autour de la bronche intermédiaire et de se diviser.

Les branches de l'artère pulmonaire suivent l'arbre bronchique : les artérioles suivent les bronchioles, les précapillaires les conduits alvéolaires et les capillaires entourent les alvéoles. En aval de la membrane alvéolo-capillaire, les veines post-capillaires se placent entre les lobules puis entre les segments : ainsi chaque veine draine du sang des territoires de plusieurs artères. A droite comme à gauche, l'ensemble veineux se résout en deux veines pulmonaires : une supérieure, élément le plus superficiel du pédicule, et une inférieure, élément le plus bas dans le hile. Très courtes, ces veines pulmonaires se jettent aussitôt dans l'oreillette gauche.

### 1.3.3 Pédicule pulmonaire nourricier

Il comprend des artères et des veines bronchiques, ainsi que des nerfs bronchiques et des vaisseaux lymphatiques.

Les artères bronchiques naissent de l'aorte. Non segmentaires, elles sont souvent communes avec des artères œsophagiennes et médiastinales. Elles suivent les ramifications de l'arbre bronchique ; il existe parfois au niveau des petites bronches des anastomoses entre artères bronchiques et pulmonaires. Les veines bronchiques se drainent vers la veine cave supérieure par des veines médiastinales, mais peuvent aussi gagner les veines pulmonaires.

Les nerfs bronchiques sont des afférences sympathiques et parasympathiques. Les fibres afférentes parasympathiques proviennent des nerfs vagues dont elles se détachent en dents de peigne à hauteur du hile pulmonaire : elles commandent la contraction de la musculature bronchique, c'est-à-dire les fibres musculaires lisses situées sous la muqueuse. Les afférences sympathiques viennent du tronc latéro-vertébral : ganglion cervico-thoracique (C8-T1), T2 à T5. Elles entraînent une vasoconstriction pulmonaire.

## 1.4 Vaisseaux lymphatiques et lymphonœuds de drainage des poumons

Les vaisseaux lymphatiques naissent dans le tissu conjonctif des cloisons qui séparent les lobules et du tissu conjonctif péri-artériel et péribronchique. Des lymphonœuds relais sont situés à proximité des hiles, puis le drainage se fait par les chaînes lymphatiques médiastinales. Dans le médiastin on distingue quatre quadrants centrés par l'axe trachéo-bronchique.

Le quadrant supérieur droit comprend deux chaînes de drainage principal : la chaîne paratrachéale droite située dans la loge de Baretty et la chaîne trachéo-œsophagienne.

Le quadrant supérieur gauche comprend la chaîne pré-aorto-carotidienne (= médiastinale antérieure) située à la face antéro-gauche de l'arc aortique et la chaîne récurrentielle gauche.

Les quadrants inférieurs droit et gauche contiennent le groupe inter-trachéo-bronchique sous-carénaire et les lymphonœuds situés le long des ligaments triangulaires et juxta-œsophagiens. La lymphe issue des segments pulmonaires fait relais en règle dans les nœuds hilaires puis gagne les chaînes médiastinales, le conduit thoracique et le confluent veineux jugulo-subclavier gauche mais elle peut aussi se drainer vers le cou sans relai nodal et peut gagner le médiastin sans relais hilaire.

## 2. Le cancer du poumon

### 2.1 Epidémiologie

Les données présentées dans cette partie sont tirées de l'ouvrage « La situation du cancer en France en 2011 » Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011 (1) et d'après (10).

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

#### **2.1.1 Pour l'ensemble des localisations de cancer**

En 2011, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer en France métropolitaine est estimé à 365 500 pour l'ensemble de la population, respectivement 207 000 hommes et 158 500 femmes.

En 2011, le nombre de décès par cancer est estimé à 147 500 (84 500 hommes et 63 000 femmes). Avec 21 000 décès estimés en 2011, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus mortel chez l'homme, devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11 500 décès en 2011, devant le cancer colorectal (8 300 décès) et le cancer du poumon (8 100 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près de 15 ans.

La mise en perspective de l'évolution de l'incidence et de la mortalité est nécessaire pour comprendre la maladie. La mortalité (taux de décès dans la population générale) résulte de l'incidence (l'occurrence des nouveaux cas) et de la létalité (taux de décès chez

les malades). Ainsi, les modifications de tendances de la mortalité résultent des fluctuations de l'incidence et de la létalité : les fluctuations de l'incidence sont liées aux facteurs de risque ; la létalité reflète l'impact thérapeutique et les modalités de prise en charge de la maladie ; l'incidence et la létalité dépendent également des pratiques diagnostiques et de dépistage.

L'évolution des cancers en France, au cours des dernières années, est marquée par des divergences : le taux d'incidence, tous cancers confondus, a augmenté chez l'homme comme chez la femme entre 1995 et 2005 (respectivement +14% et +17%), alors que le taux de mortalité tous cancers a diminué entre les périodes 1994-98 et 2004-08, de manière plus marquée chez l'homme (-17%) que chez la femme (-8%).

Ces évolutions, tous cancers confondus, reflètent des variations importantes selon le type de cancers. Pour un certain nombre d'entre eux, particulièrement de mauvais pronostic, une diminution conjointe de l'incidence et de la mortalité est observée. Ce profil est observé pour 5 localisations chez l'homme (ensemble « lèvre-bouche-pharynx-larynx », œsophage, estomac, vessie, poumon) et 5 localisations chez la femme (estomac, col de l'utérus, ovaire, rein, vessie). Dans cette situation, la baisse de la mortalité est essentiellement due à la baisse de l'incidence grâce aux changements favorables de comportements alcool-tabagiques et alimentaires, et dans une moindre mesure aux progrès thérapeutiques. Chez la femme, la baisse de l'incidence du cancer du col de l'utérus serait liée au dépistage et à la détection précoce des lésions précancéreuses. L'augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité est plus rare mais dominée par la hausse majeure du taux d'incidence et du taux de mortalité du cancer du poumon chez les femmes, reflet à distance de l'impact de la hausse du tabagisme féminin. Chez l'homme, la hausse de l'incidence du mélanome cutané est probablement liée à l'impact différé d'expositions excessives aux rayonnements UV.

## **2.1.2 Pour le cancer du poumon**

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. Chez la femme, il est en progression constante : son incidence a triplé ces 20 dernières années. Le tabac est de loin le premier facteur de risque de cette pathologie. Malgré les avancées thérapeutiques, son pronostic reste sombre : la survie à 5 ans tous stades confondus n'est que de 14%. La survie relative à 5 ans est légèrement supérieure



chez la femme (18%) par rapport à l'homme (13%). Aucune amélioration de la survie n'a été observée en France entre 1989-1991 et 1995-1997 (10). Les meilleurs taux de survie sont observés pour les stades précoces. En effet, seul un diagnostic précoce autorise une chirurgie curative. Or, les symptômes n'apparaissent qu'à un stade avancé de la maladie. Il n'existe à l'heure actuelle aucune méthode reconnue pour le dépistage du cancer bronchique. La meilleure arme pour lutter contre la survenue du cancer des poumons et la mortalité associée à cette pathologie reste la prévention, en agissant en particulier contre le tabagisme.

Avec environ 39 500 nouveaux cas estimés en 2011 dont 70% survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au quatrième rang des cancers, tous sexes confondus, juste après le cancer colorectal (40 500 nouveaux cas). Il représente 11% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers tous sexes confondus. Chez l'homme, il se place au deuxième rang des cancers masculins avec 27 500 nouveaux cas, soit 13% de l'ensemble des cancers incidents masculins, derrière le cancer de la prostate (71 000 nouveaux cas) et devant le cancer colorectal (21 500 nouveaux cas). Chez la femme, le cancer du poumon est le troisième cancer incident avec 12 000 nouveaux cas estimés en 2011, soit près de 8% de l'ensemble des cancers féminins, après le cancer du sein (53 000 nouveaux cas) et le cancer colorectal (19 000 nouveaux cas). Près de la moitié (48%) des nouveaux cas de cancer du poumon se déclarent avant 65 ans.

Les tendances évolutives de l'incidence du cancer du poumon entre 1980 et 2005 sont différentes selon le sexe. Chez l'homme, l'augmentation de l'incidence observée jusqu'à la fin des années 1990 s'est infléchiée en 2000. Cette évolution de l'incidence s'inscrit dans le contexte de diminution de la consommation tabagique en France, tendance également observée dans les pays développés comme en Grande-Bretagne ou aux Etats-Unis. En revanche chez la femme, l'augmentation de l'incidence observée lors des précédentes estimations se confirme avec un taux d'incidence passant de 3.6 en 1980 à 13.5 pour 100 000 en 2005. L'augmentation a été plus importante sur la période 2000-2005. Cette tendance évolutive, en lien avec l'évolution du tabagisme, est également observée dans la plupart des pays occidentaux.

Avec environ 29 100 décès estimés en 2011 (dont 72% chez l'homme), le cancer du poumon constitue, tous sexes confondus, la première cause de décès par cancer en France,

loin devant le cancer colorectal (17 500 décès) et le cancer du sein (11 500 décès). Il représente 20% de l'ensemble des décès par cancer. Plus de 40% des décès par cancer du poumon surviennent avant l'âge de 65 ans, 39% chez l'homme et 44% chez la femme. Chez l'homme, après avoir culminé lors de la période 1988-92, le taux de mortalité par cancer du poumon a diminué de manière régulière : il est passé de 47,7 à 42,3 pour 100 000 entre les périodes 1994-98 et 2004-08, soit une baisse de 11%. En revanche, le taux de mortalité féminine par cancer du poumon a augmenté de manière importante passant de 4,6 à 9,9 pour 100 000 entre les périodes 1984-88 et 2004-08, soit une augmentation de 115%. Ces évolutions contrastées entre les deux sexes reflètent pour une grande part l'entrée plus récente des femmes dans le tabagisme (à la fin des années 60) et le déclin du tabagisme chez l'homme qui a fait infléchir la croissance de l'incidence du cancer masculin du poumon en France depuis 2000.

## 2.2 Facteurs de risque (2,11)

Le facteur de risque principal du cancer bronchique, connu depuis les années 1950, est le tabac (12,13). Le tabac constitue un tel risque de cancer bronchique que la mortalité engendrée par celui-ci constitue l'indicateur le plus spécifique des effets du tabac sur la santé. La durée pendant laquelle on fume semble plus importante que la quantité de cigarettes fumées, même si cette dernière est également à prendre en compte (14,15). Au cours des dix dernières années, le nombre moyen de cigarettes fumées entre 15 et 44 ans a diminué chez les hommes et augmenté régulièrement chez les femmes. Les conséquences sont que, dans la tranche d'âge 35 à 44 ans, en dix ans, le risque de décès par cancer bronchique a diminué de moitié chez les hommes alors qu'il a été multiplié par quatre chez les femmes. Chez ces dernières, entre 45 et 64 ans, on observe ces dix dernières années une hausse de la mortalité de 6,9% par an du fait de l'augmentation de la consommation de tabac durant les 30 dernières années. Les données françaises actualisées en 2008 confirment bien la relation entre consommation moyenne de cigarette par jour et mortalité par cancer du poumon (16). L'arrêt du tabagisme entraîne une diminution du risque, variable selon la durée du sevrage (17,18). Les sujets ayant eu une consommation importante (15 cigarettes par jour et plus) conservent un excès de risque de cancer bronchique même après 30 ans d'arrêt. La diminution du risque est significative quel que soit l'âge auquel survient l'arrêt du tabagisme, mais de façon plus marquée chez les sujets les plus jeunes (18). Ces résultats montrent que l'arrêt du tabagisme doit être encouragé

chez tous les sujets fumeurs, quel que soit leur âge, l'ancienneté tabagique et leur niveau de consommation.

Concernant le tabagisme passif, l'argument essentiel sur son rôle dans la survenue du cancer bronchique tient dans le fait que des taux élevés de cotinine (métabolite de la nicotine) et de goudrons cancérigènes sont retrouvés dans les urines des sujets exposés au tabagisme environnemental (19). Une méta-analyse publiée en 1997 regroupant 37 études épidémiologiques concluait à un excès de risque de cancer bronchique de 26% chez les non-fumeurs vivant au contact de fumeurs (20). Une nouvelle méta-analyse publiée en 2000 retrouvait un excès de risque de 20% chez la femme exposée au tabagisme passif de son époux (21).

D'autres facteurs de risque du cancer bronchique ont également été mis en évidence, au niveau professionnel et environnemental. Les chiffres français sur les cancers professionnels en l'an 2000 rapportent que 2,5% de l'ensemble des cancers chez les hommes et 0,3% de l'ensemble des cancers chez les femmes étaient attribués à une origine professionnelle. Le taux de mortalité était de 4,0% chez les hommes et de 0,6% chez les femmes. Les cancers bronchiques représentaient 75% de l'ensemble des décès. L'amiante est un cancérigène bronchique bien connu, son pouvoir cancérigène a été établi dans les années 1960. La survenue de cancers bronchiques est caractérisée par une longue période de latence de l'ordre de 20 ans. Le risque de cancer bronchique est corrélé à l'intensité de l'exposition. L'exposition à l'amiante et le tabagisme sont deux carcinogènes bronchiques synergiques. Parmi les autres cancérigènes, l'exposition à la silice a été identifiée comme facteur de risque de cancer bronchique. Plusieurs études semblent montrer un risque accru de cancer bronchique en cas d'exposition aux vapeurs diesel. Une revue publiée en 2010 reprenant plusieurs études a montré des résultats discordants, peu concluants et justifiants de nouvelles études avec des suivis suffisants (22). Les données apportées par une autre revue publiée en 2012, reprenant sept nouvelles études, n'ont pas permis de conclure à une association de causalité entre exposition aux vapeurs diesel et augmentation du risque de cancer bronchique (23). Le nickel, le chrome hexavalent et le cadmium ont été identifiés comme facteurs cancérigènes pulmonaires. Une méta-analyse récente a montré une augmentation du risque de cancer bronchique chez les peintres (24). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont été incriminés. Une étude publiée en 2010 n'a pas

démonstré leur rôle dans la genèse du cancer bronchique (25). Le rôle de l'asphalte n'est pas établi.

Le radon est le premier carcinogène domestique à l'origine de pollution intérieure. Le radon-222 est un gaz inerte produit par le radium, lui-même produit par la décroissance radioactive de l'uranium. Le radon remonte du sol dans les maisons au travers des fondations. Le lien avec le cancer bronchique a d'abord été démontré chez les mineurs extrayant l'uranium et exposés à de fortes concentrations de radon. L'effet du radon est identique chez les fumeurs et les non-fumeurs, quel que soit le sexe. Chez les fumeurs, le risque est accru du fait de l'augmentation basale du risque de cancer bronchique. La pollution atmosphérique est incriminée en milieu urbain. Le rôle du cannabis dans la survenue d'un cancer bronchique est l'objet de controverses. Les études portant sur la consommation de cannabis sont contradictoires. Un biais est dû notamment au fait que dans la plupart des pays le cannabis est fumé mélangé au tabac et dans ces conditions il est difficile d'identifier ce qui revient au cannabis (2).

Beaucoup d'études ont porté sur le lien entre cancer bronchique et alimentation. Les faits les plus clairs portent sur le rôle préventif de la consommation de fruits et de végétaux, riches en antioxydants, qui auraient un effet protecteur.

### 2.3 Les différents types de cancers bronchopulmonaires : anatomie pathologique (26)

Le diagnostic des cancers bronchopulmonaires repose sur la classification anatomopathologique internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), largement remodelée en 1999 et réactualisée en 2004. Cette classification repose sur l'analyse morphologique macroscopique et microscopique des tumeurs, standardisée et reproductible, mais intègre de plus en plus les données immunohistochimiques et moléculaires pour aboutir à un diagnostic précis. L'analyse du phénotype immunohistochimique du prélèvement tissulaire analysé peut aider le pathologiste à caractériser la nature bénigne ou maligne des cellules observées, à typer histologiquement la prolifération tumorale, à préciser dans certains cas la nature primitive ou métastatique de la tumeur. Le groupe des adénocarcinomes, dont la fréquence augmente, a évolué en particulier dans la définition désormais stricte des carcinomes bronchioloalvéolaires. Une

fois le diagnostic anatomopathologique spécifique posé, un bilan d'extension est effectué afin de définir l'extension tumorale selon la classification TNM puis celle en stades, que nous reverrons plus loin.

### **2.3.1 Méthodes de prélèvement pour obtenir le diagnostic histologique**

#### Tumeurs proximales :

Les brossages et aspirations bronchiques ne représentent pas un examen de référence pour le diagnostic d'un carcinome bronchopulmonaire. Elles peuvent permettre dans certaines situations cliniques difficiles de recueillir quelques cellules tumorales afin d'appréhender le processus tumoral s'il est proximal. Ces méthodes sont en général associées à un prélèvement biopsique. La ponction transbronchique est une alternative à l'exploration invasive par médiastinoscopie de certains ganglions lymphatiques médiastinaux. Elle peut permettre de préciser l'envahissement ganglionnaire de la maladie ainsi que de confirmer le diagnostic et le type histologique sans avoir recours à une chirurgie du médiastin. Elle peut être non guidée, basée sur les repères endobronchiques et leur relation anatomique avec les ganglions lymphatiques de voisinage, ou guidée par un endoscope échographique. Les biopsies endobronchiques et transbronchiques sont réalisées sous contrôle de la vue soit de façon dirigée sur la lésion soit à l'aveugle dans un territoire bronchique repéré radiologiquement avant la fibroscopie. Quatre ou cinq prélèvements biopsiques sont recommandés. Le prélèvement biopsique est réalisé en principe après le prélèvement par brossage, en fin d'examen fibroscopique.

#### Tumeurs distales :

La cytoponction pulmonaire à l'aiguille fine permet d'obtenir un matériel cellulaire pour aboutir au diagnostic cytologique. Le lavage bronchioloalvéolaire présente une bonne sensibilité diagnostique dans les carcinomes bronchioloalvéolaires et les lymphangites carcinomateuses. Outre l'analyse cytologique, il peut permettre de réaliser un phénotypage immunohistochimique de qualité en fonction de la richesse du culot cellulaire recueilli. Les biopsies transbronchiques sont réalisées à l'aveugle dans un territoire bronchique repéré radiologiquement avant la fibroscopie ou dirigées sous amplificateur de brillance. Les biopsies transthoraciques sont indiquées dans l'exploration diagnostique d'un nodule

parenchymateux supérieur à 10 mm. Elles sont réalisées sous contrôle tomodensitométrique après anesthésie locale.

#### Méthodes opératoires pour le diagnostic d'une tumeur bronchopulmonaire :

La médiastinoscopie a pour objectif principal d'évaluer l'envahissement ganglionnaire lymphatique médiastinal de la tumeur. Elle permet souvent également d'appréhender le diagnostic histologique du cancer lorsque les biopsies par voie endoscopique ou transthoracique n'ont pas permis de poser le diagnostic. Il n'est pas rare que le diagnostic ne soit posé que sur la pièce opératoire. Ceci est le cas lorsque les biopsies n'ont pas permis d'accéder à la tumeur et lorsque sur la base des données cliniques et tomodensitométriques le patient a pu bénéficier d'emblée d'une prise en charge chirurgicale à la fois à visée diagnostique et curative.

### **2.3.2 Classification des carcinomes bronchopulmonaires**

La classification des carcinomes bronchopulmonaires est internationale, publiée par l'OMS et établie par le groupe des pathologistes de l'International Agency for Research on Cancer (IARC). La dernière version a été actualisée en 2004 (27). Cette classification est reproductible, a une signification clinique, intègre les nouvelles connaissances biologiques acquises et essaye de réduire au maximum le cadre des lésions inclassables. Les carcinomes bronchopulmonaires se caractérisent par leur très grande hétérogénéité histologique. Leur classification anatomopathologique reconnaît encore quatre types histologiques principaux en fréquence : les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à petites cellules, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules.

La classification histologique OMS 2004 des carcinomes bronchopulmonaires regroupe :

#### Carcinomes épidermoïdes

- Papillaire
- A cellules claires
- A petites cellules
- Basaloïde

#### Carcinomes à petites cellules

- Carcinome à petites cellules composite

#### Adénocarcinomes

- Adénocarcinome de type mixte

- Adénocarcinome acineux
- Adénocarcinome papillaire
- Carcinome bronchioloalvéolaire
  - Non-mucineux
  - Mucineux
  - Mixte non mucineux et mucineux ou intermédiaire
- Adénocarcinome solide avec production de mucine
  - Adénocarcinome foetal
  - Carcinome colloïde mucineux
  - Cystadénocarcinome mucineux
  - Adénocarcinome à cellules en bagues à châton
  - Adénocarcinome à cellules claires

#### Carcinomes à grandes cellules

- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
  - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite
- Carcinome basaloïde
- Carcinome lymphoépithélioma-like
- Carcinome à cellules claires
- Carcinome à grandes cellules rhabdoïde

#### Carcinomes adénosquameux

#### Carcinomes sarcomatoïdes

- Carcinome pléiomorphe
- Carcinome à cellules géantes
- Carcinome à cellules fusiformes
- Carcinosarcome
- Blastome pulmonaire

#### Carcinoïdes

- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique

#### Tumeurs de type glandes salivaires

- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithélial-myoépithélial

#### Lésions préinvasives

- Dysplasies et carcinome in situ
- Hyperplasie alvéolaire atypique

- Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique

## 2.4 Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

Les recommandations concernant le bilan initial d'un cancer du poumon, définissant la démarche diagnostique et préthérapeutique, ne sont pas développées ici (28).

Près de 85% des cancers du poumon sont des formes dites « non à petites cellules » (CBNPC) et représentent ainsi l'histologie prédominante (3). La survie de ce cancer est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge (tableau 2) (3). Tous stades confondus, la survie relative à 5 ans est estimée à environ 14% (10). Pour les cancers diagnostiqués à un stade localisé, le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical, la survie à 5 ans peut atteindre 50%. Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé ou métastatique ce qui grève la survie. La recherche sur les stades avancés des CBNPC a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'arrivée de nouvelles techniques et de nouvelles molécules (3).

Tableau 2. Cancer bronchique non à petites cellules – fréquence et survie par stade.

D'après (3)

	<b>Fréquence au diagnostic</b>	<b>Survie relative à 5 ans</b>
<b>Cancer localisé Stades I et II</b>	15 à 30%	52,6%
<b>Cancer localement avancé Stade III</b>	20%	23,7%
<b>Cancer métastatique Stade IV</b>	40 à 55%	3,8%

La chirurgie est le traitement de référence des CBNPC si le stade et l'état du patient le permettent. Les autres modalités thérapeutiques sont la radiothérapie externe et les chimiothérapies. Les stades sont définis selon la classification TNM des tumeurs du poumon dont la dernière édition date de 2009 (29,30).

### 2.4.1 Classifications (TNM, stades)

La classification TNM des tumeurs du poumon est présentée ci-après (29,30). Le tableau 3 présente les stades de la maladie en fonction de la classification TNM.



**TX** : tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

**T0** : pas d'évidence de tumeurs primitive.

**Tis** : carcinome in situ

**T1** : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche).

- T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
- T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
  - invasion de la plèvre viscérale
  - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.
- T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
  - T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur de plus de 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale ou le péricarde, ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

**T4** : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

**NX** : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

**N0** : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

**N1** : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux y compris par envahissement direct.

**N2** : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.

**N3** : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

**MX** : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

**M0** : absence de métastase à distance

**M1** : métastase à distance

- M1a : nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.
- M1b : métastase(s) à distance

Tableau 3. Définition des stades de CBNPC selon la classification TNM. D'après (3,29,30)

<b>Cancer occulte</b>	TX	N0	M0
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1a, b	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
<b>Stade IV</b>	Tout T	Tout N	M1

## 2.4.2 Modalités thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques d'un CBNPC sont résumées dans le tableau 4. La prise en charge symptomatique n'est pas traitée dans ce tableau. Le cas particulier des tumeurs avec un nombre limité de métastase(s) n'est pas inclus ici. L'intégralité des recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des CBNPC est publiée par l'INCa (3).

Tableau 4. Modalités thérapeutiques d'un CBNPC selon les stades de la maladie. D'après

(3)

	TNM	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	♥		
Stade IB	T2 N0	♥		♦
Stade II	T1, 2 N1 T3 N0	♥	♦	♥
Stade I ou II non opérable			♥	♦
Stade IIIA	T3 N1	♥	♦	♦
	T1, 3 N2	♦	♦	♦
	T4 N0, 1		♥	♥
Stade IIIB	Tous T N3		♥	♥
	T4 N2		♥	♥
Stade IV	Tous T & N M1			♥

♥ Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication)

♦ Selon les situations : peut être parfois envisagé, en association au traitement de référence

Nous allons plus particulièrement nous focaliser sur certaines chimiothérapies utilisées dans le traitement des CBNPC.

### 3. Les chimiothérapies et thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules (4)

Le traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, non éligibles à une prise en charge chirurgicale, repose sur un traitement par chimiothérapie. Cette dernière peut comporter des sels de platine, des molécules de troisième génération et des thérapies ciblées. La stratégie thérapeutique est orientée selon qu'il s'agit d'un traitement de première ligne, d'un traitement de maintenance ou d'un traitement de deuxième ligne. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique, notamment la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR, l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient (selon l'Organisation Mondiale de la Santé) et ses comorbidités. La chimiothérapie peut ou non être associée à

de la radiothérapie, selon les situations. Lorsqu'elle est indiquée, la radiochimiothérapie se fait de manière concomitante ou séquentielle.

Les molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC sont classées en fonction de leur mécanisme pharmacologique dans deux catégories (31).

La chimiothérapie dite conventionnelle correspond aux médicaments dont le mode d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire qu'elle soit normale ou néoplasique. Cette action est dite « cytotoxique » ou « cytostatique ». Les molécules faisant l'objet de l'étude présentée en deuxième partie de ce travail et appartenant à cette catégorie sont : le pemetrexed (ALIMTA®), la gemcitabine (GEMZAR®) et le docétaxel (TAXOTERE®). Les sels de platine font également partie de cette catégorie.

Les chimiothérapies dites ciblées correspondent aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Ces médicaments ont donc une action ciblée à un niveau précis du fonctionnement ou du développement des cellules tumorales. Cette catégorie est nommée « thérapie ciblée », on y retrouve les anticorps monoclonaux ou les inhibiteurs enzymatiques. Une molécule faisant l'objet de l'étude présentée en deuxième partie de ce travail et appartenant à cette catégorie est le bévacizumab (AVASTIN®). D'autres molécules font partie de cette catégorie : le géfitinib (IRESSA®) et l'erlotinib (TARCEVA®).

### 3.1 Les chimiothérapies classiques

#### Traitement de première ligne :

Une bithérapie apporte un bénéfice en termes de survie globale en comparaison à une monothérapie (32,33). Un surcroît de toxicité, notamment neutropénies et nausées/vomissements, est associé à la bithérapie en comparaison à la monothérapie (32). Aucune différence d'efficacité entre une bithérapie et une trithérapie n'est mise en évidence en termes de survie globale. Un surcroît de toxicité est associé à la trithérapie en comparaison à une bithérapie.

Une chimiothérapie à base de platine améliore la survie globale en comparaison à une chimiothérapie sans sel de platine. La toxicité est plus importante en cas de chimiothérapie à base de sel de platine, en particulier hématologique (anémie) et digestive (nausées, vomissements). Le taux de réponse est supérieur dans les protocoles à base de cisplatine en comparaison au carboplatine. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la survie globale entre le cisplatine et le carboplatine. La différence est significativement en faveur du cisplatine lorsque le sel de platine est associé à une molécule de troisième génération. Les deux molécules (cisplatine et carboplatine) sont associées à des profils de toxicité différents. Le carboplatine est habituellement mieux toléré (34,35).

#### Traitement de deuxième ligne :

La bithérapie n'a pas montré sa supériorité en survie globale en comparaison aux monothérapies. De plus, les bithérapies ont présenté une toxicité plus importante (36).

### 3.2 Les molécules de 3<sup>e</sup> génération

#### Traitement de première ligne :

Plusieurs cytotoxiques dits de troisième génération ont été mis à disposition : la vinorelbine, puis la gemcitabine, le paclitaxel, le docétaxel et le pemetrexed. Plusieurs études ont comparé l'efficacité de ces traitements aux molécules de génération plus ancienne. Il existe un bénéfice en survie globale pour une bithérapie contenant une molécule de troisième génération en comparaison à une bithérapie contenant une molécule de deuxième génération (37,38).

Historiquement, la vinorelbine a été la première molécule de troisième génération mise à disposition dans le CBNPC. Depuis, plusieurs molécules de troisième génération ont été étudiées et comparées entre elles : la gemcitabine (GEMZAR®), les taxanes (docétaxel TAXOTERE® et paclitaxel TAXOL®) et le pemetrexed (ALIMTA®). Parmi les molécules de troisième génération associées au sel de platine, aucune n'a montré sa supériorité par rapport aux autres en termes de survie globale. L'efficacité du pemetrexed semble liée à l'histologie de la tumeur, en faveur des tumeurs à prédominance non épidermoïdes en comparaison à l'association gemcitabine-cisplatine dans une analyse de sous-groupe (39). Le risque toxique est comparable entre les différentes molécules, mais

avec des toxicités qualitativement différentes. Le pemetrexed semble moins hématotoxique (39). Le choix parmi ces molécules s'appuie sur les antécédents et comorbidités connus du patient et le profil de tolérance spécifique de chaque molécule.

Les patients affaiblis, ayant un score de performance de l'OMS altéré, ou ayant des comorbidités liées à l'âge, sont souvent exclus des études. Le score de performance de l'OMS est présenté en annexe I. Peu de données sont disponibles pour définir le traitement optimal de ces patients. Le profil de toxicité connu des bithérapies à base de platine pose la question du traitement de ces patients. L'âge chronologique seul n'est pas un critère suffisant pour contre-indiquer un traitement associant une chimiothérapie de troisième génération à du cisplatine. Une évaluation oncogériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans. Selon les résultats de cette évaluation, d'autres protocoles peuvent être proposés : chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie. Il existe un rapport bénéfice/risque plus favorable de la monothérapie par molécule de troisième génération en comparaison aux soins de support seuls ou à l'association de deux molécules de troisième génération. Pour les patients présentant un score de performance de l'OMS de 2, l'association du cisplatine à une molécule de troisième génération n'est pas recommandée du fait du risque toxique associé. Le traitement de première intention repose alors sur une chimiothérapie de troisième génération en monothérapie ou associée au carboplatine. Pour les patients présentant un score de performance de l'OMS supérieur à 2, la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour une meilleure qualité de vie possible. Aucune chimiothérapie n'est alors recommandée.

#### Traitement de maintenance après une chimiothérapie de première ligne :

L'objectif d'un traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci, par l'instauration d'un nouveau traitement chez les patients répondeurs ou stables. Il existe un bénéfice en survie globale lors de l'administration d'un traitement de maintenance par pemetrexed chez des patients sans progression immédiatement après 4 cycles d'une bithérapie, sans augmentation notable de la toxicité. Ce bénéfice n'a été rapporté qu'après une première ligne de chimiothérapie associant un sel de platine à une des molécules de

troisième génération (40). Ce bénéfice est limité aux sous-groupes de tumeurs à prédominance non épidermoïdes.

#### Traitement de deuxième ligne :

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont montré leur intérêt en deuxième ligne de traitement après échec d'une première ligne. Historiquement, le docétaxel (TAXOTERE®) a été la première molécule étudiée spécifiquement chez des patients en échec d'une première ligne de traitement. Le docétaxel (TAXOTERE®) a montré sa supériorité en survie globale en comparaison à un traitement symptomatique exclusif (41,42). Le pemetrexed (ALIMTA®) apparaît non inférieur au docétaxel (TAXOTERE®) en survie globale avec une toxicité moindre. Son bénéfice semble limité aux tumeurs à prédominance non épidermoïdes, quelle que soit la ligne de traitement (43). Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie. La bithérapie n'a pas montré sa supériorité en survie globale en comparaison aux monothérapies. De plus, les bithérapies ont présenté une toxicité plus importante (36). Si le patient présente un score de performance de l'OMS supérieur à 2, la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible. Aucune chimiothérapie de troisième génération n'est recommandée.

### 3.3 Les thérapies ciblées

#### **3.3.1 Un inhibiteur de l'angiogenèse : le bévacicumab (AVASTIN®)**

Le bévacicumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal de type IgG1. En agissant sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) c'est un inhibiteur de l'angiogénèse. Cette molécule, bien que n'étant pas un cytotoxique, fait partie des chimiothérapies antitumorales. En association à une bithérapie à base de sels de platine, dans les tumeurs à prédominance non épidermoïdes, elle apporte un bénéfice en survie sans progression de la maladie (44,45). En raison du risque de survenue d'événements hémorragiques sévères, elle est contre-indiquée dans les formes épidermoïdes ou les tumeurs à potentiel hémorragique important. Le bénéfice d'une première ligne de traitement à base de bévacicumab (AVASTIN®), administré conjointement à la chimiothérapie, n'a été montré qu'avec maintien de cette molécule

jusqu'à progression de la maladie. Après l'arrêt de la chimiothérapie, le bévacicumab (AVASTIN®), s'il est utilisé, doit être maintenu jusqu'à progression de la maladie (44,45).

### **3.3.2 Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ou TKI-EGFR**

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) et sa mutation activatrice (46) :

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire constituée d'une seule chaîne polypeptidique. Il appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui jouent un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. Dans les cellules tumorales, son activation est déclenchée par la fixation de son ligand, ce qui entraîne une cascade d'évènements intracellulaires aboutissant à la croissance, à la prolifération et au contrôle de la mort cellulaire.

L'EGFR est oncogénique et joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cancers. Dans les cellules cancéreuses, l'activité biologique de l'EGFR peut être dérégulée par des mécanismes variés : mutations du gène EGFR, surexpression de la protéine EGFR par augmentation du nombre de copies du gène et/ou régulation transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle. Cette dérégulation conduit à une survie accrue des cellules tumorales, à leur prolifération et à l'apparition d'un phénotype métastatique. Une surexpression de l'EGFR est observée chez plus de 60% des patients atteints d'un CBNPC métastatique et est corrélée à un mauvais pronostic. Deux inhibiteurs réversibles spécifiques de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (TKI-EGFR) ont été développés dans le cancer du poumon : le géfitinib (IRESSA®) et l'erlotinib (TARCEVA®).

Le séquençage du gène EGFR dans le tissu tumoral a montré que la majorité des tumeurs qui répondaient à ces inhibiteurs portaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR, conduisant à une activation du récepteur et à une sensibilité accrue aux inhibiteurs de tyrosine kinase. La présence d'une mutation de l'EGFR dans la tumeur des patients atteints de cancer du poumon semble être un facteur prédictif de la réponse aux TKI-EGFR. La mutation de l'EGFR est plus fréquente chez les patientes non-fumeurs, originaires d'Asie, de sexe féminin et porteurs d'un adénocarcinome (47,48).

Quelque soit la ligne de traitement, chez les patients porteurs d'un CBNPC, l'ensemble des résultats converge pour montrer une meilleure sensibilité aux TKI en cas de



mutation du gène de l'EGFR en comparaison aux formes non mutées, avec augmentation du taux de réponse et de la survie sans progression de la maladie (48,49,50,51). Pour tout carcinome non à petites cellules, en cas de patient présentant une tumeur localement avancée ou métastatique, la recherche de mutation du gène EGFR doit être effectuée, en cas de traitement prévu par un TKI-EGFR (28).

#### Traitement de première ligne :

Chez les patients présentant une mutation de l'EGFR : le taux de réponse et la survie sans progression sont supérieurs avec le géfitinib (IRESSA®) à celui obtenu avec une chimiothérapie. En cas d'initiation de ce traitement, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie. A l'inverse, en l'absence de mutation de l'EGFR : le taux de réponse et la survie sans progression sont supérieurs avec la chimiothérapie de référence. Les données actuelles (disponibles lors de la publication des recommandations de l'INCa en septembre 2010) ne permettent pas de conclure quant à la supériorité du géfitinib (IRESSA®) sur la survie globale. Un patient porteur d'une mutation de l'EGFR doit recevoir en première ou en deuxième ligne un inhibiteur de la tyrosine kinase. L'association concomitante d'un TKI-EGFR à la chimiothérapie est contre-indiquée car elle n'apporte pas de bénéfice et majore le risque de toxicité.

Les patients âgés de plus de 75 ans présentant une mutation de l'EGFR doivent bénéficier d'une évaluation oncogériatrique chaque fois que nécessaire. Au terme de cette évaluation, un traitement par géfitinib (IRESSA®) pourra être préféré en première ligne. Un tel traitement pourra également être préféré en première ligne si le patient présente un score de performance de l'OMS de 2. Pour les patients présentant un score de performance de l'OMS supérieur à 2, ce traitement doit être discuté.

Si le statut mutationnel n'a pu être déterminé, les patients présentant un score de performance de l'OMS inférieur à 2 reçoivent un traitement par chimiothérapie dont les modalités sont identiques à celle proposée en cas de tumeur non mutée. Pour les patients présentant un score de performance de l'OMS supérieur ou égal à 2, le choix d'un traitement par géfitinib (IRESSA®) tient compte de la présence des facteurs prédictifs de réponse au traitement. La réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin de l'adapter en l'absence d'efficacité.

### Traitement de deuxième ligne :

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué. Outre les chimiothérapies de troisième génération, il peut reposer sur une thérapie ciblée. L'erlotinib (TARCEVA®) est actuellement la seule thérapie ciblée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez ces patients. Quel que soit le statut EGFR de la tumeur, l'erlotinib (TARCEVA®) apporte un bénéfice en survie globale et survie sans progression par rapport à un traitement symptomatique chez les patients ayant reçu une ou deux chimiothérapies antérieures.

En cas de tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR, un traitement par un TKI-EGFR est recommandé en deuxième ligne si le patient n'a pas reçu de géfitinib (IRESSA®) en première ligne. Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie. Il est recommandé quel que soit le score de performance de l'OMS du patient. Si le patient a reçu du géfitinib (IRESSA®) en première ligne de traitement, il n'est pas recommandé de traiter à nouveau par un TKI-EGFR.

## 4. Les référentiels de bon usage (RBU) en cancérologie

### 4.1 Principes généraux

Depuis 2004 et la mise en application de la tarification à l'activité, le financement des établissements de santé est basé sur le principe d'un forfait : le GHS, groupe homogène de séjour. Certaines molécules onéreuses sont financées en sus de ce forfait, leur coût pouvant être plus élevé que le coût du GHS de chimiothérapie, sous réserve de respecter des référentiels de bon usage. C'est le cas pour les molécules inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation dite liste en sus ou liste « hors GHS ». Ceci permet un accès plus équitable aux patients de tous les secteurs d'hospitalisation à ces traitements.

L'Institut national du cancer (INCa) publie, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute autorité de santé (HAS), les référentiels nationaux de bon usage des médicaments de la liste « hors GHS » en cancérologie. Ces référentiels s'inscrivent dans le cadre du bon usage des médicaments

de la liste des produits financés en sus des groupements homogènes de séjour à l'hôpital (liste hors GHS), tel que défini par le Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 modifié par le Décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale » (52,53,54).

Ces RBU sont élaborés selon une méthodologie commune entre l'INCa, l'ANSM et la HAS. Ils ne constituent pas des recommandations de pratique d'une discipline mais un classement des situations réglementairement admises sur la base d'une analyse scientifique de la littérature permettant une évaluation du rapport bénéfice-risque afin de justifier la prise en charge financière par l'Assurance-Maladie. Ils ne résument pas la stratégie globale de prise en charge du malade. Pour chaque type de pathologie cancéreuse, un référentiel examine les conditions de prescription des différentes molécules pouvant être utilisées dans la pathologie. Le non respect des RBU dans l'emploi de ces molécules par un établissement de santé est assorti de « responsabilisation financière », se traduisant par une diminution du remboursement jusqu'à 30%.

Pour chaque médicament, trois catégories de situations sont identifiées : les situations validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) hors-AMM et les situations non acceptables (SNA).

Les PTT correspondent à des situations hors AMM acceptables pour lesquelles le rapport bénéfice-risque de la prescription du produit est considéré comme favorable en fonction des données scientifiques disponibles au moment de leur élaboration. Ils sont établis pour une durée maximale de 4 ans et font l'objet de réévaluations à intervalles réguliers. Les PTT ne se substituent pas à l'AMM, ils ont pour objectif de permettre un accès équitable aux médicaments innovants présentant un bénéfice en dehors des indications de l'AMM. Il s'agit donc bien de protocoles temporaires, évolutifs en fonction des nouvelles indications de l'AMM et de l'évolution des données scientifiques. Les données disponibles doivent montrer qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM dans cette situation et présentant une balance bénéfice-risque de même niveau. Egalement qu'il n'existe pas de médicament dans le GHS pouvant être prescrit hors-AMM dans cette situation. Cela signifie que l'absence de mise à disposition du traitement pourrait représenter une perte de chance pour les patients.

Dans le cadre de ses activités de sécurité sanitaire, l'ANSM a souhaité définir des situations « non acceptables » (SNA). Dans ces situations, le rapport bénéfice-risque de la prescription d'un produit de la liste hors-GHS a été défini comme défavorable, sur la base des données scientifiques disponibles. Cela signifie que dans ces situations, toute prescription peut correspondre à une perte de chance pour le patient.

Un document annexe au RBU, sans valeur réglementaire au sens du Décret relatif au bon usage des produits remboursables en sus des GHS (52,53), liste des situations pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice-risque. Ce document a pour utilité de mettre à disposition les informations concernant des utilisations hors-AMM non retenues dans le cadre du RBU, en raison de l'insuffisance de données.

## 4.2 Les RBU dans les CBNPC

Le dernier référentiel de bon usage de la liste hors GHS concernant les cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins a été publié par l'INCa en juillet 2010. Sa dernière actualisation a été effectuée en mars 2012 (55). Nous nous focaliserons sur les RBU concernant plus particulièrement quatre molécules utilisées dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et qui sont l'objet de la seconde partie de notre travail. Ces quatre molécules sont le bévacizumab (AVASTIN®), le pemetrexed (ALIMTA®), le docétaxel (TAXOTERE®) et la gemcitabine (GEMZAR®).

### 4.2.1 Le bévacizumab (AVASTIN®)

#### AMM :

Le bévacizumab (AVASTIN®), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (44,56,57).

#### PTT :

Il n'existe aucun PTT concernant le bévacizumab (AVASTIN®).

#### SNA :

Cancer bronchique non à petites cellules dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important. Les données scientifiques disponibles rapportent que des manifestations hémorragiques, notamment la survenue d'hémoptyxies sévères, ont été surtout observées dans la sous-population des patients avec une forme épidermoïde de CBNPC (57). Outre les formes épidermoïdes, les tumeurs à potentiel hémorragique important regroupent les situations où les patients ont présenté récemment une hémoptyxie et les patients avec métastases cérébrales (4). Cependant une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit en mars 2009 précise que, chez les patients avec métastases cérébrales, une surveillance des signes et des symptômes d'hémorragie cérébrale avec arrêt d'AVASTIN en cas d'hémorragie cérébrale est recommandée. Ce nouvel élément n'a pas été intégré dans le RBU à ce jour.

#### Insuffisance de données :

CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Une étude portant sur une petite cohorte a montré une activité de l'association de l'erlotinib (TARCEVA®) avec le bévacizumab (AVASTIN®) (58). Il est nécessaire d'avoir d'autres données pour confirmer l'utilisation de cette association dans cette situation.

### **4.2.2 Le pemetrexed (ALIMTA®)**

#### AMM :

Le pemetrexed (ALIMTA®), en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (39).

Le pemetrexed (ALIMTA®) est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du CBNPC localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (40,59).

Le pemetrexed (ALIMTA®) est indiqué en monothérapie dans le traitement de seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l’histologie n’est pas à prédominance épidermoïde.

PTT :

Il n’existe pas de PTT publié concernant la prescription de pemetrexed (ALIMTA®) dans le traitement des CBNPC.

SNA :

Aucune SNA n’a été publiée concernant la prescription de pemetrexed (ALIMTA®) dans le traitement des CBNPC.

Insuffisance de données :

CBNPC en association avec le carboplatine. L’INCa a estimé que les données scientifiques disponibles lors de la publication du RBU ne permettaient pas de conclure sur le rapport bénéfice-risque de l’association du pemetrexed (ALIMTA®) avec le carboplatine. Il est nécessaire d’avoir d’autres données, notamment sur de plus larges études, pour une évaluation pertinente du rapport bénéfice-risque. Néanmoins, l’association du pemetrexed (ALIMTA®) avec le carboplatine semble mieux tolérée (60,61,62).

### **4.2.3 Le docétaxel (TAXOTERE®) (55)**

AMM :

Le docétaxel (TAXOTERE®), en association au cisplatine, est indiqué dans le traitement du CBNPC non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n’ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication (63).

Le docétaxel (TAXOTERE®) est indiqué dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d’une chimiothérapie antérieure (41,64).

#### PTT :

CBNPC localement avancé non résecable ou métastatique, en première ligne de chimiothérapie, en association au carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine (63,65).

CBNPC localement avancé non résecable ou métastatique, en première ligne de chimiothérapie, en association à la gemcitabine, en cas de contre-indication documentée aux sels de platine (66,67,68).

#### SNA :

Aucune SNA n'a été publiée concernant la prescription de docétaxel (TAXOTERE®) dans le traitement des CBNPC.

#### Insuffisance de données :

CBNPC localement avancé non résecable en association à la radiothérapie. Parmi les références bibliographiques rapportées par l'INCa pour l'élaboration du RBU (69,70,71), une seule étude de phase III a évalué l'administration de docétaxel (TAXOTERE®) de façon concomitante à une radiothérapie thoracique chez des patients atteints de CBNPC localement avancé (71). Les résultats étaient encourageants, mais des données supplémentaires sont cependant nécessaires pour une évaluation pertinente du rapport bénéfice-risque dans cette situation.

### **4.2.4 La gemcitabine (GEMZAR®) (72)**

#### AMM :

La gemcitabine (GEMZAR®), en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine (GEMZAR®) en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.

#### PTT :

Trois situations temporairement acceptables ont été ajoutées au RBU en juillet 2010. Elles ne figuraient pas sur le RBU publié en avril 2009.

CBNPC localement avancé ou métastatique, en première ligne, en association avec le carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine. Plusieurs études ont évalué cette association dans cette situation. Ces essais ont, par leurs résultats, démontré que l'efficacité de l'association de gemcitabine (GEMZAR) avec carboplatine était comparable à celle d'autres associations, avec un profil de tolérance pouvant être différent (73,74,75,76).

CBNPC localement avancé ou métastatique, en première ligne, en association avec le paclitaxel en cas de contre-indication documentée aux sels de platine (77,78).

CBNPC localement avancé non résecable ou métastatique, en première ligne de chimiothérapie, en association avec le docétaxel (TAXOTERE®) en cas de contre-indication documentée aux sels de platine (66,68).

#### SNA :

Aucune SNA n'a été publiée concernant la prescription de gemcitabine (GEMZAR®) dans le traitement des CBNPC.

#### Insuffisance de données :

CBNPC en situation adjuvante. Il n'existe pas d'études cliniques jugées pertinentes dans cette indication (79). L'efficacité de l'association cisplatine-gemcitabine (GEMZAR®) n'est établie que dans les formes localement avancées ou métastatiques et il n'est pas possible de préjuger de son efficacité en situation adjuvante sur des données validées en situation localement avancée ou métastatique.

CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne de polychimiothérapie par un triplet associant gemcitabine (GEMZAR®) avec carboplatine et docétaxel (TAXOTERE®) ou associant gemcitabine (GEMZAR®) avec cisplatine et vinorelbine ou autres associations. Il existe plusieurs études cliniques ayant étudié différentes associations en triplet incluant la gemcitabine (80,81). Ces études ne montrent pas de bénéfice en termes de survie médiane avec une toxicité plus importante pour le triplet par rapport au doublet.



## 5. Situation de la chimiothérapie des cancers en France (31,82)

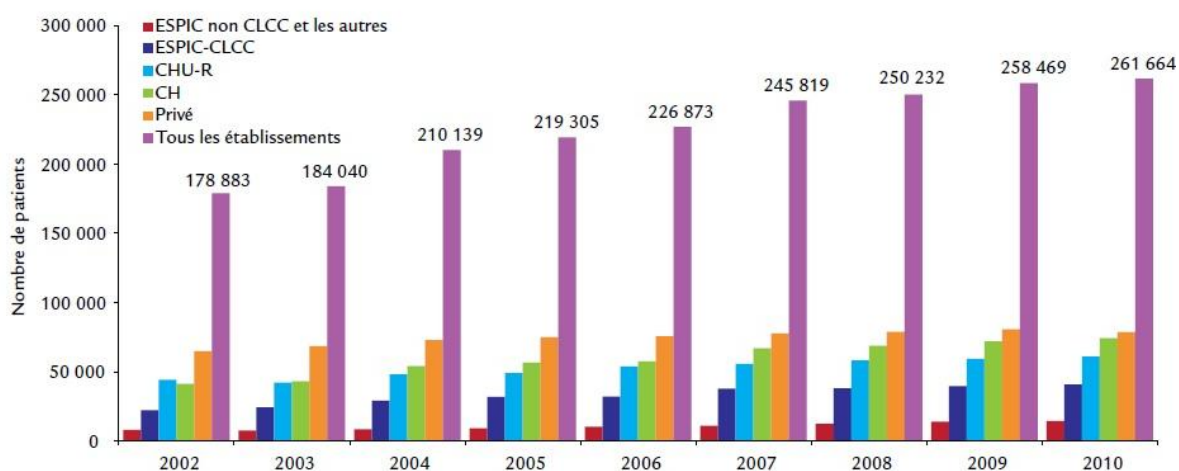
Nous allons présenter quelques données et évolutions récentes concernant la pratique de la chimiothérapie des cancers en France, en nous focalisant plus particulièrement sur l'activité hospitalière et les molécules anticancéreuses de la liste en sus.

### 5.1 Activité hospitalière

En 2010 le nombre de patients pris en charge par chimiothérapie poursuit son augmentation (figure 3). Ce nombre est en croissance constante depuis 2002 dans tous les secteurs d'hospitalisation. Plus de 260 000 malades (261 664) ont reçu ces traitements en 2010. L'augmentation du nombre de malades traités entre 2009 et 2010 est de 1,2%, elle est de 20% entre 2005 et 2010. Le nombre de malades traités par chimiothérapie croît plus vite que le nombre de nouveaux cas de cancers. En effet, l'augmentation entre 2005 et 2010 du nombre de nouveaux patients traités pour cancer est de 11,7% (320 000 cas en 2005 et 357 500 cas en 2010). Les indications de chimiothérapies concernent une part croissante des cancers comme l'illustrent les évolutions des indications thérapeutiques des AMM. De plus, certains malades reçoivent un plus grand nombre de cycles de chimiothérapie. Cette augmentation du nombre de patients recevant un traitement médical peut également être liée aux traitements des stades localement avancés ou métastatiques de la maladie, aux traitements des récurrences et/ou rechutes de la maladie et à l'aspect désormais chronique de certaines pathologies.

Figure 3. Nombre de patients pris en charge par chimiothérapie en France. D'après

(31)



ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif ; CLCC : centres de lutte contre le cancer ; CHU-R : centres hospitaliers universitaires – régionaux ; CH : centres hospitaliers.

Entre 2004 et avril 2012, 38 molécules anticancéreuses ont obtenu une première AMM européenne en cancérologie et ont été rapidement disponibles en France. Plusieurs de ces indications d'AMM ont été considérées comme entraînant une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure ou importante. Ces nouvelles molécules appartiennent souvent à la catégorie des « thérapies ciblées » qui représentent 42% des molécules mises sur le marché sur cette période (soit 16 médicaments). Elles sont généralement le fruit de l'explosion des connaissances de ces dernières années dans le domaine de la biologie des cancers.

Concernant l'activité hospitalière, le nombre de séjours et de séances pour chimiothérapie continue à progresser. Les séances correspondent à l'administration d'un traitement médical pour un patient en hospitalisation de jour et les séjours correspondent à l'administration d'un traitement médical pour un patient hospitalisé. En 2010, plus de 2 100 000 séances et séjours (2 172 822 au total) pour chimiothérapie ont été réalisés dans les établissements de santé. Deux tiers (66,6%) sont réalisés dans les établissements de santé publics et un tiers (33,4%) dans les établissements de santé privés. Les traitements sont réalisés en grande majorité en hôpital de jour (séances) : 91,5% contre seulement 8,5% en hospitalisation complète (séjours). En volume, l'activité pour chimiothérapie a

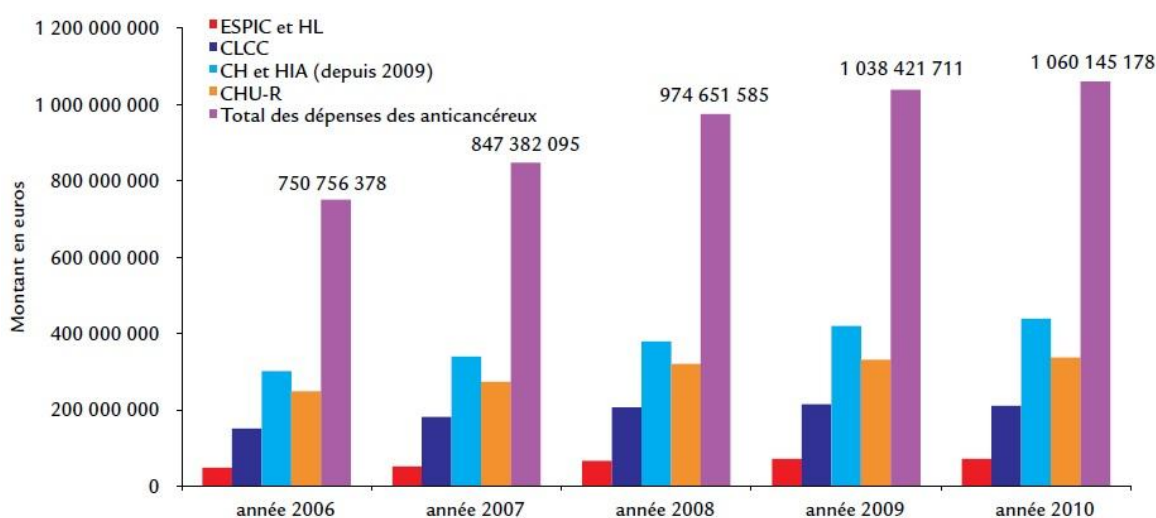
augmenté de 2,9% entre 2009 et 2010. Les chimiothérapies réalisées pour les cancers de l'appareil respiratoire représentent 11,3% des séjours et séances pour chimiothérapie en 2010 et se situent au 4<sup>e</sup> rang derrière les cancers digestifs, du sein et hématologiques.

Le coût de l'hospitalisation (séjours et séances) pour chimiothérapie en 2010 s'élève à 1 063 279 979 euros, hors molécules onéreuses remboursées en sus des GHS. Ce chiffre est en augmentation de 2% par rapport à 2009. Les médicaments anticancéreux ont représenté, en valeur, le premier poste de dépenses des médicaments à l'hôpital en 2010, soit plus de 1,66 milliard d'euros. Ceci représente près de 30% du marché des médicaments vendus à l'hôpital. Parmi les quatre molécules antinéoplasiques faisant l'objet de la seconde partie de notre travail, trois figurent dans les dix produits les plus vendus aux établissements hospitaliers et aux collectivités en 2010 (en valeur). Le bévacizumab (AVASTIN®) est en tête au 1<sup>e</sup> rang, suivi par le docétaxel (TAXOTERE®) au 5<sup>e</sup> rang et le pemetrexed (ALIMTA®) au 8<sup>e</sup> rang (83).

## 5.2 Molécules anticancéreuses de la liste en sus

L'utilisation de molécules onéreuses remboursées en sus des GHS ne concerne pas que les molécules anticancéreuses mais celles-ci représentent la part la plus importante. En 2010 les anticancéreux représentent 54% du coût total des molécules remboursées de la liste en sus avec une dépense de 1 060 145 178 euros (figure 4). Ce coût est en augmentation constante depuis 2004 dans tous les établissements de santé avec une progression de 2% entre 2009 et 2010.

Figure 4. Répartition des dépenses des molécules anticancéreuses de la liste en sus (hors secteur privé) par type d'établissement en France. D'après (31)



ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif ; CLCC : centres de lutte contre le cancer ; CH : centres hospitaliers ; HIA : hôpitaux d'instruction des armées ; CHU-R : centres hospitaliers universitaires – régionaux.

Les molécules utilisées évoluent également sur le plan qualitatif : en 2010 les thérapies ciblées sont majoritaires et représentent 61% des coûts des molécules anticancéreuses inscrites sur la liste en sus. La place des molécules dites cytotoxiques a diminué au fil des années au profit des thérapies ciblées. Ce changement d'utilisation des anticancéreux est dû à l'augmentation des connaissances sur le fonctionnement des cellules cancéreuses et au développement de nouvelles molécules grâce à une recherche dynamique.

Les coûts des molécules anticancéreuses de la liste en sus restent concentrés sur très peu de molécules en 2010 : 92% des coûts sont répartis entre 10 molécules et les 8% restants sont répartis sur les 33 autres molécules. Parmi les molécules utilisées dans le traitement des CBNPC, trois représentent 41,2% des coûts : le bévacizumab (AVASTIN®) pour 21,1%, le docétaxel (TAXOTERE®) pour 11,1% et le pemetrexed (ALIMTA®) pour 9%. Cependant ces chiffres ne concernent pas que les CBNPC, ces trois molécules étant également prescrites dans d'autres cancers parmi les plus fréquents en France (notamment les cancers du sein, colorectaux, de la prostate,...).

En 2010 deux anticancéreux utilisés notamment dans le traitement des CBNPC ont eu une forte croissance d'utilisation (en valeur absolue) et ont contribué à l'augmentation des dépenses. Le bévacizumab (AVASTIN®) a progressé de 11% et le pemetrexed (ALIMTA®) a progressé de 13%.

La situation est la même en milieu hospitalier privé : en 2010 les anticancéreux représentent 79,4% des dépenses des médicaments de la liste en sus dans le secteur privé avec une dépense de 492 647 681 euros. La part des thérapies ciblées s'élève à 68% dans les dépenses des médicaments anticancéreux de la liste en sus.

En prenant en compte les établissements de santé publics et privés, la dépense concernant les molécules anticancéreuses de la liste en sus s'élève à 1 552 792 859 euros en 2010.

### 5.3 Au Centre Hospitalier de Verdun (CHV)

En 2010, 211 patients ont été pris en charge par chimiothérapie au CHV. Ce nombre s'est élevé à 247 patients en 2011, soit une augmentation de 17%.

L'activité liée aux chimiothérapies anticancéreuses a représenté 3560 préparations en 2010 et 3598 préparations en 2011 pour la Pharmacie du CHV. En 2010, les chimiothérapies réalisées pour les cancers pulmonaires ont représenté 726 préparations, soit 20,4% de l'ensemble des préparations. En 2011, elles ont représenté 871 préparations, soit 24,2% de l'ensemble des préparations.

Les molécules de la liste en sus utilisées au CHV sont au nombre de 46 dont 21 indiquées en cancérologie parmi lesquelles figurent 6 « thérapies ciblées ».

En 2010, le budget total lié à l'ensemble des médicaments était de 5 411 000 euros. Le budget lié aux chimiothérapies anticancéreuses s'élevait à 1 250 000 euros, dont 1 182 000 euros (94,5%) pour les molécules anticancéreuses de la liste en sus. Parmi les molécules utilisées dans le traitement des CBNPC, trois représentaient 61,2% de cette dépense : le pemetrexed (ALIMTA®) pour 320 000 euros (27,1%), le bévacizumab (AVASTIN®) pour 253 000 euros (21,4%) et le docétaxel (TAXOTERE®) pour 150 000 euros (12,7%).

En 2011, le budget total lié à l'ensemble des médicaments était de 5 814 000 euros. Le budget lié aux chimiothérapies anticancéreuses s'élevait à 1 212 000 euros, dont 1 118 000 euros (92,2%) pour les molécules anticancéreuses de la liste en sus. Parmi les molécules utilisées dans le traitement des CBNPC, trois représentaient 63% de cette dépense : le pemetrexed (ALIMTA®) pour 340 000 euros (30,4%), le bévacizumab (AVASTIN®) pour 290 000 euros (25,9%) et la docétaxel (TAXOTERE®) pour 74 000 euros (6,6%).

Comme dit précédemment pour les données au niveau national, ces chiffres ne concernent pas que les CBNPC, ces trois molécules étant également prescrites dans d'autres cancers.

## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE**

### **1. Objectifs de l'étude**

Suite à cette première partie consacrée aux données de la littérature, aux recommandations concernant les CBNPC et en particulier aux référentiels de bon usage (RBU) des molécules anticancéreuses de la liste en sus, il nous est apparu pertinent d'évaluer nos pratiques professionnelles dans le domaine de la prise en charge des patients atteints de CBNPC au sein des service de pneumologie et d'hospitalisation de jour du CHV.

Notre objectif était d'évaluer l'accord entre les prescriptions des molécules anticancéreuses de la liste en sus chez les patients atteints de CBNPC et les RBU correspondants. Nous avons relevé si les justifications de ces prescriptions étaient présentes dans les dossiers cliniques.

Nous nous sommes également intéressés au délai de prise en charge de ces patients.

Au vu de l'importance des dépenses concernant les molécules anticancéreuses de la liste en sus, nous avons voulu évoquer cet aspect médico-économique.

## 2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective décrivant l'utilisation des quatre molécules de la liste en sus prescrites dans le traitement des patients atteints de CBNPC, au sein des services de pneumologie et d'hospitalisation de jour du CHV. Les quatre molécules considérées étaient : l'AVASTIN®, l'ALIMTA®, le TAXOTERE® et le GEMZAR®.

### 2.1 Population de l'étude

#### 2.1.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients ayant reçu au moins une cure de chimiothérapie pour le traitement d'un cancer de localisation broncho-pulmonaire ou pleural entre le 1<sup>e</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2011 au CHV. Pour ce faire nous nous sommes servis du logiciel Chimio® (version 5.0) de Computer Engineering® utilisé pour la prescription de toutes les cures de chimiothérapie.

#### 2.1.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules.
- Les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin.
- Les patients n'ayant pas reçu de traitement par au moins une des quatre molécules de la liste en sus faisant l'objet de cette étude.
- Les patients atteints d'un cancer pulmonaire secondaire (métastase(s) pulmonaire(s) d'un autre cancer).
- Les patients dont les cures de chimiothérapie ont été administrées dans un autre établissement que le CHV.



## 2.2 Méthodologie

### 2.2.1 Le recueil des données

Nous avons consulté les dossiers cliniques des patients inclus dans l'étude au sein du service de pneumologie du CHV afin de recueillir les données.

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons utilisé une grille de recueil qui comportait les éléments suivants :

- Les caractéristiques de la population : sexe, date de naissance, date de décès (le cas échéant) et âge au diagnostic.
- La date du diagnostic : correspondait à la date du compte-rendu de l'analyse anatomopathologique.
- La durée de vie après le diagnostic (en mois) : correspondait à la différence entre la date de décès et la date du diagnostic.
- Le type anatomopathologique de CBNPC : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules ou autres. Le statut mutationnel du gène EGFR a également été relevé pour les CBNPC non-épidermoïdes (muté, non muté ou inconnu). Pour les carcinomes épidermoïdes, la mention « sans objet » était relevée (28).
- La classification TNM de la tumeur et le stade de la maladie (I, II, III ou IV) au moment du diagnostic et pour chaque situation de prescription d'une molécule de la liste en sus. Le stade de la maladie au moment du diagnostic n'a été relevé que pour les patients pris en charge pour la première fois pour un CBNPC, ceci excluant les situations de récurrence.
- La date de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour chaque situation de prescription d'une molécule de la liste en sus. Un patient peut avoir été présenté plusieurs fois en RCP.
- Les dates de début des chimiothérapies comportant au moins une molécule de la liste en sus : lors du début d'une nouvelle ligne de chimiothérapie ou lors de tout changement de protocole au sein d'une même ligne.

- Les dates des autres modalités thérapeutiques : date d'une intervention chirurgicale à visée curative, date de début d'une radiothérapie.
- Le délai de prise en charge (en jours) : temps écoulé entre la date du diagnostic et la date du premier traitement (chirurgie ou chimiothérapie). Nous n'avons pas pris en compte les patients en situation de récurrence dans le calcul de ce délai.
- Pour chaque situation de prescription d'une molécule de la liste en sus : le nom de la molécule, le numéro de la ligne de chimiothérapie, le nombre de cures de chimiothérapie, la dose totale administrée (en milligrammes), le coût représenté (en euros), le nom de la molécule de chimiothérapie classique associée (si il y a lieu) et le score de performance de l'OMS du patient.

### **2.2.2 L'analyse des données**

Une fois ces éléments recueillis, nous avons classé chaque situation de prescription d'une molécule de la liste en sus dans une des six catégories suivantes : autorisation de mise sur le marché (AMM), protocole thérapeutique temporaire (PTT), situation non acceptable (SNA), insuffisance de données (ID), situation hors référentiel (HR) ou situation non exploitable (NE). Nous avons relevé pour chaque situation si une justification était présente dans le dossier clinique.

Une situation de prescription d'une molécule de la liste en sus correspondait à toute utilisation d'une telle molécule.

Nous nous sommes basés sur les RBU correspondant à chaque molécule, publiés par l'INCa (55,72,84), pour classer chaque situation de prescription d'une molécule de la liste en sus dans une des six catégories mentionnées précédemment.

Nous avons considéré comme éléments de justification : la présence d'un compte-rendu de RCP, toute argumentation faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications de revues internationales à comité de lecture (52,55) ainsi qu'une prescription effectuée dans le cadre d'une AMM ou d'un PTT sauf si elle allait à l'encontre de la décision d'une RCP.

Des données concernant des situations de prescription antérieures au 01/01/2010 ou postérieures au 31/12/2011 ont été recueillies pour les patients dont les traitements par

chimiothérapie ont débuté avant le 01/01/2010 ou se sont poursuivis après le 31/12/2011. Le recueil de données a été arrêté au 30/11/2012.

Les coûts représentés par la prescription des quatre molécules de la liste en sus ont été calculés à partir des données fournies par la Pharmacie du CHV et par le logiciel Chimio® (version 5.0) de Computer Engineering®. Grâce à ce dernier nous avons relevé la dose totale de chaque molécule administrée à chaque patient (en milligrammes). Nous avons obtenu le prix unitaire (en euros/milligramme) de chacune des quatre molécules auprès de la Pharmacie.

Les données ont été saisies et traitées par le logiciel Microsoft® Office Excel® et anonymisées.

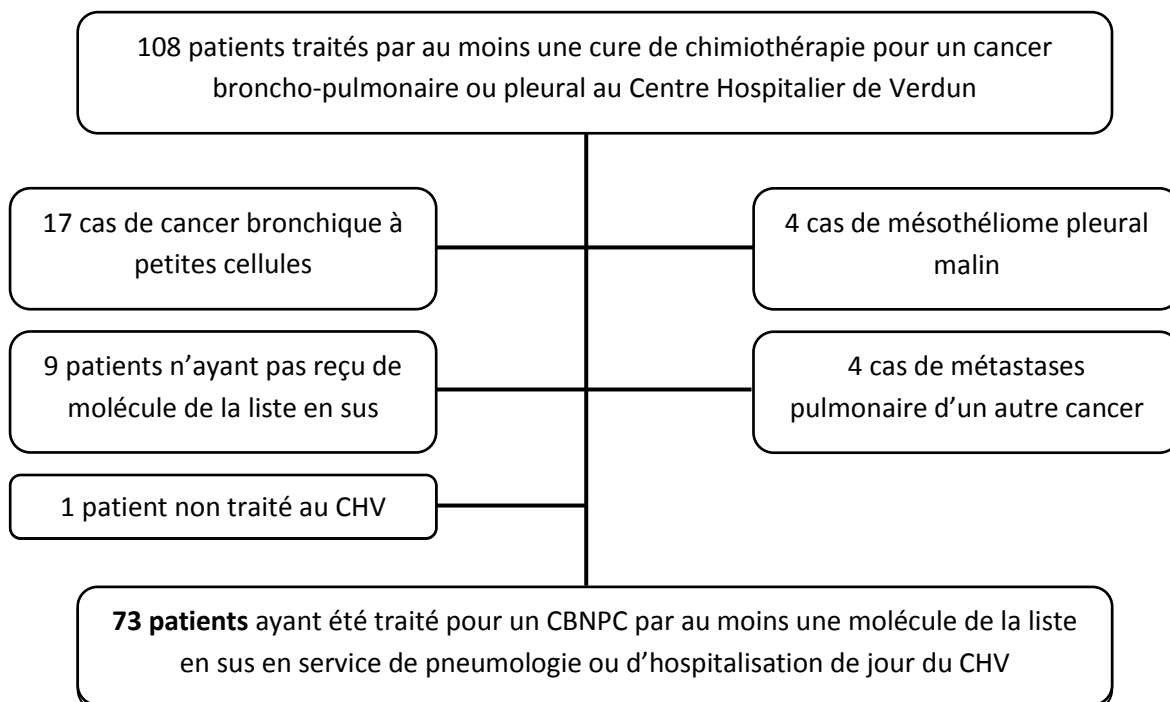
### 3. Résultats

Du 1<sup>e</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2011, 108 patients ont reçu au moins une cure de chimiothérapie pour le traitement d'un cancer de localisation broncho-pulmonaire ou pleural dans les services de pneumologie et d'hospitalisation de jour du CHV. Parmi eux 73 remplissaient les critères de sélection de notre étude.

Nous avons exclu 35 patients :

- 17 patients étaient atteints d'un cancer bronchique à petites cellules
- 4 patients étaient atteints d'un mésothéliome pleural malin
- 9 patients atteints d'un CBNPC n'ont pas reçu de traitement comportant au moins une des quatre molécules de la liste en sus faisant l'objet de cette étude
- 4 patients étaient atteints d'un cancer pulmonaire secondaire
- Enfin, 1 patient a souhaité être pris en charge dans un autre établissement suite au diagnostic de carcinome épidermoïde de stade IV

Figure 5. Patients de notre étude : inclusions et exclusions



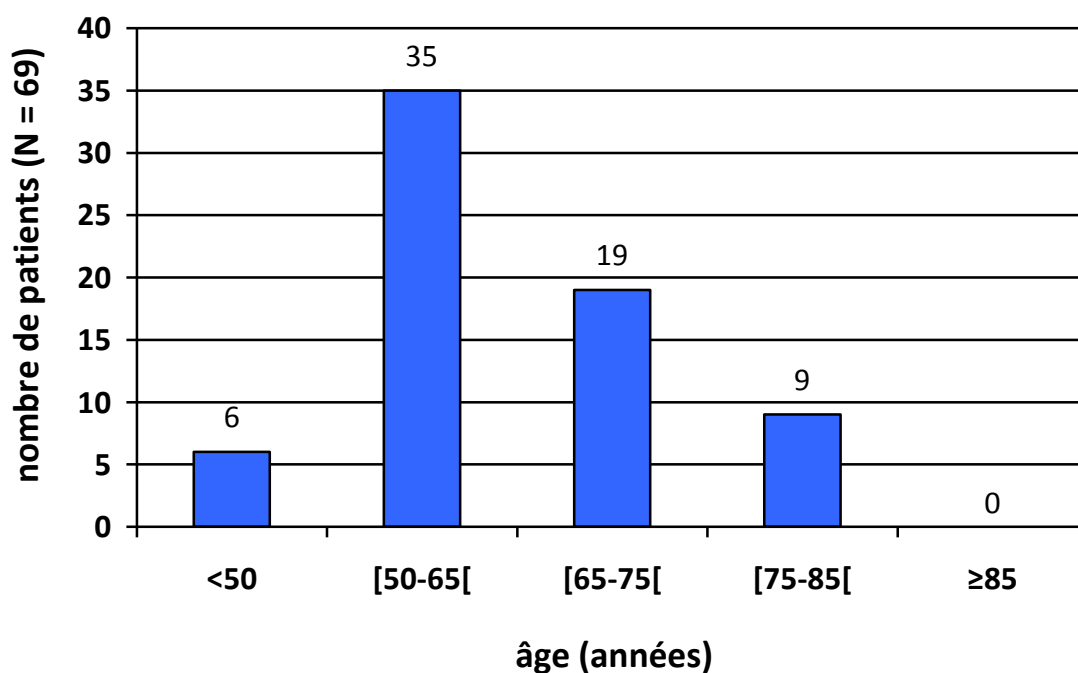
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CHV : Centre Hospitalier de Verdun

### 3.1 Description de l'échantillon

Nous avons retenu 73 patients dans notre étude. Ils se répartissaient en 57 hommes (78,1%) et 16 femmes (21,9%). Le sexe-ratio homme/femme était de 3,56.

L'âge moyen au diagnostic était de 62,9 +/- 10,1 ans. L'âge médian au diagnostic était de 63 ans. La patiente la plus jeune au moment du diagnostic avait 35 ans et le plus âgé avait 84 ans. L'âge au diagnostic n'a pu être déterminé chez 4 patients pour lesquels nous ne disposions pas de la date du compte-rendu de l'analyse anatomopathologique. La figure 6 présente la répartition des patients de l'étude par tranches d'âge au diagnostic.

Figure 6. Age au diagnostic de CBNPC



A la date d'arrêt du recueil (soit au 30/11/2012), 44 patients (60,3%) étaient décédés et 29 patients (39,7%) étaient encore en vie.

Nous avons calculé la durée de vie après le diagnostic pour les patients décédés. La durée de vie moyenne était de 11,2 +/- 8,7 mois. La durée de vie médiane était de 8,5 mois. La durée de vie la plus courte était de 18 jours et la durée de vie la plus longue était de 43 mois.

Tableau 5. Description des patients de l'étude

		<b>N</b>	<b>moy</b>	<b>ET</b>	<b>médiane</b>	<b>min</b>	<b>max</b>
<b>Age au diagnostic (années)</b>		69	62,9	10,1	63	35	84
<b>Durée de vie après le diagnostic (mois)</b>		44	11,2	8,7	8,5	18 jours	43
		<b>N</b>	<b>%</b>				
<b>Sexe</b>	<b>masculin</b>	57	78,1				
	<b>féminin</b>	16	21,9				
<b>Total</b>		73	100				
<b>Patients décédés</b>		44	60,3				

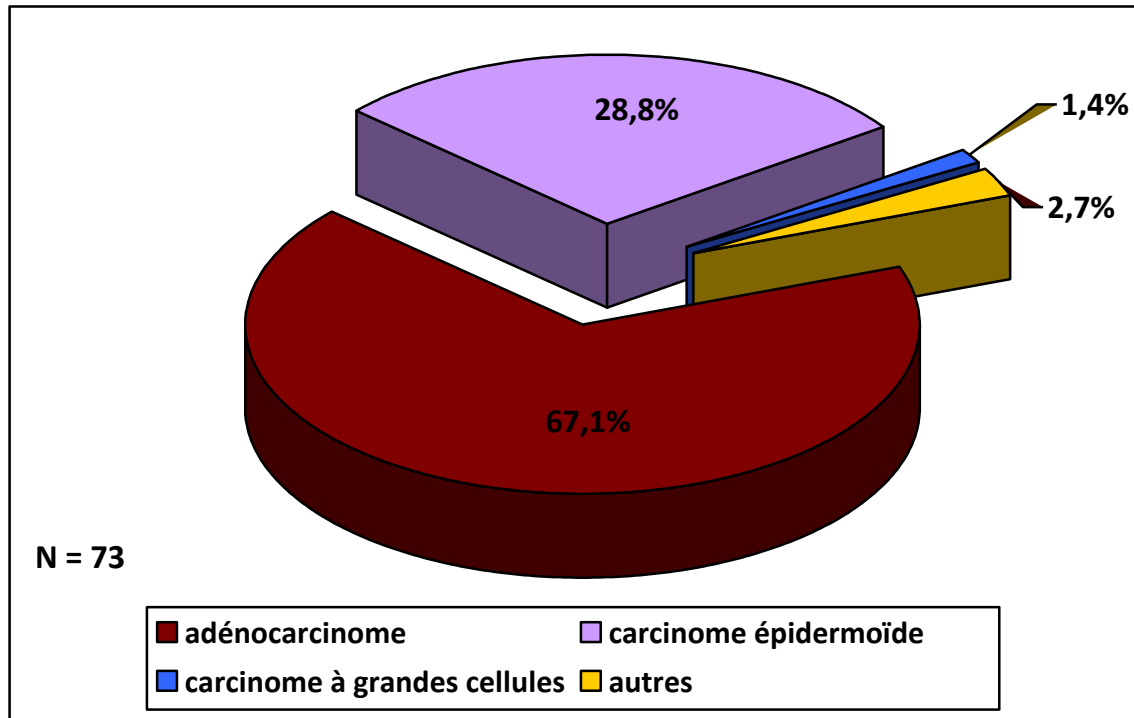
N : effectif ; moy : moyenne ; ET : écart type ; min : minimum ; max : maximum

### 3.2 Types anatomopathologiques de CBNPC

Les différents types histologiques de CBNPC sont présentés par la figure 7. Nous avons retrouvé :

- Un adénocarcinome chez 49 patients (67,1%)
- Un carcinome épidermoïde chez 21 patients (28,8%)
- Un carcinome à grandes cellules chez 1 patient (1,4%)
- Un type histologique « autre » chez 2 patients (2,7%) pour lesquels le compte-rendu de l'analyse anatomopathologique concluait à un carcinome peu différencié non à petites cellules.

Figure 7. Types histologiques de CBNPC

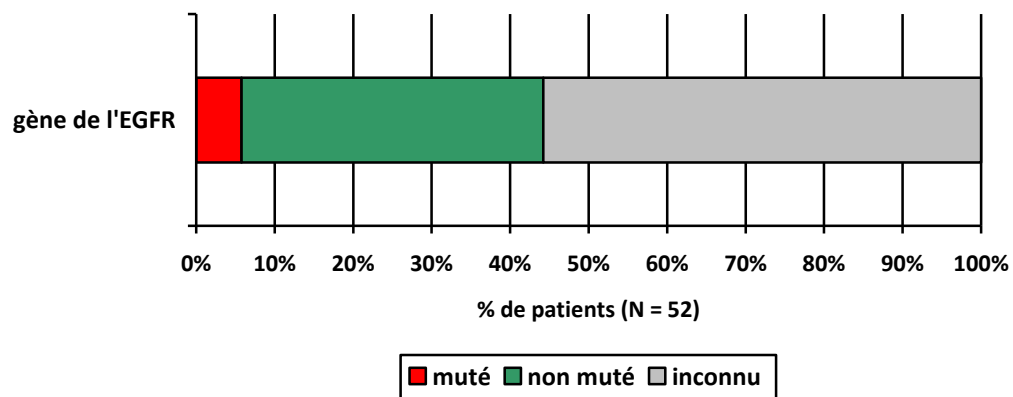


autres : carcinome peu différencié non à petites cellules ; N : nombre total de patients

### 3.3 Mutation activatrice du gène de l'EGFR

La recherche de la mutation activatrice du gène de l'EGFR concernait 52 patients, atteints d'un CBNPC non épidermoïde (figure 8). La mutation a été retrouvée chez 3 patients (5,8%). Elle était absente chez 20 patients (38,5%). Le statut mutationnel n'était pas connu chez 29 patients (55,8%).

Figure 8. Mutation activatrice du gène de l'EGFR chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde



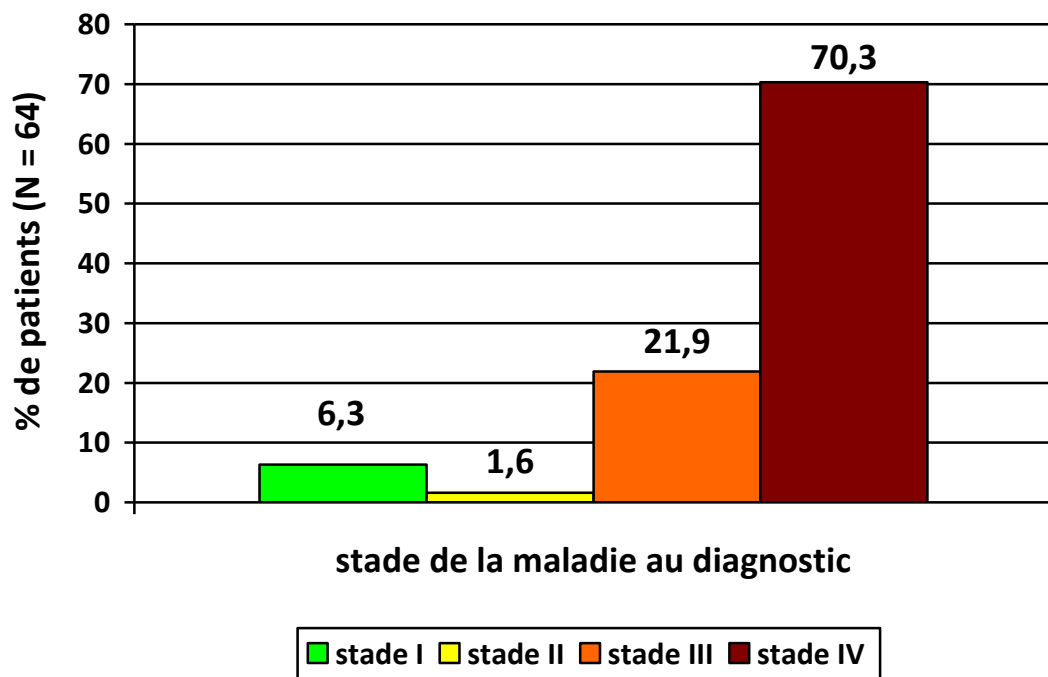
### 3.4 Stade de la maladie au diagnostic

Parmi les patients de notre étude, 64 ont été pris en charge pour la première fois pour un CBNPC. Au moment du diagnostic, le stade de la maladie chez ces patients était le suivant :

- Stade I pour 4 patients (6,3%)
- Stade II pour 1 patient (1,6%)
- Stade III pour 14 patients (21,9%)
- Stade IV pour 45 patients (70,3%).



Figure 9. Stade de la maladie au diagnostic chez les patients pris en charge pour la première fois pour un CBNPC



### 3.5 Délai de prise en charge

Pour les 64 patients pris en charge pour la première fois pour un CBNPC, le délai moyen de prise en charge a été de 21,0 +/- 16,3 jours. Le délai médian était de 18,0 jours, le délai minimum était de 0 jours et le délai maximum de 83 jours.

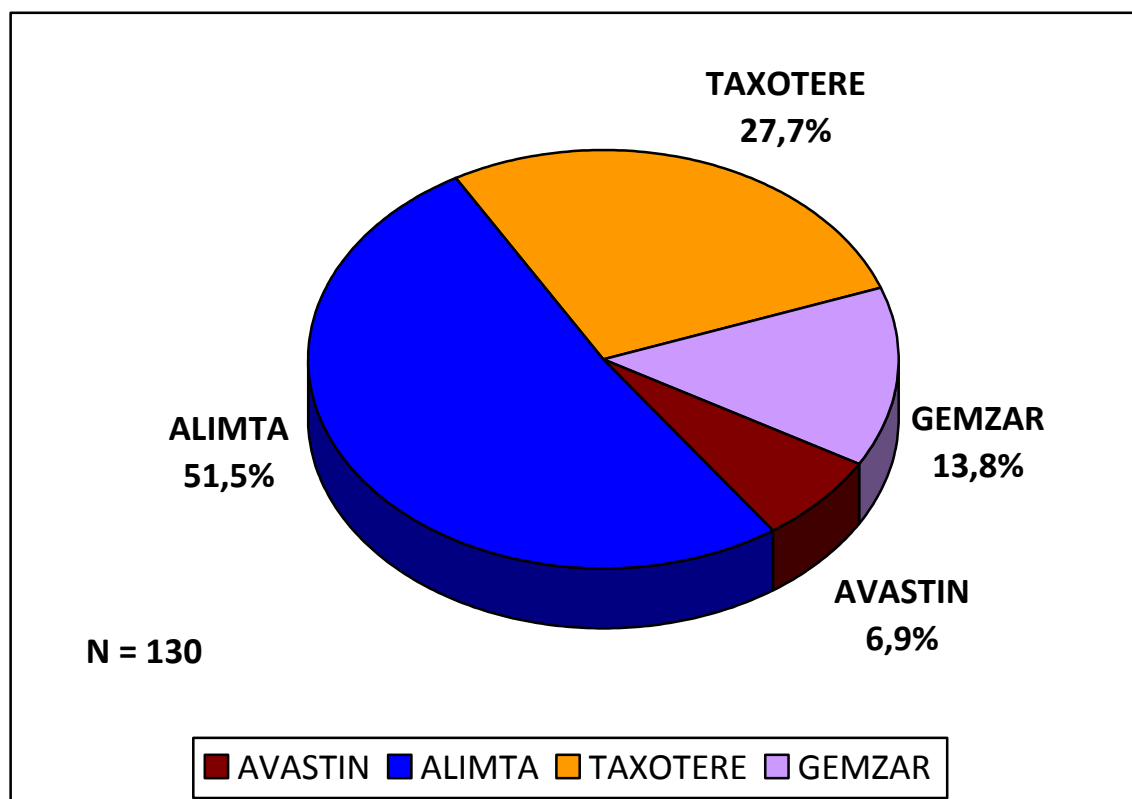
## 3.6 Situations de prescription des molécules de la liste en sus

### 3.6.1 Répartition entre les différentes molécules

Nous avons relevé 130 situations de prescription de molécules de la liste en sus dans notre recueil de données. Ces situations se répartissaient de la façon suivante entre les quatre molécules faisant l'objet de notre travail (figure 10) :

- L'AVASTIN® dans 9 situations (6,9%)
- L'ALIMTA® dans 67 situations (51,5%)
- Le TAXOTERE® dans 36 situations (27,7%)
- Le GEMZAR® dans 18 situations (13,8%).

Figure 10. Répartition des situations de prescriptions entre les molécules de la liste en sus



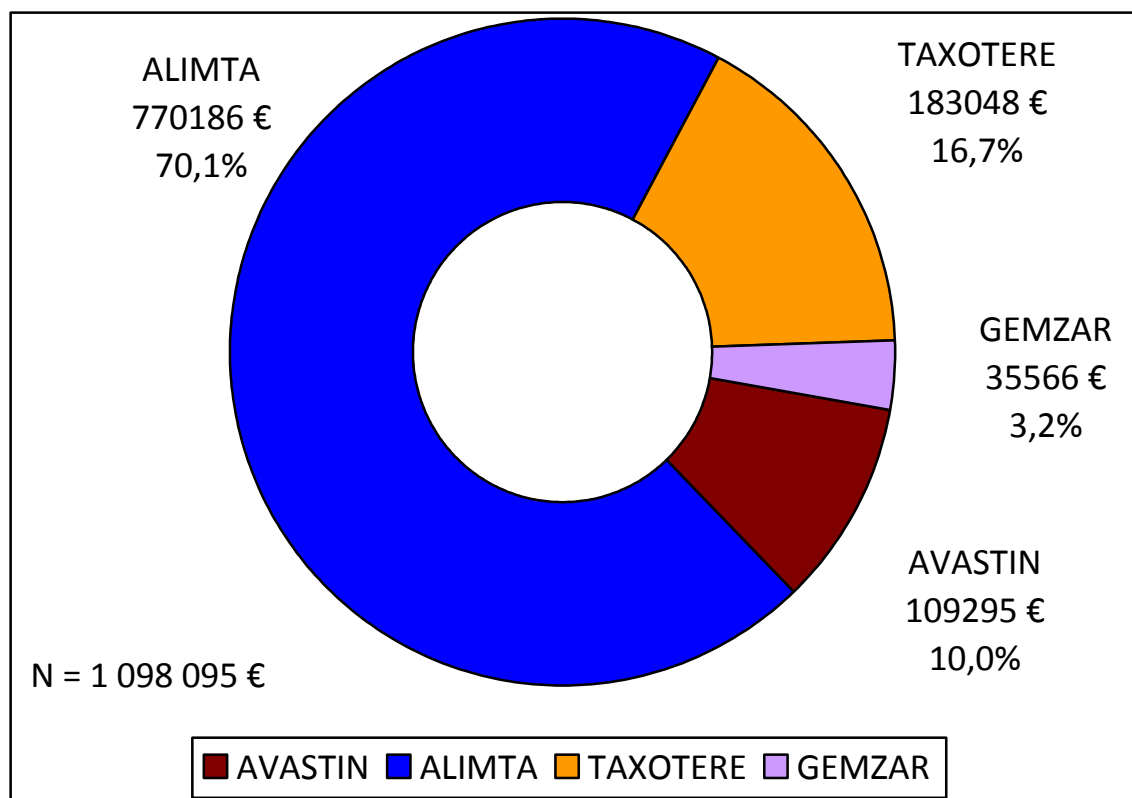
N : nombre total de situations de prescriptions

### 3.6.2 Dépense liée aux molécules de la liste en sus

La dépense liée aux quatre molécules anticancéreuses de la liste en sus lors de notre étude était de 1 098 095 euros. Cette dépense se répartissait de la façon suivante (figure 11) :

- 109 295 euros pour l'AVASTIN® (10,0%)
- 770 186 euros pour l'ALIMTA® (70,1%)
- 183 048 euros pour le TAXOTERE® (16,7%)
- 35 566 euros pour le GEMZAR® (3,2%)

Figure 11. Répartition des dépenses (en euros) liées aux molécules de la liste en sus



N : dépense totale

### **3.6.3 Accord des situations de prescription des molécules de la liste en sus avec les RBU**

#### 3.6.3.1 Répartition par molécule

Le tableau 6 présente la répartition des situations de prescription de chaque molécule de la liste en sus selon les catégories des RBU et précise le nombre de situations de prescription pour lesquelles une justification était présente dans les dossiers médicaux.

Les 9 situations de prescription de l'AVASTIN® étaient dans le cadre de l'AMM et comportaient toutes une justification.

Concernant les 67 situations de prescription de l'ALIMTA® : 32 étaient conformes à l'AMM (47,8%), 28 correspondaient à la catégorie « insuffisance de données » (41,8%) et 7 étaient hors référentiel (10,4%). Une justification était présente pour 61 situations de prescription (91%). Les justifications manquantes concernaient les situations des catégories « insuffisance de données » (5 justifications manquantes) et hors référentiel (1 justification manquante).

Parmi les 36 situations de prescription de TAXOTERE® : 20 étaient conformes à l'AMM (55,6%), 8 correspondaient à un PTT (22,2%), 8 étaient hors référentiel (22,2%) et toutes comportaient une justification.

Concernant les 18 situations de prescription de GEMZAR® : 7 étaient dans le cadre de l'AMM (38,9%), 3 correspondaient à un PTT (16,7%), 7 étaient hors référentiel (38,9%) et 1 n'était pas exploitable (5,6%). Une justification était présente pour 16 situations de prescription (88,9%). Les justifications manquantes concernaient les situations des catégories AMM (1 justification manquante) et non exploitable (1 justification manquante).

Tableau 6. Classement des situations de prescription des molécules de la liste en sus selon les catégories des RBU et justifications de ces prescriptions dans les dossiers médicaux

			AVASTIN	ALIMTA	TAXOTERE	GEMZAR
AMM	prescriptions	N	9	32	20	7
		%	100%	47,8%	55,6%	38,9%
	justifications (N)		9	32	20	6
PTT	prescriptions	N	s.o.	s.o.	8	3
		%	s.o.	s.o.	22,2%	16,7%
	justifications (N)		s.o.	s.o.	8	3
SNA	prescriptions	N	0	s.o.	s.o.	s.o.
		%	0	s.o.	s.o.	s.o.
	justifications (N)		0	s.o.	s.o.	s.o.
ID	prescriptions	N	s.o.	28	0	0
		%	s.o.	41,8%	0	0
	justifications (N)		s.o.	23	0	0
HR	prescriptions	N	0	7	8	7
		%	0	10,4%	22,2%	38,9%
	justifications (N)		0	6	8	7
NE	prescriptions	N	0	0	0	1
		%	0	0	0	5,6%
	justifications (N)		0	0	0	0
Totaux	prescriptions	N	9	67	36	18
		%	100%	100%	100%	100%
	justifications	N	9	61	36	16
		%	100%	91%	100%	88,9%

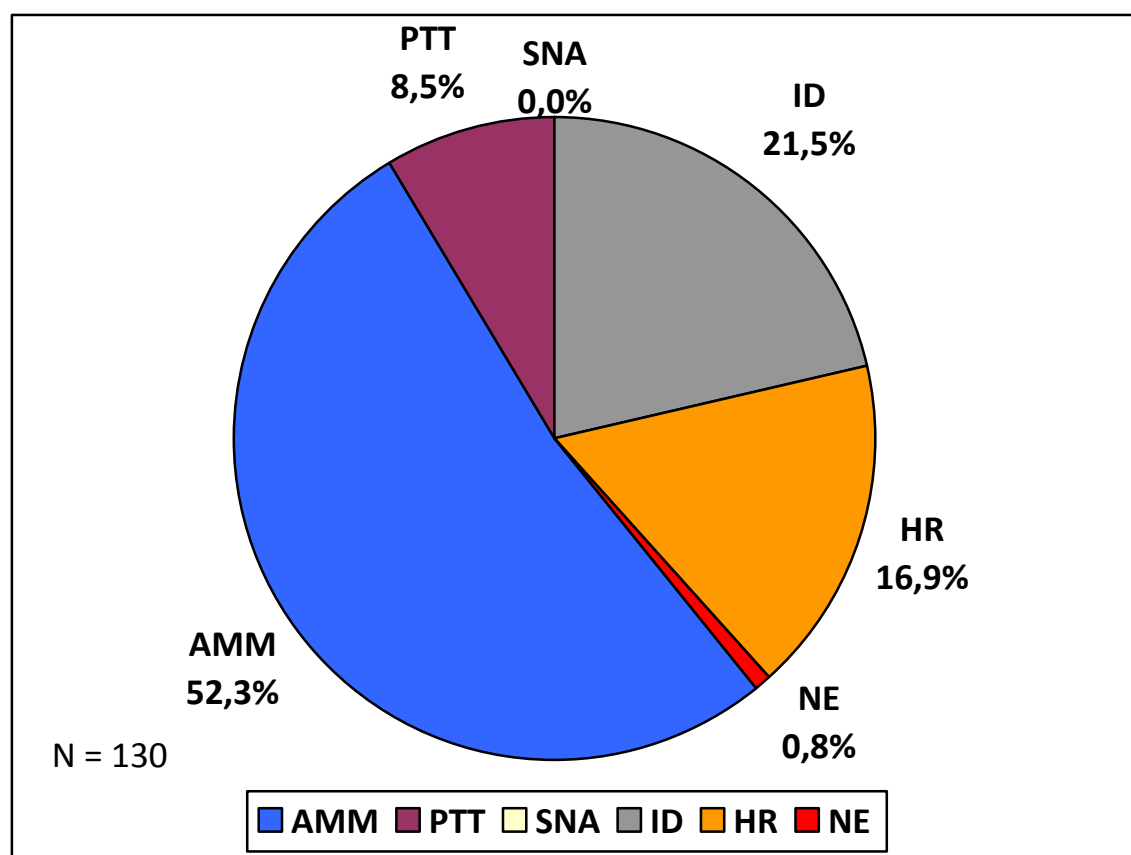
N : nombre de situations ; % : expression en pourcentage ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; PTT : protocole thérapeutique temporaire ; SNA : situation non acceptable ; ID : insuffisance de données ; HR : hors référentiels ; NE : non exploitable ; s.o. : sans objet

### 3.6.3.2 Pour l'ensemble des molécules

La figure 12 présente la répartition des 130 situations de prescription de molécules de la liste en sus en fonction des différentes catégories des RBU. Ces situations se répartissaient de la façon suivante :

- 68 situations dans le cadre d'une AMM (52,3%)
- 11 situations dans le cadre d'un PTT (8,5%)
- 0 situation non acceptable
- 28 situations dans la catégorie « insuffisance de données » (21,5%)
- 22 situations hors référentiels (16,9%)
- 1 situation non exploitable (0,8%)

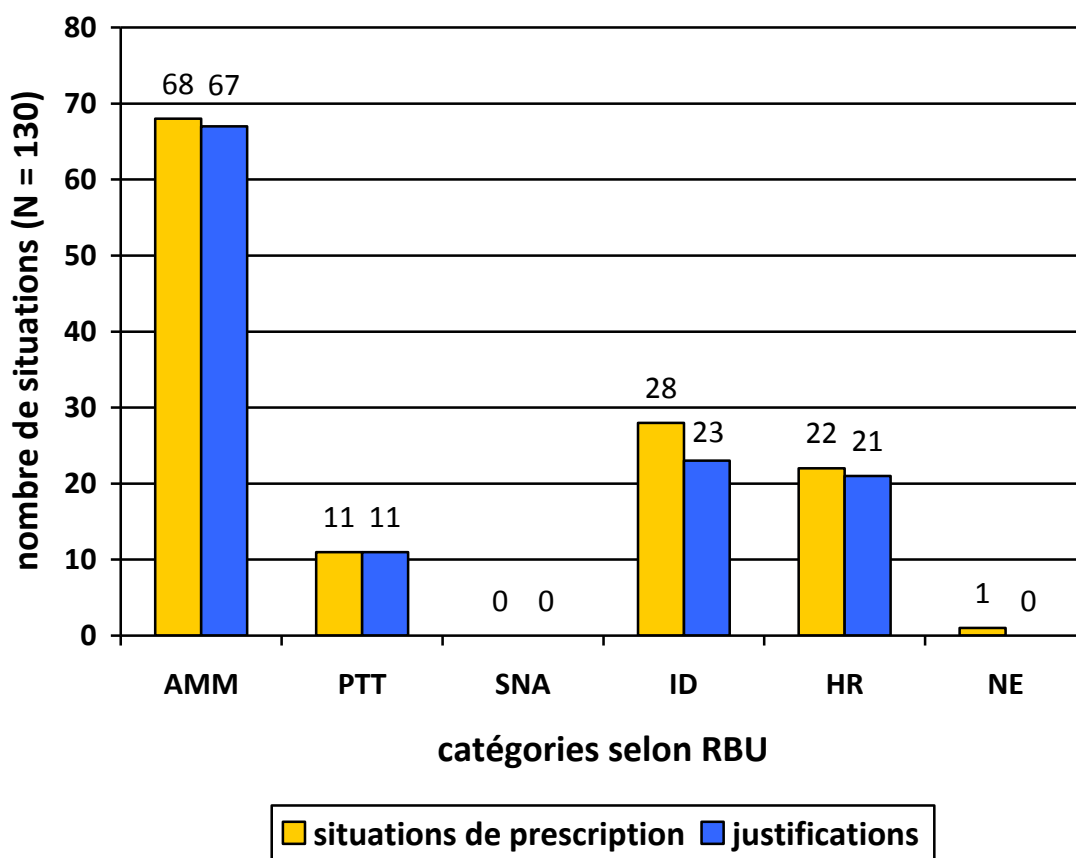
Figure 12. Répartition de l'ensemble des situations de prescription des molécules de la liste en sus selon les catégories des RBU



N : nombre de situations de prescription ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; PTT : protocole thérapeutique temporaire ; SNA : situation non acceptable ; ID : insuffisance de données ; HR : hors référentiels ; NE : non exploitable

Une justification était présente dans 67 situations de prescription (98,5%) parmi les 68 qui étaient dans le cadre d'une AMM. Toutes les situations de prescription qui correspondaient à un PTT étaient justifiées. Une justification était présente pour 23 situations de prescription (82,1%) sur les 28 de la catégorie « insuffisance de données ». Parmi les 22 situations de prescription hors référentiel, une justification était présente pour 21 d'entre elles (95,5%). Aucun élément n'a permis de justifier la situation non exploitable. Le nombre de justifications pour chaque catégorie des RBU est présenté dans la figure 13.

Figure 13. Nombre de justifications des situations de prescription des molécules de la liste en sus pour chaque catégorie des RBU



N : nombre total de situations ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; PTT : protocole thérapeutique temporaire ; SNA : situation non acceptable ; ID : insuffisance de données ; HR : hors référentiels ; NE : non exploitable

Au total, une justification était présente pour 122 situations de prescription sur 130 (93,8%). Nous n'avons pas trouvé d'élément de justification pour 8 situations de prescription de molécules de la liste en sus (6,2%).



## 4. Discussion

### 4.1 Les limites de l'étude

Ce travail est une étude rétrospective avec recueil de données à partir des informations et justifications contenues dans les dossiers cliniques. Il nous manquait certaines données dans notre recueil du fait de dossiers mal remplis ou parfois incomplets. Grâce à l'informatisation de toutes les prescriptions de chimiothérapie au CHV, nous avons pu combler certains de ces manques.

Nous avons probablement sous-estimé le nombre de patients décédés à la date d'arrêt du recueil. Nous ne disposons pas systématiquement de la date de décès si ce dernier était survenu hors de l'hôpital.

La dépense liée aux quatre molécules anticancéreuses de la liste en sus de notre étude a été calculée à partir de la dose totale de chaque molécule administrée à chaque patient (en milligrammes) et du coût unitaire (en euros/milligramme) de chacune des molécules. Il existe cependant différents conditionnements de ces molécules utilisés par la Pharmacie. Nous avons tenu compte d'un seul conditionnement par molécule pour notre étude, ce qui a pu fausser notre calcul. Il peut donc exister une différence entre la dépense réelle liée aux molécules anticancéreuses de la liste en sus et notre calcul. Notre objectif était cependant d'avoir une estimation assez précise de cette dépense.

Concernant le GEMZAR®, cette molécule a été radiée de la liste en sus le 1<sup>er</sup> mars 2011 en raison de son inscription au répertoire des génériques. A compter de cette date elle ne pouvait donc plus être financée en sus des GHS et ses 3 PTT ajoutés au RBU depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2010 ont été supprimés (84). Nous avons considéré que le RBU concernant le GEMZAR® comportait ces 3 PTT et qu'il était valable et sans modification pendant toute la période de notre étude. Nous avons donc vraisemblablement surestimé le nombre de situations de prescription de GEMZAR conformes au RBU.

## 4.2 Résultat principal / Réponse à l'objectif principal

Nos résultats ont montré que les situations de prescription des quatre molécules anticancéreuses de la liste en sus utilisées dans le traitement des CBNPC étaient en accord avec les RBU. Un élément de justification était présent dans le dossier médical pour 93,8% des situations de prescription, notamment lorsque ces dernières s'effectuaient hors du cadre d'une AMM ou d'un PTT. Nous pouvons cependant encore améliorer nos pratiques professionnelles.

### 4.2.1 Les situations de prescription non justifiées

#### 4.2.1.1 Non exploitable : 1 cas

Une situation n'était pas exploitable en raison d'un manque d'informations dans le dossier médical. Nous n'avons pas trouvé de compte-rendu de RCP, la date du diagnostic initial n'a pu être relevée (absence de compte-rendu anatomopathologique), nous n'avons pu déterminer le stade au diagnostic, plusieurs courriers médicaux étaient manquants. Nous avons pu établir qu'il s'agissait d'une 3<sup>e</sup> ligne de traitement par carboplatine et GEMZAR® en traitement d'une récurrence d'un carcinome épidermoïde, sans toutefois connaître les deux premières lignes. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que la prise en charge initiale était ancienne, datant de plusieurs années auparavant, ou avait été effectuée dans un autre établissement de santé.

#### 4.2.1.2 Non respect de la RCP : 1 cas

Une situation de prescription, bien que dans le cadre d'une AMM, ne correspondait pas à la décision d'une RCP. Cette dernière avait décidé un traitement par erlotinib (TARCEVA®) en 4<sup>e</sup> ligne pour un patient atteint d'un adénocarcinome de stade IV, âgé de 52 ans au diagnostic et ayant un score de performance de l'OMS de 2 au moment de débiter cette 4<sup>e</sup> ligne. Le statut mutationnel du gène de l'EGFR n'était pas connu. Le patient a finalement reçu 4 cures de GEMZAR® en monothérapie. Ce traitement aurait pu être conforme à l'AMM (72), mais aucun élément de justification n'a été retrouvé dans le dossier médical pour expliquer ce non respect de la décision de la RCP.

#### 4.2.1.3 Hors référentiels : 1 cas

Une situation de prescription, classée dans la catégorie « hors référentiel », concernait 4 cures d'ALIMTA® administré en association au carboplatine en traitement adjuvant suite à une lobectomie supérieure gauche chez une patiente atteinte d'un adénocarcinome de stade IB et âgée de 69 ans au diagnostic. A ce stade, d'après les recommandations de l'INCa (3), un traitement par chimiothérapie peut parfois être envisagé en association au traitement chirurgical qui est la référence. Une justification était néanmoins nécessaire pour valider ce choix qui ne correspondait à aucune catégorie du RBU de l'ALIMTA® (55).

#### 4.2.1.4 Insuffisance de données : 5 cas

Les cinq autres situations de prescription, toutes classées dans la catégorie « insuffisance de données », concernaient l'ALIMTA® administré en association au carboplatine en première ligne de traitement (55).

La première de ces situations concernait 2 cures réalisées pour le traitement d'une patiente atteinte d'un adénocarcinome de stade IV. La première cure a été administrée avant que le cas ne soit discuté en RCP. Cette dernière a décidé qu'un traitement par géfitinib (IRESSA®) devait être instauré en raison de la présence de la mutation activatrice du gène de l'EGFR, en accord avec les recommandations (3). De plus, nous n'avons pas retrouvé de contre-indication au cisplatine dans le dossier médical.

Une autre situation concernait 1 cure réalisée chez une patiente sans contre-indication au cisplatine, pour le traitement d'un adénocarcinome de stade IIIB sans mutation activatrice du gène de l'EGFR. Cette cure a été administrée avant que le cas ne soit présenté en RCP. Cette dernière a conclu qu'un traitement par ALIMTA® avec cisplatine devait être réalisé. Le protocole a été adapté à partir de la 2<sup>e</sup> cure.

Dans deux situations la décision d'associer l'ALIMTA® au cisplatine prise en RCP n'a pas été respectée. Pour l'une d'entre elles il s'agissait de 6 cures administrées à une patiente âgée de 35 ans au diagnostic pour le traitement d'un carcinome peu différencié non à petites cellules de stade IV. Pour l'autre il s'agissait de 4 cures administrées à un patient âgé de 61 ans au diagnostic pour le traitement d'un adénocarcinome de stade IV sans mutation activatrice du gène de l'EGFR. Ces deux patients avaient un score de

performance de l'OMS de 0 au début du traitement. L'état général du second patient s'est dégradé secondairement, nécessitant l'interruption de la chimiothérapie. Aucune justification n'a été retrouvée dans les dossiers cliniques de ces deux patients pour expliquer le choix de l'utilisation du carboplatine à la place du cisplatine.

La dernière situation de prescription non justifiée concernait 1 cure réalisée chez un patient âgé de 77 ans au moment du diagnostic pour le traitement d'un adénocarcinome de stade IV pour lequel le statut mutationnel du gène de l'EGFR n'était pas connu. Le traitement a été débuté avant que le cas ne soit discuté en RCP afin de réduire le délai de prise en charge chez ce patient à l'état général altéré (score de performance de l'OMS de 2). Le décès survenu rapidement après la 1<sup>e</sup> cure (19 jours) n'a pas permis la présentation du cas en RCP. Ce protocole avait été décidé au vu de l'âge et des comorbidités du patient (3). Il aurait probablement été validé par la RCP.

## **4.2.2 Répartition des situations de prescription dans les différentes catégories des RBU**

### 4.2.2.1 Situations non acceptables

Nous n'avons relevé aucune situation non acceptable où le rapport bénéfice/risque pour le patient a été clairement établi comme défavorable (55) et ceci nous paraît un élément important. Cependant ce résultat ne concernait qu'un petit nombre de situations de prescription de notre étude (celles de l'AVASTIN®) car les RBU dont nous disposons ne mentionnaient pas de SNA concernant l'utilisation d'ALIMTA®, de TAXOTERE® et de GEMZAR® chez les patients atteints d'un CBNPC (55,72,84).

### 4.2.2.2 Insuffisance de données

La proportion de situations de prescription classées en « insuffisance de données » nous a paru élevée. Toutes ces situations concernaient la prescription d'ALIMTA® en association avec carboplatine (55). Celles d'entre elles ne comportant pas de justification ont été évoquées précédemment. Toutes les autres situations ont été justifiées par la décision d'une RCP. Nous pouvons évoquer plusieurs hypothèses pour expliquer cette proportion élevée.

Certains patients présentaient une contre-indication au cisplatine, comme une insuffisance rénale, ou liée à l'hyperhydratation que ce traitement impose (notamment insuffisance cardiaque, métastases cérébrales avec risque d'œdème cérébral).

Chez d'autres patients le traitement par cisplatine était mal toléré, en particulier au niveau digestif (nausées, vomissements, anorexie), imposant le changement du protocole.

Enfin, pour certains patients ayant un score de performance de l'OMS  $\geq 2$  ou âgés de plus de 75 ans avec comorbidités, le cisplatine n'était pas recommandé (3).

#### 4.2.2.3 Hors référentiels

Concernant les situations de prescription hors référentiels, toutes ont été justifiées par une décision de RCP sauf une que nous avons détaillée précédemment. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour permettre d'expliquer ces situations.

Certains protocoles ne figurent pas dans les RBU mais font partie des recommandations de l'INCa. Cela concerne certains patients âgés de plus de 75 ans ayant été traités par ALIMTA® ou TAXOTERE® en monothérapie en 1<sup>e</sup> ligne, une bithérapie n'étant pas recommandée chez de tels patients (3).

Certaines situations cliniques n'existent pas ni dans les RBU ni dans les recommandations publiées par l'INCa. Nous nous sommes conformés aux décisions des RCP pour ces situations qui sont de fait hors référentiels.

D'autres patients ont reçu un traitement adjuvant par TAXOTERE® associé à un sel de platine après une chirurgie pour un CBNPC de stade II, une chimiothérapie étant effectivement recommandée à ce stade (3).

Nous avons relevé des patients ayant reçu un traitement de 2<sup>e</sup> ligne à base d'un doublet comportant du TAXOTERE®, du GEMZAR® ou de l'ALIMTA® associé au carboplatine, bien que ceci ne fasse pas partie des recommandations de l'INCa (3). En effet, d'après une méta-analyse publiée en 2009 par Di Maio et al. (36), la bithérapie en 2<sup>e</sup> ligne n'a pas montré sa supériorité en terme de survie globale et a montré une toxicité plus importante. Les protocoles étudiés étaient très hétérogènes. Les auteurs ont cependant rapporté un gain de survie sans progression.

Nous pouvons également signaler une patiente ayant fait une réaction allergique à type de bronchospasme et d'urticaire généralisé suite à l'administration de carboplatine, imposant son arrêt et la poursuite de la 2<sup>e</sup> ligne de traitement par GEMZAR® en monothérapie pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de stade IV. Cette patiente était âgée de 55 ans au diagnostic et avait un score de performance de l'OMS de 1 au début de cette 2<sup>e</sup> ligne de traitement.

#### 4.2.2.4 AMM et PTT

Les situations rentrant dans le cadre d'une AMM et d'un PTT représentaient la majorité des prescriptions dans notre étude et étaient en accord avec les recommandations de prise en charge des CBNPC (3). Toutes ces situations de prescription comportaient une justification, sauf une que nous avons détaillée précédemment. Les situations correspondant à un PTT ne concernaient que le TAXOTERE® et le GEMZAR®. Il n'existait pas de PTT pour l'AVASTIN® et l'ALIMTA® dans les RBU.

### **4.2.3 Comparaisons avec des travaux semblables**

L'OMEDIT (Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques) (52) est un observatoire régional constitué auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Il assure entre autres un suivi et une analyse des pratiques de prescription observées au niveau régional, notamment concernant les molécules de la liste en sus. C'est une structure d'appui et d'expertise pour le bon usage des médicaments pour les établissements de santé et l'ARS.

L'OMEDIT de Lorraine a réalisé en 2010 une étude rétrospective des prescriptions des établissements de santé lorrains pour certaines molécules anticancéreuses de la liste en sus. Le CHV faisait partie de cette étude. Les résultats de cet audit ont été présentés, entre autres, au Congrès de la Société Française de Pharmacie Oncologique les 13 et 14 octobre 2011 à Mandelieu sous forme d'un poster disponible en annexe II. Parmi les 5 molécules choisies compte tenu de l'évolution des consommations régionales, 3 sont utilisées dans le traitement des CBNPC : l'AVASTIN®, l'ALIMTA® et le TAXOTERE®.

La première différence notable avec notre étude se trouve dans l'auto-évaluation des dossiers par les établissements de santé, où 94% des prescriptions auraient été effectuées dans le cadre d'une AMM ou d'un PTT. Dans ces deux catégories nos résultats

se rapprochent plus de l'analyse des mêmes dossiers par l'OMEDIT. Nous pouvons l'expliquer par le fait que nous ayons pris en compte l'ensemble du libellé de l'AMM ou du PTT, excluant donc certaines situations de ces deux catégories.

Pour les autres catégories des RBU, il apparaît plusieurs différences. La proportion de situations classées dans « insuffisance de données » était plus importante dans notre échantillon. Ceci est probablement lié au fait que cette catégorie regroupait les situations associant l'ALIMTA® avec carboplatine, protocole souvent utilisé lors de notre étude comme nous l'avons déjà évoqué. Dans l'étude de l'OMEDIT les situations étaient sans doute plus hétérogènes et concernaient d'autres localisations cancéreuses.

L'OMEDIT rapportait également une part importante de situations hors référentiels. Notre proportion de situations dans cette catégorie était moins importante d'une part car la proportion représentée par la catégorie « insuffisance de données » était plus importante, comme évoqué au paragraphe précédent. D'autre part, les critères de classement de l'OMEDIT semblaient être plus stricts, entraînant un report de situations de prescription vers cette catégorie.

Dans l'étude de l'OMEDIT, hors des catégories AMM et PTT, le nombre de situations sans justification retrouvée étaient beaucoup plus important que dans notre étude (de 70 à 75% sans justification). Là encore il semblerait que les critères étaient plus stricts, notamment en ce qui concerne l'argumentation des prescriptions dans le dossier médical.

Les résultats de l'étude de l'OMEDIT sont toutefois à confronter avec prudence à nos résultats. Cette étude portait certes sur un plus grand nombre de dossiers au niveau régional mais peu de dossiers par établissement de santé (une quinzaine), ce qui était peu par rapport à notre effectif. D'autre part les 5 molécules étudiées étaient utilisées dans d'autres localisations cancéreuses que le poumon et par un plus grand nombre de prescripteurs.

### 4.3 Matériel et méthode

Nous avons déterminé la période d'inclusion des patients dans notre étude sur une période de 2 ans allant du 1<sup>e</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2011 afin d'avoir une certaine

homogénéité dans les indications des molécules de chimiothérapies que nous avons étudiées. Egalement afin de limiter l'influence d'une modification des référentiels au cours de notre étude. Les RBU sont en effet soumis à modification et actualisés de façon régulière (31).

Nous n'avons pas tenu compte des situations de récurrence dans le calcul du délai de prise en charge car nous ne disposions pas de la séquence et des dates des événements lors de la prise en charge initiale.

Nous avons utilisés plusieurs RBU afin d'être les plus exhaustifs possible et prendre en compte tous les référentiels en vigueur lors de la période de notre étude pour chaque molécule de la liste en sus (55,72,84).

Nous avons étendu aux comptes-rendus de RCP ce que nous considérons comme éléments de justification dans le dossier médical. Le Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 ne mentionne pas explicitement cet élément comme une justification (52). Nous avons probablement surestimé le nombre de situations de prescription considérées comme ayant une justification.

Nous avons recueilli des données dépassant les limites temporelles initiales de notre étude afin de prendre en compte l'ensemble des traitements administrés aux patients retenus dans notre étude.

#### 4.4 Autres résultats

Le sexe-ratio de notre échantillon était plus en faveur des hommes par rapport aux données épidémiologiques françaises publiées par l'INCa concernant l'ensemble des nouveaux cas de cancer du poumon (70% d'hommes en 2011) (1). Les patients de notre étude avaient un âge moyen au diagnostic proche de celui estimé par l'INCa (65 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme en 2005) mais légèrement inférieur.

La durée de vie après le diagnostic chez les patients décédés de notre échantillon était courte, reflet du pronostic sombre des CBNPC, en particulier lorsqu'ils sont diagnostiqués et traités à un stade avancé ou métastatique.



Nous avons retrouvé une majorité d'adénocarcinomes dans notre échantillon, venant confirmer la part de plus en plus importante qu'ils représentent parmi les types histologiques de CBNPC et plus globalement parmi les cancers du poumon (11).

De manière inattendue, le statut mutationnel du gène de l'EGFR était inconnu dans plus de la moitié des CBNPC non épidermoïde et la proportion de mutation activatrice retrouvée était en deçà de la valeur attendue (environ 15% des patients atteints de CBNPC en Europe selon l'INCa) (3). Cette mutation est plus fréquente dans certains sous-groupes de patients : ceux n'ayant jamais fumé, ceux atteints d'un adénocarcinome, chez les asiatiques et chez les femmes (46). Etant donné notre proportion d'adénocarcinomes nous nous attendions à un résultat plus élevé, malgré la proportion de patients de sexe masculin. D'autant plus que la recherche de cette mutation est en plein essor depuis 2010 (31), notamment via les plateformes de génétique moléculaire soutenues par l'INCa (46). Ceci nous encourage à veiller à ce que la recherche de cette mutation soit effectuée, pour tout CBNPC en cas de tumeur localement avancée ou métastatique, en accord avec les recommandations (28).

Notre proportion de stade IV au diagnostic était plus importante que celle retrouvée pour l'ensemble des CBNPC (40 à 55% d'après l'INCa) (3). Cette différence est liée à un biais au niveau du recrutement. Les patients atteints de CBNPC n'ayant pas reçu de traitement par chimiothérapie n'ont pas été inclus dans notre échantillon. Parmi ces derniers se trouvaient ceux ayant été traités par chirurgie exclusive, qui avaient de ce fait un cancer localisé. La proportion de stades IV était donc vraisemblablement plus faible dans la population générale des patients atteints de CBNPC.

Le délai de prise en charge minimum que nous avons relevé concernait une patiente pour laquelle le diagnostic anatomopathologique a été obtenu sur une pièce opératoire de lobectomie supérieure gauche. Le délai de prise en charge maximum concernait un patient pour lequel la détermination du stade de la maladie, nécessaire à la décision thérapeutique, a été complexe et a nécessité une seconde discussion en RCP après réalisation d'investigations complémentaires.

D'après une étude réalisée dans 8 régions de France (dont la Lorraine) et publiée par l'INCa en juin 2012, le délai moyen entre l'imagerie et le premier traitement pour un cancer du poumon était de 51,5 +/- 30,6 jours. Le délai médian était de 45 jours (85).

Le délai moyen entre le compte-rendu anatomopathologique et la RCP était de 13,5 +/- 10,7 jours, le délai médian de 11 jours. En Lorraine ce délai était en moyenne de 14,8 +/- 11,0 jours et le délai médian de 12 jours.

Le délai moyen entre la RCP et le premier traitement était de 19,8 +/- 16,4 jours, le délai médian de 15 jours. En Lorraine ce délai était en moyenne de 21,0 +/- 15,7 jours et le délai médian de 17 jours.

Ces délais moyens et médians n'ont pas été additionnés car ils n'ont pas été calculés sur un nombre identique de personnes.

Le délai de prise en charge des patients de notre étude était plus court. Nous pouvons avancer plusieurs explications. Les délais d'obtention de certains examens d'imagerie nécessaires au bilan d'extension (PET-scanner, scanner cérébral,...) peuvent être plus court que pour d'autres établissements de santé. Il serait intéressant d'étudier ces délais. La situation géographique du CHV nous permet de travailler avec des acteurs privilégiés de différents établissements de santé, nous permettant une prise en charge plus rapide. Paradoxalement l'insuffisance du plateau technique du CHV permet la réalisation des examens complémentaires plus rapidement. L'action des médecins généralistes en Meuse est peut être plus rapide en cas de symptômes évocateurs d'un cancer du poumon. D'autre part, dans certaines situations, la première cure de chimiothérapie est administrée avant que le cas ne soit présenté en RCP. Ceci permet de réduire le délai de prise en charge dans des situations simples en accord avec les référentiels.

La part représentée par l'ALIMTA® dans les situations de prescription était importante. Nous nous attendions à ce type de résultat, cette molécule est en effet fréquemment prescrite et largement utilisée dans le traitement des patients atteints de CBNPC, ce d'autant plus au regard de la proportion d'adénocarcinomes dans notre échantillon. A l'inverse la part représentée par l'AVASTIN® nous a paru peu importante. Ceci est probablement lié à ses contre-indications et précautions d'emploi qui interdisent son utilisation dans de nombreuses situations.

La dépense liée à l'ALIMTA® était la plus importante des quatre molécules que nous avons étudiées. La dépense totale représente une part importante de la dépense liée aux chimiothérapies anticancéreuses au CHV. La dépense liée à l'ensemble des molécules

de la liste en sus utilisées au CHV augmente au fil des années. Cette augmentation a été de 9% entre 2010 et 2011, déclenchant un contrôle de l'OMEDIT de Lorraine (car > 8%). Ces contrôles vont être probablement renouvelés, le taux d'évolution des dépenses liées aux produits de la liste en sus au dessus duquel une vérification du respect des RBU est effectuée a été abaissé à 3% pour 2011.

Les augmentations des dépenses peuvent être expliquées par plusieurs facteurs. L'augmentation de la survie des patients sous traitements, ces derniers étant plus efficaces. L'allongement des durées de traitement, certaines molécules étant indiquées en traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie. Ceci renforcé par les moyens permettant de prévenir ou traiter les effets indésirables des chimiothérapies, améliorant leur tolérance. Les extensions d'indications thérapeutiques des AMM, les laboratoires pharmaceutiques réalisant sans cesse de nouvelles études afin de développer l'utilisation de leurs molécules. L'augmentation du nombre de thérapies ciblées obtenant une AMM, la recherche de thérapies nouvelles étant très active dans le domaine de la cancérologie, en particulier concernant les molécules ciblant un phénomène biologique spécifique présent dans des sous-groupes de tumeurs.

Nous pouvons citer plusieurs exemples concernant les CBNPC. L'ALIMTA® est indiqué (sous certaines conditions) dans le traitement de maintenance des CBNPC, son utilisation prolongée améliore la survie des malades (55). Cette situation illustre l'impact économique de la durée croissante des traitements. Lorsque l'AVASTIN® est adjoint au traitement d'un CBNPC, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie (3). Plusieurs thérapies ciblées sont en cours de développement, comme le crizotinib (XALKORI®) commercialisé en janvier 2013 et le dacomitinib ou encore le cilengitide. La maîtrise ou tout du moins la limitation de l'inflation des dépenses passe entre autres par le respect des RBU.

## 4.5 Changements à proposer pour améliorer la PEC, pistes de réflexion

Ce travail peut être utilisé, en tant qu'évaluation de nos pratiques professionnelles, pour déboucher sur des mesures correctrices.

Les résultats principaux de notre étude nous encouragent à poursuivre et renforcer la justification et l'argumentation dans les dossiers médicaux des prescriptions effectuées hors AMM et hors PTT, ainsi qu'à respecter les RBU.

Il nous paraît également important de respecter les décisions prises en RCP ainsi que les recommandations de l'INCa, notamment d'être tout particulièrement vigilants sur la pertinence de l'administration d'une bithérapie en 2<sup>e</sup> ligne de traitement d'un CBNPC.

Au vu du renseignement insuffisant de certaines données et de la difficulté parfois rencontrée pour trouver certaines informations dans les dossiers médicaux, ces derniers sont en cours de réorganisation au sein du service de pneumologie, avec un système de tri des documents qu'ils contiennent.

Une évolution des RBU concernant l'ALIMTA® associé au carboplatine serait pertinente, d'autant que cette association est recommandée par l'INCa dans certaines situations. Des études complémentaires portant sur l'efficacité et le profil de tolérance de cette association seraient intéressantes, dans le but d'intégrer ce protocole à un PTT ou à une AMM. Certains RBU sont parfois incomplets, notamment lorsque la prise en charge va au-delà de la 2<sup>e</sup> ligne de traitement. Une évolution pourrait là aussi être envisagée. Une révision régulière des molécules inscrites sur la liste en sus des GHS est néanmoins déjà réalisée. De nouvelles molécules innovantes ou dont l'utilisation comporte un risque à encadrer sont inscrites. D'autres sont radiées, notamment lorsque la molécule est inscrite au répertoire des génériques (82). L'administration de thérapies ciblées par voie orale tend à prendre une place importante dans les traitements anticancéreux. Il pourrait être pertinent d'inclure ces molécules aux RBU.

L'utilisation des molécules de la liste en sus engendre une dépense importante et croissante. Les ressources pour financer ces traitements ne sont pas illimitées. Les considérations médico-économiques se manifestent de plus en plus dans notre

environnement. Nous pouvons nous interroger sur la pérennité du financement de la santé en France, basé jusqu'à présent sur un système solidaire donnant un maximum de chances à chacun. Est-il possible de concilier exigences éthiques et considérations financières ? Peut-on encore préserver un système de santé fondé sur l'équité et la solidarité ? Le Comité éthique et cancer a rendu un avis intitulé « Du bon usage des molécules onéreuses en cancérologie et avis sur les choix inhérents aux contraintes imposées par le coût de ces molécules » (86) concluant que ces éléments ne sont pas incompatibles.

Les Britanniques ont intégré des considérations médico-économiques dans l'évaluation du service médical rendu par certains médicaments : les « Qaly » ou « année de vie ajustée par sa qualité ». En considérant qu'une année de vie est estimée à 50 000 euros, les Britanniques refusent désormais de prendre en charge un médicament dont le coût annuel serait supérieur à ce montant, modulé par les « Qaly », c'est-à-dire la qualité de vie des mois ou années apportés par ce médicament. Si cette qualité de vie est diminuée, le montant de 50 000 euros est diminué d'autant. Ce raisonnement va-t-il s'imposer en France ? Est-ce acceptable ?

La solution adoptée pour le moment en France est le remboursement de certaines molécules en sus des GHS avec mise en place et respect des RBU, permettant l'accès aux molécules innovantes tout en essayant de maîtriser les dépenses.

L'étude de la qualité de vie et des impacts des traitements sur la qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon pourrait faire l'objet de nouvelles investigations.

Au vu des données concernant le stade de la maladie au diagnostic et l'âge des patients au diagnostic, nous estimons indispensable la poursuite et le renforcement de la prévention concernant les facteurs de risque de cancer du poumon, en particulier le tabac. D'autant plus que dans notre région le taux d'incidence des cancers du poumon et le taux de mortalité par cancer du poumon sont supérieurs à la moyenne nationale (1).

Il faut également prêter attention aux dérives potentielles liées à une surveillance des prescriptions qui se voudrait purement économique au détriment de la sécurité. Le système des RBU a en effet certaines limites. Le champ des molécules concernées par le cadre des RBU (et les contrôles qui lui sont associés) se limite aux molécules inscrites sur la liste en sus. Il serait pertinent d'élargir ce cadre aux molécules anticancéreuses

administrées par voie orale, majoritairement dispensées en officines de ville et utilisées de façon croissante, et également de continuer à suivre le bon usage des molécules sorties de la liste en sus. Ces traitements ont aussi des risques potentiels en cas de non-respect des référentiels.

Nous pensons qu'il ne faut pas occulter le rôle essentiel des RCP. Ce sont des comités d'expert dont les décisions ne doivent pas être remises en cause pour des questions économiques.

# CONCLUSION

Nous avons montré par ce travail que les prescriptions d'AVASTIN®, d'ALIMTA®, de TAXOTERE® et de GEMZAR® effectuées au sein des services de pneumologie et d'hospitalisation de jour du Centre Hospitalier de Verdun chez des patients atteints de CBNPC étaient globalement en accord avec les référentiels de bon usage en vigueur. Nous avons également établi que la quasi-totalité de ces prescriptions comportait une justification, notamment celles effectuées hors du cadre d'une AMM ou d'un PTT.

Nous n'avons relevé aucune situation non acceptable qui aurait pu avoir une balance bénéfice/risque défavorable pour le patient.

Nous devons néanmoins améliorer nos pratiques professionnelles, en appliquant les référentiels nationaux et leurs évolutions, en respectant les décisions des RCP et en renforçant la justification et l'argumentation des prescriptions effectuées hors AMM et hors PTT.

Le respect des RBU permet d'assurer la sécurité des pratiques, l'emploi des molécules de la liste en sus n'étant pas dénué de risques, il est nécessaire d'encadrer leur prescription. Il permet aussi d'éviter une inflation non contrôlée des dépenses afin de garantir à tous une équité d'accès aux traitements par la poursuite de la prise en charge financière par l'Assurance Maladie des molécules de la liste en sus. Le coût de ces molécules représente en effet une somme considérable.

Les RBU se doivent aussi d'évoluer, en intégrant ou supprimant des molécules, mais aussi en ajoutant de nouveaux protocoles, en se basant toujours sur l'analyse du rapport bénéfice/risque et les données scientifiques.

Nos résultats concernant les délais de prise en charge des patients atteints de CBNPC sont encourageants et nous engageant à poursuivre en ce sens.

Plusieurs nouvelles thérapies ciblées sont en cours de développement, notamment des molécules à administrer par voie orale. L'usage des thérapies ciblées va être de plus en plus restreint aux seuls malades dont la tumeur a bénéficié de l'identification de

biomarqueurs qui sera un préalable à la prescription de ces molécules, afin de cibler au mieux un événement moléculaire déterminant l'activité antitumorale d'une molécule. Les prescriptions de chimiothérapie se font de plus en plus « à la carte ».



# BIBLIOGRAPHIE

1. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011.
2. Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. Rev Mal Respir. 2011;28(8):1048-58.
3. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations et référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
4. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection Recommandations et référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
5. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Ministère de la Santé et des Sports. Plan cancer 2009-2013. nov 2009.
6. Chevallier J-M. ANATOMIE Tome 1 Le tronc. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1998.
7. Riquet M. Anatomie du poumon humain. EMC - Pneumologie. 2012;9(3):1-11 [Article 6-000-A-04].
8. Cordier GJ, Cabrol C. Les pédicules segmentaires du poumon. Tome I poumon droit. Paris: Expansion Scientifique;1952.
9. Cordier GJ, Cabrol C. Les pédicules segmentaires du poumon. Tome II poumon gauche. Paris: Expansion Scientifique;1955.
10. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier A, et al. Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim. BEH. 2007;(9-10):66-9.
11. Thiberville L, Paris C. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2004;Pneumologie(6-002-G-05):8p.

12. Doll R, Hill A. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J*. 1952;2(4797):1271-86.
13. Wynder E, Graham E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *JAMA*. 1950;143(4):329-36.
14. Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R. Lung cancer and use of cigarettes : a French case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(6):1169-75.
15. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001;91(6):876-87.
16. Hill C, Jougl E, Beck F. Le point sur l'épidémie de cancer du poumon dû au tabagisme. *BEH*. 2010;(19-20):211-14.
17. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309(6959):901-11.
18. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
18. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(6):457-64.
19. Wirth N, Bohadana A, Spinosa A, Martinet Y. Les pathologies respiratoires liées au tabagisme passif. *Rev Mal Respir*. 2009;26(6):667-78.
20. Hackshaw A, Law M, Wald N. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997;315(7114):980-8.
21. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000;27(1):3-18.
22. Gamble J. Lung cancer and diesel exhaust : a critical review of the occupational epidemiology literature. *Crit Rev Toxicol*. 2010;40(3):189-244.

23. Gamble JF, Nicolich MJ, Boffetta P. Lung cancer and diesel exhaust : an updated critical review of the occupational epidemiology literature. *Crit Rev Toxicol.* 2012;42(7):549-98.
24. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Lung cancer risk in painters : a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010;118(3):303-12.
25. Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, Cassidy A, Mannetje A, Zaridze D, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk : a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med.* 2010;67(2):98-103.
26. Bégueret H. Anatomie pathologique des cancers bronchopulmonaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-G-20, 2008.
27. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IRAC Press; 2004.
28. Cancer du poumon, Bilan initial. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011.
29. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux D, Groome P, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-14.
30. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):694-705.
31. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2012.
32. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol.* 2004;15(12):1782-9.

33. Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A, et al. Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer*. 2008;59(1):57-63.
34. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
35. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3852-9.
36. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1836-43.
37. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*. 2005;47(1):69-80.
38. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007;2(9):845-53.
39. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.

40. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40.
41. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
42. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-94.
43. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.
44. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
45. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227-34.
46. Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.
47. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(3):190-8.
48. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New Engl J Med*. 2009;361(10):958-67.

49. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi L-A, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16):5267-73.
50. Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(11):1483-93.
51. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15(13):4493-8.
52. Ministère de la santé et des solidarités. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets) [en ligne]. *Journal officiel*, n°198 du 26 août 2005, [consulté le 15/12/2012]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>
53. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [en ligne]. *Journal officiel*, n°0257 du 4 novembre 2008, [consulté le 30/12/2012]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>
54. Code de la sécurité sociale. Article L. 162-22-7 [en ligne]. [consulté le 07/01/2013]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.legifrance.gouv.fr>>
55. INCa, ANSM, HAS. Référentiel de bon usage de la liste hors GHS : cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins [en ligne]. Mars 2012, [consulté le 04/12/2012]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.e-cancer.fr>>
56. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1804-9.

57. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-91.
58. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(11):2544-55.
59. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55.
60. Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, Glisson BS, Blumenschein GR Jr, Papadimitrakopoulou VA, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2005;104(11):2449-56.
61. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A, Manegold C, Rosell R, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 1):690-6.
62. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3217-24.
63. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-24.

64. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2002;3 Suppl 2:S23-28.
65. Kasahara K, Kimura H, Shibata K, Araya T, Sone T, Oribe Y, et al. A phase II study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006;26(5B):3723-8.
66. Pujol J-L, Breton J-L, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère J-F, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol*. 2005;16(4):602-10.
67. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;357(9267):1478-84.
68. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2937-45.
69. Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, et al. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Brit J Cancer*. 2003;89(5):795-802.
70. Brunsvig PF, Hatlevoll R, Berg R, Lauvvang G, Owre K, Wang M, et al. Weekly docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase I/II study with 5 years' follow-up. *Lung Cancer*. 2005;50(1):97-105.
71. Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3299-306.
72. INCa, ANSM, HAS. Référentiel de bon usage de la liste hors GHS : cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins [en ligne]. Avril 2009, [consulté le 10/12/2012]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.e-cancer.fr>>



73. Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM, et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(3):540-7.
74. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zheng Z, Boulware D, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5808-15.
75. Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, Syrigos K, Makatsoris T, Skarlos D, et al. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 2008;19(1):115-22.
76. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Brunsvig PF, Von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Brit J Cancer.* 2007;97(3):283-9.
77. Smit EF, Van Meerbeeck JPAM, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):3909-17.
78. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3578-85.
79. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, Schramel F, Gans S, Festen J, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2658-64.

80. Laack E, Dickgreber N, Müller T, Knuth A, Benk J, Lorenz C, et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2348-56.
81. Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3207-13.
82. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
83. AFSSAPS. Vente de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clé 2010. Rapport d'expertise; septembre 2011.
84. INCa, ANSM, HAS. Référentiel de bon usage de la liste hors GHS : cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins [en ligne]. Décembre 2011, [consulté le 15/12/2012]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.e-cancer.fr>>
85. Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon – INCa – juin 2012.
86. Amiel P, Bouregba A, Hirsch A, Larra F, Rocher MA (Membres du comité éthique et cancer). Avis n°17 du 30 septembre 2011 « Du bon usage des molécules onéreuses en cancérologie et avis sur les choix inhérents aux contraintes imposées par le coût de ces molécules ». *Bulletin Ethique et cancer*. déc 2011;9:4-5.

# ANNEXES

## Annexe I. Le score de performance de l’OMS. D’après (3)

<b>Score</b>	<b>Description</b>
0	Activité physique intacte – efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts – autonomie complète
2	Personne encore autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante – lever possible mais ne fait pas sa toilette seul
4	Dépendance totale – état quasi grabataire

**Annexe II. Audit des prescriptions de molécules anticancéreuses remboursées en sus  
des GHS dans les établissements de santé lorrains. Réalisé par l'OMEDIT de  
Lorraine (ARS de Lorraine)**

# AUDIT DES PRESCRIPTIONS DE MOLÉCULES ANTICANCÉREUSES REMBOURSÉES EN SUS DES GHS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ LORRAINS



L. Rughoot\*, V. Chopard\*, C. Pierrat\*

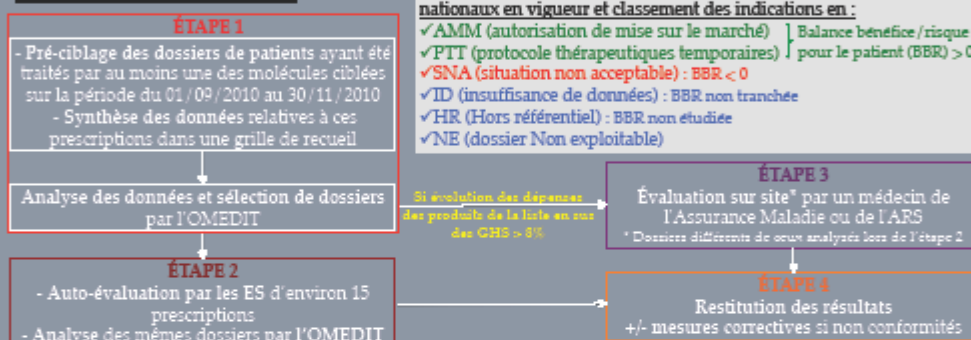
\*Agence Régionale de Santé de Lorraine, OMEDIT, Service Produits de Santé et Biologie, 4 rue Piroux, 54 000 NANCY  
virginie.chopard@ars.sante.fr

## INTRODUCTION

> Le Plan Cancer 2009-2013 prévoit, dans la mesure 21, « de garantir un égal accès au traitement et aux innovations », ce qui implique une utilisation des molécules anticancéreuses conforme aux Référentiels de Bon Usage (RBU). Dans ce contexte de maîtrise médicalisée basée sur l'amélioration des pratiques de prescription et de régulation des dépenses des produits de la liste en sus des Groupements Homogènes de Séjour (GHS), une étude rétrospective des prescriptions des établissements de santé (ES) lorrains pour certaines molécules de cette liste a été mise en place.

> L'objectif de cette étude était d'évaluer la conformité des prescriptions en regard des recommandations nationales en matière de Bon Usage. Compte tenu de l'évolution des consommations régionales, 5 anticancéreux ont été choisis : rituximab, trastuzumab, docétaxel, bevacizumab, pemtrexed.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES



## RÉSULTATS

Étape 1 - Plus de **2000 dossiers** ont été analysés et ciblés lors du pré-ciblage.

Étape 2 - Analyse des prescriptions par les ES et l'OMEDIT (257 dossiers pour 23 ES)

	Auto-évaluation par les ES	Analyse des dossiers par l'OMEDIT
AMM	85%	52%
PTT	9%	10%
SNA	0%	0%
ID	3%	13%
HR	2%	22%
NE	1%	3%

> Différence importante entre les 2 analyses au niveau des prescriptions AMM/PTT : 94% versus 62%

> Analyse de l'OMEDIT prenant en compte tous les éléments du libellé de l'AMM ou du PTT : respect des lignes de traitement, des traitements des lignes antérieures...

> Limite : informations manquantes concernant le terrain du patient (insuffisance rénale, antécédents...)

Étape 3 - Évaluation sur site (151 dossiers pour 7 ES)



> Parmi les dossiers HR, seuls 25% (23/91) comportent une justification.

> **UNE SNA** = bevacizumab prescrit pour le traitement d'un cancer du pancréas (prescription émanant d'un ES de référence hors région et cures réalisées dans un centre hospitalier général lorrain)

## DISCUSSION - CONCLUSION

> La divergence des évaluations entre les ES et l'OMEDIT peut s'expliquer par le fait que les ES ont tendance à ne pas tenir compte de l'ensemble du libellé d'AMM/PTT pour classer les prescriptions. Beaucoup de prescriptions hors AMM/PTT ne sont pas justifiées dans les dossiers médicaux, alors qu'il s'agit d'une obligation réglementaire et d'un engagement au titre du Contrat de Bon Usage.

> Les actions correctives visent à proscrire toute SNA et à améliorer l'exhaustivité des justifications dans les dossiers médicaux pour les prescriptions hors AMM/PTT. Elles ont été ajoutées comme objectifs du Contrat de Bon Usage par voie d'avenant.

CONGRÈS DE LA SFPO - 13 ET 14 OCTOBRE 2011 - MANDELIËU



VU

**NANCY, le 7 février 2013**

Le Président de Thèse

**Professeur F. PAILLE**

**NANCY, le 14 février 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur K. ANGIOI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6076

NANCY, le 21/02/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**

---

## **RESUME DE LA THESE**

Certaines molécules de chimiothérapie recommandées dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent un coût important et leur utilisation n'est pas dénuée de risques pour les patients. Les référentiels de bon usage (RBU) fixent un cadre de prescription pour ces molécules et leur respect conditionne leur remboursement aux établissements de santé, permettant de garantir un égal accès aux innovations.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'accord entre les prescriptions des molécules anticancéreuses de la liste en sus chez les patients atteints de CBNPC et les RBU par une étude rétrospective portant sur 108 patients traités pour un cancer bronchique par au moins une cure de chimiothérapie dans les service de pneumologie et d'hospitalisation de jour du Centre Hospitalier de Verdun en 2010 et 2011. Chaque situation de prescription d'AVASTIN®, d'ALIMTA®, de TAXOTERE® et de GEMZAR® est classée dans une des six catégories suivantes : AMM, protocole thérapeutique temporaire (PTT), situation non acceptable, insuffisance de données, situation hors référentiels ou situation non exploitable.

Nous avons relevé 130 situations de prescription : 68 étaient dans le cadre d'une AMM (52,3%), 11 dans le cadre d'un PTT (8,5%), aucune situation non acceptable, 28 dans la catégorie insuffisance de données (21,5%), 22 situations hors référentiels (16,9%) et 1 situation non exploitable (0,8%). Un élément de justification était présent pour 122 situations de prescription (93,8%).

Cette évaluation de nos pratiques professionnelles met en évidence que les RBU sont globalement bien respectés et peut servir de base pour mettre en œuvre des mesures correctrices afin d'améliorer notre prise en charge des patients.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

Evaluation of the use of expensive chemotherapy drugs for non-small cell lung cancer in the Centre Hospitalier de Verdun.

---

## **THESE :**

MEDECINE GENERALE – ANNEE 2013

---

## **MOTS CLEFS :**

Evaluation des pratiques professionnelles, Référentiels de Bon Usage, Molécules onéreuses, Chimiothérapie, Cancer bronchique non à petites cellules

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---