



**HAL**  
open science

# Le cancer du poumon : physiopathologie, traitements et accompagnement des patients à l'officine

Coralie Gaiffe

► **To cite this version:**

Coralie Gaiffe. Le cancer du poumon : physiopathologie, traitements et accompagnement des patients à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297576

**HAL Id: hal-03297576**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297576v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance 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  
2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 septembre 2018,

sur un sujet dédié à :

**LE CANCER DU POUMON : PHYSIOPATHOLOGIE,  
TRAITEMENTS ET ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS A  
L'OFFICINE.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Coralie GAIFFE

née le 15 mai 1992 à LUXEUIL-LES-BAINS (70)

**Membres du Jury**

Président : **M. Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités en Biologie cellulaire oncologique –  
Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine

Juges : - **Mme Caroline PERRIN-SARRADO**, Maître des conférences en Pharmacologie,  
Université de Lorraine  
- **Mme Pauline GILSON**, Assistante hospitalo-universitaire en Biologie des Tumeurs, Institut  
de Cancérologie de Lorraine  
- **M. Pierre GUEUTAL**, Pharmacien d'officine, Thaon-les-Vosges

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

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

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

## **ENSEIGNANTS (suite)**

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

## **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

## **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## Remerciements

**A ma directrice de thèse Madame Caroline PERRIN-SARRADO**, je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir encadré sur ce travail. Merci pour votre investissement et votre soutien. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Ce travail est la preuve de toute ma reconnaissance.

**A ma co-directrice de thèse Madame Pauline GILSON**, je vous remercie pour votre implication et pour le temps que vous avez consacré à la correction et à l'encadrement de mon travail. Merci pour vos conseils, votre aide m'a été précieuse.

**A mon président du jury Monsieur Jean-Louis MERLIN**, vous me faites l'honneur de présider et de juger mon travail. Merci également pour vos enseignements de grande qualité tout au long de mes études qui ont suscité en moi l'envie de travailler sur le thème de la cancérologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

**A Monsieur Alexandre HARLE**, je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à l'encadrement de ma thèse avant votre départ. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements.

**A Monsieur Pierre GUEUTAL**, je vous remercie très sincèrement de m'avoir accueilli en stage de 6<sup>ème</sup> année et de m'avoir formée à ce beau métier de pharmacien d'officine. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'espère que vous apprécierez mon travail. Soyez assuré de toute ma considération.

**A mon Petit Loup**, pour toutes ces belles années que l'on a déjà passé ensemble, et ce n'est que le début. Merci de m'avoir encouragée tout au long de mes études et de m'avoir supportée avant chaque examen et pendant l'écriture de ma thèse. Merci pour ta patience, ton humour et ton amour. Tu sais combien je t'aime. J'ai hâte que nos projets se réalisent.

**A mon Papa**, pour ton énorme soutien pendant mes études et d'avoir toujours cru en moi. C'est en grande partie grâce à toi si je suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui et j'espère te rendre fière. Merci pour tout.

**A ma Paulette**, pour avoir su me rassurer dans les moments de doutes pendant mes études, pour toutes ces heures passées au téléphone, pour notre année de coloc', pour tous ces souvenirs gravés dans ma mémoire depuis toute petite, pour tous nos délires.

**A Méline**, je suis si fière d'être ta Tata et ta Marraine, sache que je serai toujours là pour toi.

**A Mémère et Pépère**, merci d'avoir suivi avec autant d'intérêt mes années d'études. Merci pour votre gentillesse et votre générosité. J'ai de la chance de vous avoir à mes côtés.

**A mes oncles et tantes, cousins et cousines, à Nico ainsi qu'à toute ma belle-famille**, vous qui êtes venus m'accompagner en ce jour si important pour moi et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer. Merci pour votre soutien, je tiens fort à vous. J'ai une pensée émue pour mon oncle Yves, emporté trop vite par cette fichue maladie.

**A mes amis Thomas, Mylène, Charline (et Tristan) et Lucie**, pour avoir partagé ces années études avec vous, pour toutes nos soirées, nos vacances et nos week-ends, pour nos nombreux fous rires et tous les souvenirs qui vont avec. J'espère que cela continuera encore longtemps, malgré la distance.

**A mon amie Lucie**, pour tous les bons moments passés ensemble depuis la quatrième année, pour notre covoiturage, tous nos potins, nos soirées vosgiennes, le stage hospitalier... Tu es une véritable amie. Je vous souhaite tout le bonheur du monde avec Anthony et votre petit garçon.

**A mes amies d'enfance Marion, Marjorie et Anaïs**, même la distance et la vie active font de nos moments partagés des instants rares, c'est toujours un grand plaisir de vous retrouver. Les souvenirs de notre enfance sont innombrables, je ne les oublierai jamais.

**A toute l'équipe de la Pharmacie du Mortier**, merci à Guileine pour la confiance que vous m'accordez et merci à tous mes collègues pour votre gentillesse et votre bonne humeur. Travailler dans cette officine est un réel plaisir.

**A toute l'équipe de la Pharmacie Gueutal**, merci pour votre accueil si chaleureux pendant mon stage, pour votre disponibilité et votre sympathie, j'ai énormément appris grâce à vous.

**A Gloubi et Boulga**, pour leur soutien à leur manière pendant les révisions, pour tous leurs câlins et leurs ronrons.

**A tous ceux qui comptent pour moi.**

# Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	4
TABLE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES UTILISES.....	6
INTRODUCTION.....	8
<b>1. <u>CANCEROGENESE ET CANCERS BRONCHOPULMONAIRES</u>.....</b>	<b>11</b>
1.1 CANCEROGENESE.....	9
1.1.1 MECANISME BIOLOGIQUE DU CANCER.....	9
1.1.2 MECANISME GENETIQUE DU CANCER.....	12
1.1.3 ROLE DU MICROENVIRONNEMENT DANS LA CANCEROGENESE.....	12
1.1.3.1 <i>Angiogenèse</i> .....	13
1.1.3.2 <i>Microenvironnement immunitaire</i> .....	14
1.1.3.3 <i>Processus métastatique</i> .....	15
1.2 CANCERS BRONCHOPULMONAIRES.....	18
1.2.1 EPIDEMIOLOGIE.....	18
1.2.1.1 <i>Incidence et mortalité dans le monde</i> .....	18
1.2.1.2 <i>Incidence et mortalité en France</i> .....	18
1.2.1.3 <i>Evolutions épidémiologiques du cancer du poumon</i> .....	21
1.2.2 FACTEURS DE RISQUES.....	23
1.2.2.1 <i>Tabagisme</i> .....	23
1.2.2.2 <i>Exposition professionnelle</i> .....	24
1.2.2.3 <i>Autres facteurs de risque</i> .....	25
1.2.3 DEPISTAGE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE.....	25
1.2.4 PREVENTION.....	26
1.2.5 ANATOMOPATHOLOGIE.....	27
1.2.5.1 <i>Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)</i> .....	28
1.2.5.2 <i>Cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)</i> .....	29
1.2.6 ALTERATIONS GENETIQUES.....	29
1.2.7 MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	32
1.2.7.1 <i>Symptômes liés à la tumeur pulmonaire</i> .....	32
1.2.7.2 <i>Symptômes liés à l'extension loco-régionale</i> .....	32
1.2.7.3 <i>Symptômes liés à l'extension métastatique</i> .....	33
1.2.7.4 <i>Symptômes liés aux syndromes paranéoplasiques</i> .....	33
1.2.8 DIAGNOSTIC.....	34
1.2.8.1 <i>Imagerie</i> .....	34
1.2.8.2 <i>Examen anatomopathologique</i> .....	35
1.2.8.3 <i>Bilan pré-thérapeutique</i> .....	35
1.2.8.4 <i>Diagnostic moléculaire</i> .....	37
1.2.9 STRATIFICATION D'UN CANCER BRONCHIQUE.....	37
1.2.10 PRONOSTIC.....	39

<b><u>2. TRAITEMENTS DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES</u></b> .....	<b>43</b>
2.1 CHIRURGIE .....	41
2.2 RADIOTHERAPIE .....	42
2.3 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX .....	44
2.3.1 CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE .....	44
2.3.1.1 Antimétabolites .....	46
2.3.1.2 Inhibiteurs des topoisomérases.....	46
2.3.1.3 Alcaloïdes de la pervenche.....	47
2.3.1.4 Taxanes.....	47
2.3.1.5 Agents alkylants .....	47
2.3.2 IMMUNOTHERAPIE.....	48
2.3.3 THERAPIES CIBLEES.....	49
2.3.3.1 EGFR.....	50
2.3.3.2 EML4-ALK.....	51
2.3.3.3 VEGF.....	51
2.4 STRATEGIE THERAPEUTIQUE SELON LE TYPE ET LE STADE DU CANCER .....	53
2.4.1 CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	53
2.4.1.1 Stades localisés I et II.....	53
2.4.1.2 Stade localement avancé III .....	53
2.4.1.3 Stades métastatiques IV .....	54
2.4.2 CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES .....	55
2.4.3 MOLECULES DISPONIBLES EN OFFICINE .....	56
<b><u>3. ACCOMPAGNER LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER PULMONAIRE A L'OFFICINE</u></b> .....	<b>59</b>
3.1 MODALITES DE DISPENSATION DES ANTICANCEREUX ORAUX DISPONIBLES EN VILLE.....	57
3.2 EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ET LEUR PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE ..	61
3.2.1 CHIRURGIE .....	61
3.2.2 RADIOTHERAPIE.....	62
3.2.3 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	64
3.2.3.1 Chimiothérapie.....	65
3.2.3.2 Immunothérapie.....	79
3.2.3.3 Thérapies ciblées .....	79
3.3 SURVEILLER LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	85
3.3.1 CHIMIOTHERAPIES.....	86
3.3.1.1 Sels de platine.....	86
3.3.1.2 Antimétabolites .....	87
3.3.2 IMMUNOTHERAPIES.....	87
3.3.3 THERAPIES CIBLEES.....	87
3.3.3.1 ITK ciblant l'EGFR.....	88
3.3.3.2 ITK ciblant ALK.....	88
3.3.3.3 ITK ciblant le VEGFR.....	88

<i>CONCLUSION</i> .....	90
<i>Annexe I</i> .....	95
<i>Annexe II</i> .....	96
<i>Annexe III</i> .....	97
<i>Annexe IV</i> .....	98
<i>Annexe V</i> .....	99
<i>Annexe VI</i> .....	100
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	98

## **Table des illustrations**

Figure 1 : L'initiation et la promotion à l'origine de la cancérogenèse. ....	10
Figure 2 : La prolifération cellulaire selon le mécanisme biologique du cancer.....	11
Figure 3 : L'angiogenèse tumorale.....	14
Figure 4 : Les cellules du microenvironnement et le processus métastatique.....	16
Figure 5 : Les étapes-clés de la cancérogenèse. ....	17
Figure 6 : Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire selon l'âge, en France, en 2012.....	21
Figure 7 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 .....	22
Figure 8 : Distribution des mutations de l'EGFR .....	31
Figure 9 : Mécanismes d'action des principaux traitements du cancer du poumon.....	52
Figure 10 : Prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules. ....	55
Figure 11 : Prise en charge du cancer bronchique à petites cellules.....	56

## Table des tableaux

<u>Tableau I</u> : Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisation en 2012 chez l'homme .....	22
<u>Tableau II</u> : Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisation en 2012 chez la femme .....	22
<u>Tableau III</u> : RCRI : Facteurs de risque de complications cardiaques majeures.....	39
<u>Tableau IV</u> : Classification TNM.....	40
<u>Tableau V</u> : Stratification d'un cancer du poumon d'après la classification TNM.....	41
<u>Tableau VI</u> : Fréquence et taux de survie à 5 ans selon le stade du cancer broncho-pulmonaire.....	42
<u>Tableau VII</u> : Indications de la chirurgie des cancers bronchiques non métastatiques selon la classification TNM.....	43
<u>Tableau VIII</u> : Modalités de dispensation des médicaments cytotoxiques utilisés dans la prise en charge du cancer pulmonaire disponibles à l'officine.....	60
<u>Tableau IX</u> : Modalités de dispensation des thérapies ciblées ciblant l' <i>EGFR</i> utilisés dans la prise en charge du cancer pulmonaire disponibles à l'officine.....	61
<u>Tableau X</u> : Modalités de dispensation des thérapies ciblées ciblant l' <i>ALK</i> utilisés dans la prise en charge du cancer pulmonaire disponibles à l'officine.....	62
<u>Tableau XI</u> : Prise en charge des effets indésirables des traitements du cancer du poumon .....	85
<u>Tableau XII</u> : Interactions médicamenteuses et conduite à tenir.....	91

## **Liste des abréviations et acronymes utilisés**

### **- A -**

ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
AIT : Accident Ischémique Transitoire  
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase  
AMN : Autorisation de Mise sur le Marché  
ASE : Agent Stimulant l'Erythroïèse  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Antagoniste de la Vitamine K

### **- B -**

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

### **- C -**

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules  
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules  
CH : Centésimale Hahnemannienne  
CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire  
CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4  
CYP 2D6 : Cytochrome 2D6  
CYP P450 : Cytochrome P450

### **- E -**

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor  
EMLA-4: Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4

### **- G -**

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factors

### **- H -**

HAS : Haute Autorité de Santé  
HER: Human EGF Receptor Related  
HIF: Hypoxia Inducible Factor

### **- I -**

IASLC: International Association For The Study Of Lung Cancer  
IARC: International Agency for Research on Cancer

IDM : Infarctus Du Myocarde  
INR: International Normalized Ratio  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
IPP: Inhibiteurs de la Pompe à Protons  
ITK: Inhibiteur de l'activité Tyrosine Kinase

**- M -**

MAP Kinases: Mitogen Activated Protein Kinases  
MEC : Matrice Extra-Cellulaire

**- N -**

NLST : National Lung Screening Trial

**- O -**

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

**- P -**

PD-1: Programmed Death-1  
PD-L1: Programmed Death- Ligand1  
PS: Performance Score

**- R -**

RCRI: Revised Cardiac Risk Index

**- T -**

TEP-TDM: Tomographie par Emission de Positons  
TDM: Tomodensitométrie  
TGF- $\alpha/\beta$ : Transforming Growth Factor  $\alpha/\beta$   
TK: Tyrosine Kinase  
TMN: Tumor Nodes Metastatis  
TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor

**- U -**

UV: Ultra-Violets

**- V -**

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor  
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor  
Voie IV: Voie Intra-Veineuse

## Introduction

En France, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent après celui de la prostate chez les hommes et après le cancer du sein et le cancer colorectal chez les femmes. Cependant, il est la première cause de mortalité par cancer. Le cancer du poumon restant longtemps asymptomatique, environ trois quart des nouveaux cas sont diagnostiqués à un stade avancé, compromettant alors l'efficacité des traitements.

L'intérêt de ce travail pour un pharmacien d'officine est d'acquérir des connaissances plus approfondies sur cette pathologie de mauvais pronostic et en augmentation. C'est également de percevoir la prise en charge des patients par l'équipe médicale, du diagnostic au traitement, afin d'assurer à l'officine un relais avec les patients, et de développer son savoir sur les traitements du cancer du poumon et leurs effets indésirables. En effet, le pharmacien occupe une place essentielle dans la prise en charge des patients cancéreux. Au comptoir ou dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien sur l'éducation thérapeutique et les bilans de médication, le pharmacien d'officine est amené de plus en plus souvent à s'entretenir avec les patients concernant leur pathologie. Dans le contexte d'un cancer broncho-pulmonaire, il doit être en mesure de répondre à leurs interrogations, notamment sur les examens qu'ils doivent effectuer, sur leurs traitements ou encore sur les manifestations indésirables qu'ils peuvent ressentir. Le rôle d'un pharmacien d'officine est également de repérer ou de prévenir l'apparition d'effets indésirables et de détecter des interactions médicamenteuses ; nous verrons que ces aspects du métier sont d'autant plus importants lors de la prise en charge d'un patient atteint de cancer.

Nous expliquerons donc par quels mécanismes se forme un cancer puis la physiopathologie du cancer du poumon, ses principaux facteurs de risque, ses manifestations cliniques, les moyens de prévention mis en œuvre et les mesures diagnostiques. Nous étudierons ensuite quelles sont les différentes thérapies utilisées pour traiter les cancers broncho-pulmonaires et la stratégie thérapeutique adoptée selon le type et le stade du cancer. Enfin, nous nous intéresserons à l'accompagnement des patients à l'officine en abordant les modalités de dispensation des médicaments oraux disponibles en pharmacie de ville, les effets indésirables des traitements, leur prise en charge à l'officine et enfin la surveillance des interactions médicamenteuses.

# 1. Cancérogenèse et cancers bronchopulmonaires

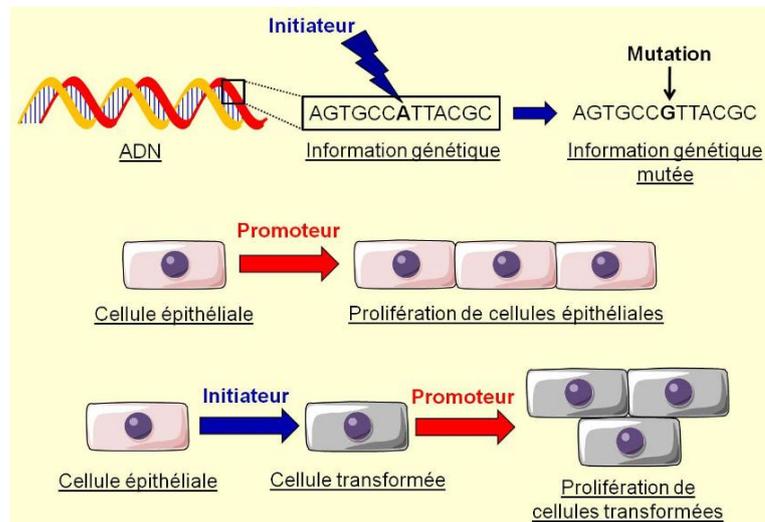
## 1.1 Cancérogenèse

La cancérogenèse est un ensemble d'évènements qui transforment une cellule saine en cellule cancéreuse, conduisant à une prolifération incontrôlée de cellules. C'est un processus long et multifactoriel qui associe trois phénomènes aboutissant au stade de cancer. En effet, on observe tout d'abord une modification de la biologie moléculaire de la cellule par une accumulation de mutations au sein de son ADN. Ensuite, une modification génétique de la cellule affecte des gènes qui, une fois altérés, sont impliqués dans l'échappement de la cellule aux mécanismes de régulation et dans sa prolifération anormale. Enfin, une modification du microenvironnement de la cellule permet à la cellule cancéreuse de prendre le contrôle de son environnement afin de s'alimenter en oxygène et nutriments et de développer la tumeur.

### 1.1.1 Mécanisme biologique du cancer

Sur le plan moléculaire, un cancer se développe en trois étapes. La première étape est l'initiation où une seule cellule est à l'origine d'un cancer et peut provenir de n'importe quel tissu de l'organisme. Cette cellule saine est exposée à des agents carcinogènes (tabac, alcool, rayons UV, substances chimiques), ce qui engendre une altération définitive de son ADN. Les altérations moléculaires de l'ADN sont principalement des mutations, des délétions, des amplifications ou des translocations. Cette modification du matériel génétique concerne uniquement le génome de cette cellule et n'est pas suffisante pour se transformer en cellule cancéreuse et ne donne lieu à aucune modification phénotypique (1).

La seconde étape, la promotion, est liée à une exposition prolongée de la cellule à des agents promoteurs tels que des facteurs de croissance, des agents toxiques, des hormones. Ils n'induisent pas de lésion de l'ADN mais favorisent l'expression de la mutation initiatrice et la multiplication cellulaire. Au cours des divisions, un nombre important de cellules meurent car le processus d'apoptose permet l'élimination des cellules anormales. Cependant, du fait d'une prolifération cellulaire très importante et grâce à l'accumulation des modifications génétiques, certaines cellules, dites initiées, acquièrent une indépendance et prolifèrent en échappant aux mécanismes de contrôle de l'organisme [Figure 1] (1,2).

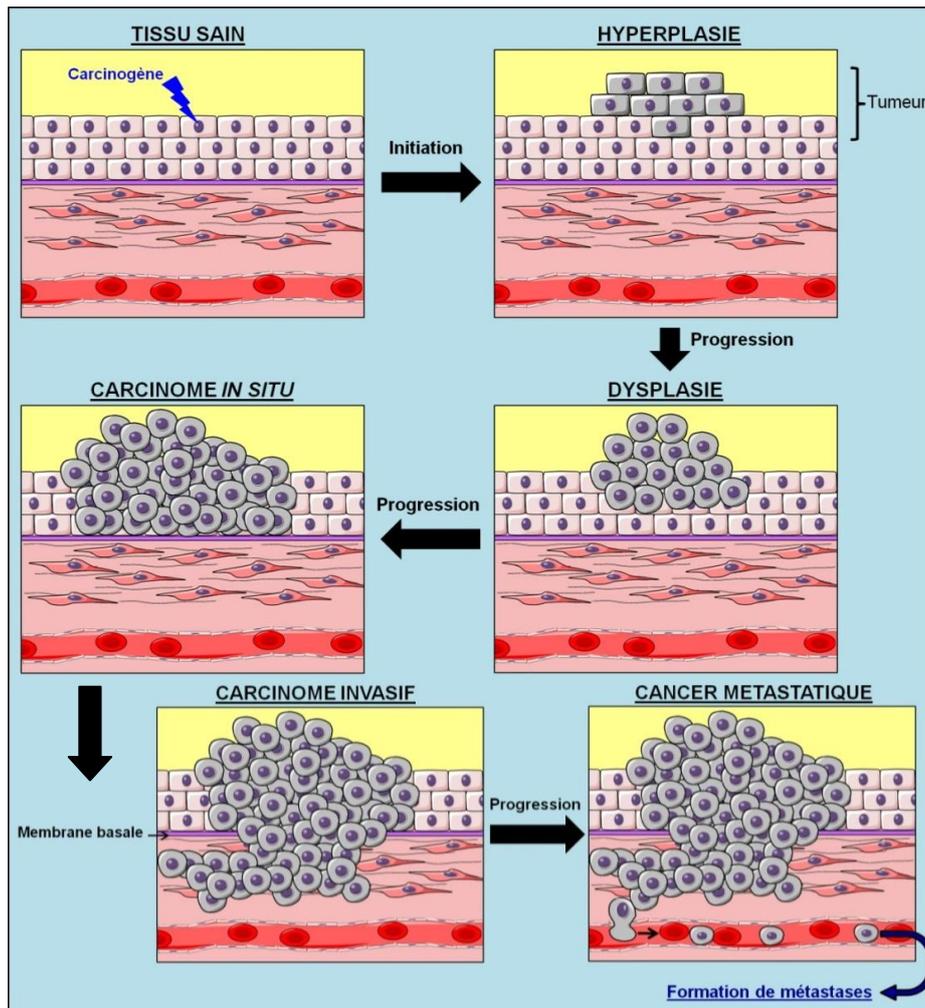


Un agent initiateur modifie l'information génétique pour convertir une cellule saine en cellule transformée. Un agent promoteur stimule la prolifération des cellules déjà initiées dans la cancérogenèse.

**Figure 1** : L'initiation et la promotion à l'origine de la cancérogenèse.  
(d'après Grégory Ségala (3))

La dernière étape est la progression, où la prolifération des cellules tumorales initiées se poursuit en étant favorisée par une perte du contrôle du cycle cellulaire. On obtient alors un clone tumoral, conséquence d'une accumulation d'anomalies génétiques indépendantes entre elles. Enfin, lors des divisions successives, la cellule perd la faculté de réparation de l'ADN et acquiert une résistance à l'apoptose, induisant une instabilité génomique. La croissance cellulaire devient autonome et aboutit à la lésion précancéreuse (2,4).

La prolifération cellulaire s'établit en parallèle de ces trois étapes et le processus tumoral débute alors par une multiplication anormale de cellules normales (hyperplasie) suite à l'initiation par un agent carcinogène. Lors de la phase de progression, on observe une prolifération des cellules cancéreuses au sein du tissu (dysplasie), aboutissant ensuite au cancer *in situ* strictement intra-épithélial, qui peut être traité de façon locale. La poursuite de la prolifération tumorale amène au phénomène d'invasion, qui implique de nouveaux mécanismes cellulaires comme l'angiogénèse, la perte des capacités d'adhésion, la migration cellulaire. Il en émane une tumeur infiltrante, avec d'abord un envahissement local de l'organe concerné, puis les cellules cancéreuses peuvent se disséminer dans tout l'organisme par la voie lymphatique ou la voie hématogène pour donner les métastases [Figure 2] (5).



Le processus tumoral, sous l'influence d'un agent carcinogène, débute par la phase d'initiation qui favorise la prolifération anormale des cellules normales (=hyperplasie), la phase de progression permet un développement de cellules cancéreuses au sein du tissu originel (=dysplasie), puis la phase de progression aboutit à la multiplication intra-épithéliale (=carcinome in situ). Si ces lésions pré-cancéreuses ne sont pas prises en charge à temps, la progression continue et la tumeur franchit la membrane basale et envahit les autres structures organiques (=carcinome invasif) pour enfin se disséminer dans l'organisme (=cancer métastatique).

**Figure 2** : La prolifération cellulaire selon le mécanisme biologique du cancer.  
(d'après Grégory Ségala (3))

On estime qu'il faut entre trois et sept mutations d'ADN indépendantes pour transformer une cellule saine en cellule cancéreuse, ce qui explique que ce processus soit long et que la prévalence des cancers augmente avec l'âge (5).

### 1.1.2 Mécanisme génétique du cancer

Les mutations responsables des cancers sont la plupart du temps acquises, c'est-à-dire induites par des facteurs environnementaux et présentes uniquement dans le génome des cellules tumorales. Cependant, les mutations sont quelquefois constitutionnelles et présentes dans toutes les cellules de l'organisme. Elles sont, dans ce cas, responsables des cancers familiaux (5% des cas).

Au niveau génétique, les mutations entraînent une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et une activation des oncogènes. Les gènes suppresseurs de tumeur inhibent normalement la croissance cellulaire et assurent la stabilité du génome. Pendant l'oncogenèse, leur mutation engendre leur inactivation et la cellule maligne se divise de façon anarchique et transmet du matériel génétique altéré, favorisant une perte du contrôle du cycle cellulaire et une progression tumorale. Les oncogènes, quant à eux, sont des gènes qui participent à la stimulation des facteurs de croissance, qui favorisent la prolifération cellulaire et qui sont impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire. Ils sont anormalement activés en cas de cancer (2,4).

Au total, plus de 200 gènes altérés à différents degrés, jouant un rôle important dans la croissance tumorale, ont été caractérisés dans plusieurs types de cancer. L'analyse moléculaire d'une tumeur est donc importante pour la mise en place de thérapies ciblées spécifiques aux mutations des gènes exprimées (4).

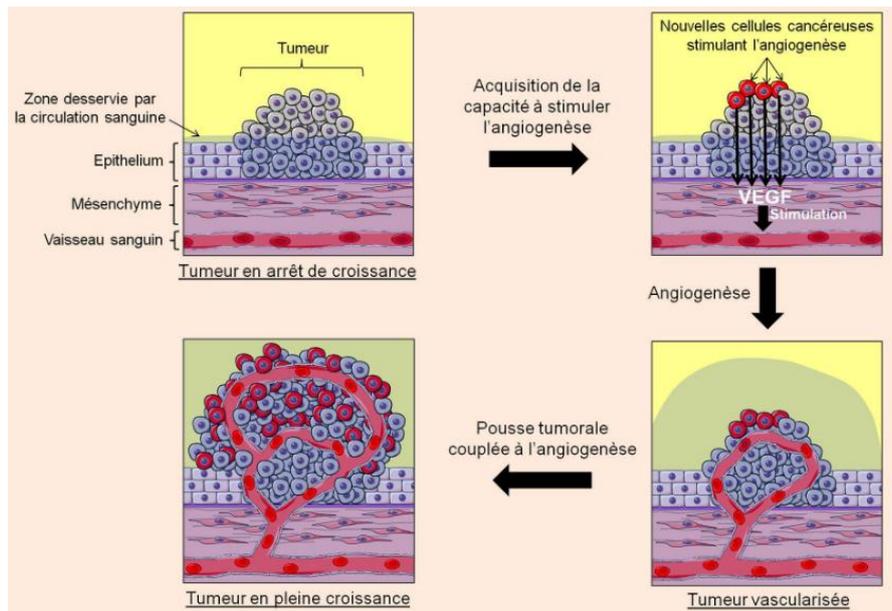
### 1.1.3 Rôle du microenvironnement dans la cancérogénèse

Le microenvironnement normal est dynamique et complexe. Il permet, d'une part, le maintien de l'architecture et de l'organisation fonctionnelle des tissus et des organes. D'autre part, son rôle est d'assurer la communication entre les cellules, de façon directe par des complexes jonctionnels ou par sécrétion de facteurs solubles dans le milieu extracellulaire (hormones, facteurs de croissances, cytokines...) qui agissent à distance sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules cibles. Ces facteurs solubles jouent un rôle primordial sur le microenvironnement puisqu'ils peuvent contrôler le cycle cellulaire, participer au recrutement des cellules du système immunitaire, modifier la morphologie d'une cellule ou encore réguler l'angiogénèse. Ce stroma comprend principalement des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules immunes, qui sont maintenues dans la matrice extracellulaire (MEC). Ainsi, une cellule s'ancre, migre ou se déplace à une localisation particulière en interagissant avec les composants de la MEC.

Le stroma tumoral diffère du microenvironnement normal par la modification de la composition biochimique de la MEC et par le fait que les cellules du stroma sont contrôlées par les cellules tumorales pour répondre à leurs propres besoins. De cette façon, les cellules tumorales peuvent induire une inflammation, échapper au système immunitaire, produire de nouveaux vaisseaux sanguins pour s'alimenter, perdre leurs capacités d'adhésion pour avoir un potentiel invasif et se disséminer dans l'organisme (6).

### Angiogenèse

Pour répondre aux besoins en oxygène et autres nutriments de la tumeur, le réseau vasculaire déjà en place doit se développer. Ce processus d'angiogenèse implique une prolifération des cellules endothéliales, une migration et une maturation des néovaisseaux dans le microenvironnement tumoral [Figure 3]. Les cellules endothéliales sont commandées par des facteurs proangiogéniques issus de la tumeur ou de son microenvironnement (7,8). De plus, le développement tumoral induit au cœur de la tumeur une zone où la vascularisation est faible, provoquant une hypoxie des cellules. L'état hypoxique entraîne alors l'activation de voies de signalisation pour l'adaptation de la cellule par l'intermédiaire des protéines de la famille HIF (Hypoxia Inducible Factor). Un des gènes cibles des protéines HIF est le gène codant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (9,10). C'est un promoteur de l'angiogenèse, tant en conditions physiologiques (lors du développement embryonnaire, de la cicatrisation, ou après une ischémie d'un organe), qu'en conditions pathologiques. Il permet dans ce cas d'augmenter le débit sanguin vers les tissus tumoraux en hypoxie (6,11). Son rôle dans la vascularisation tumorale est ciblé par plusieurs thérapies anti-VEGF (Cf 2.3.3.3).



*Pour répondre à ses besoins nutritifs et continuer à se développer, la tumeur doit se vasculariser.  
Pour cela, elle stimule le facteur de croissance VEGF, impliqué dans l'angiogenèse.*

**Figure 3 : L'angiogenèse tumorale**  
(d'après Grégory Ségala (3))

Enfin, les péricytes, des cellules contractiles présentes physiologiquement dans l'endothélium des capillaires permettent de renforcer la structure vasculaire et de réguler le flux sanguin. Dans le processus tumoral, on observe une couverture anormale des vaisseaux tumoraux par les péricytes, afin d'améliorer la stabilité vasculaire et la perfusion sanguine pour favoriser la croissance tumorale (12).

### Microenvironnement immunitaire

Le système immunitaire est un élément fondamental du microenvironnement normal ou tumoral. Parallèlement à la croissance de la tumeur, on observe des modifications immunologiques au niveau des cellules tumorales et du microenvironnement, permettant aux cellules cancéreuses d'échapper à leur élimination. Les mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance sont de trois types. Premièrement, on observe des modifications au niveau des acteurs de l'immunité, notamment l'induction d'une tolérance immune via les lymphocytes T. En effet, les cellules tumorales expriment à leur surface la protéine PD-L1 (*Programmed cell Death-Ligand 1*) qui se lie sur les récepteurs PD-1 (*Programmed cell Death-1*) présents à la surface des lymphocytes T, conduisant à leur inactivation. De plus, la protéine CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*), présente à la surface des lymphocytes

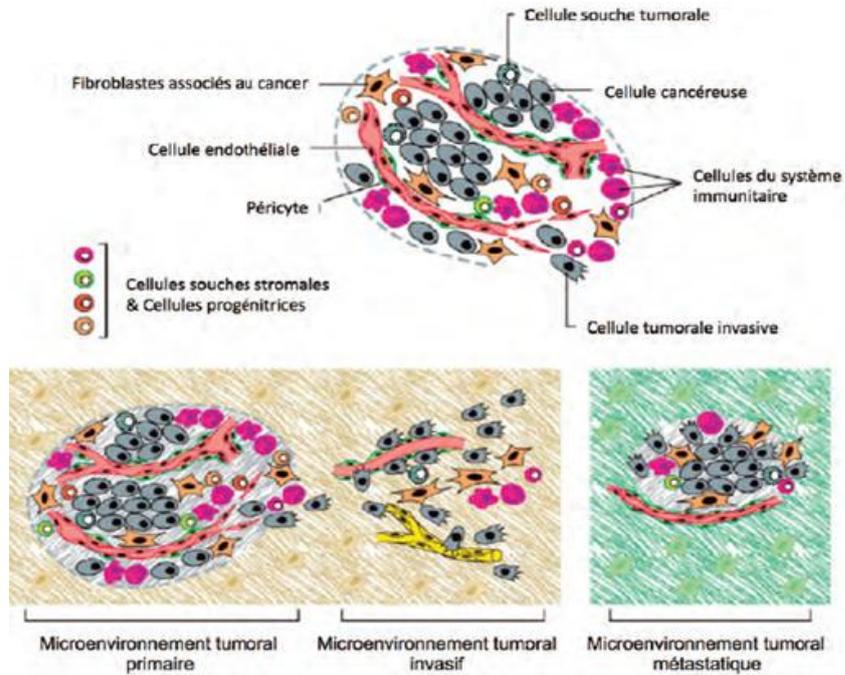
T cytotoxiques (CD8+) et des lymphocytes régulateurs (Treg), va être activée par la cellule tumorale. Elle induit physiologiquement, un signal d'inhibition de l'activité des lymphocytes T lorsqu'ils se fixent aux récepteurs membranaires des cellules présentatrices d'antigène ou des cellules dendritiques, afin d'éviter des réactions auto-immunes. Son activation par la cellule cancéreuse entraîne une inactivation lymphocytaire. On recense également des modifications des cellules tumorales, comme des anomalies de membrane des antigènes, des modifications de l'expression des ligands des récepteurs de mort de la famille des TNFR (Tumour Necrosis Factor Receptor) ou des modifications des ligands inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Enfin, des modifications des molécules ou protéines du microenvironnement ont lieu (chimiokines participant au recrutement des leucocytes circulants vers les sites inflammatoires favorisant l'invasion tumorale, le *Transforming Growth Factor  $\beta$*  ayant un rôle dans la régulation des réponses immunitaires et l'implication du VEGF pour la néo-angiogénèse principalement) (6).

### Processus métastatique

L'étape initiale de la dissémination métastatique est l'invasion de la MEC par les cellules tumorales. Pour cela, les cellules perdent leurs contacts intercellulaires, dégradent les protéines de la lame basale en sécrétant des protéases et se séparent de la tumeur primaire. La rupture des complexes d'adhésion est régulée par des facteurs de croissance sécrétés par les cellules cancéreuses et les molécules de la MEC, leur permettant d'accéder à la mobilité. La MEC ne sera plus utilisée comme « base pour adhérer » mais comme « rail pour se déplacer » (6). De cette façon, l'invasion de la MEC met les cellules cancéreuses en rapport direct avec les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, et elles y pénétreront par le phénomène d'intravasation. Après avoir circulé dans le flux sanguin ou le flux lymphatique, les cellules malignes vont se loger dans les microvaisseaux d'un tissu, à distance du lieu originel. Elles peuvent alors envahir le parenchyme d'un nouveau tissu par extravasation pour former des micrométastases [Figure 4]. La plupart de ces dernières évolueront pour former des métastases (6,13).

La distribution organique des métastases dépend du type de cancer et de la localisation de la tumeur primitive. En fonction de leur position anatomique, la voie sanguine et/ou lymphatique empruntée par les cellules impose à 50 à 60 % l'emplacement des tumeurs secondaires (4). Cependant, il a été observé que le microenvironnement métastatique sécrète lui aussi des facteurs solubles et des éléments de la MEC, participant au recrutement, à l'adhésion et à la prolifération des cellules tumorales. Cela laisse penser

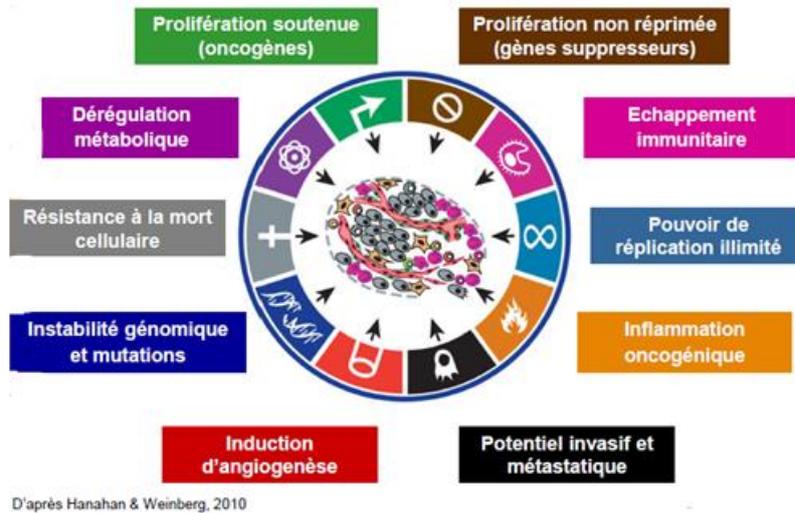
que des « niches pré-métastatiques » existent et privilégient l'ancrage des cellules cancéreuses en transit dans des tissus cibles bien localisés, selon leur origine (6). C'est l'objet de plusieurs études actuellement.



*Les cellules présentes dans le microenvironnement de la tumeur lui permettent d'acquérir la mobilité afin d'envahir la matrice extracellulaire du tissu puis d'atteindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques, afin de se propager dans l'organisme et former des métastases.*

**Figure 4** : Les cellules du microenvironnement et le processus métastatique (6)  
(adapté de Hanahan & Weinberg, 2011 (10))

La cancérogenèse s'établit donc en assurant conjointement le développement de la cellule cancéreuse et la modification de son microenvironnement. Ces deux phénomènes sont strictement complémentaires. La cellule initiale va subir de nombreuses modifications biologiques, génétiques et environnementales avant d'arriver au stade ultime de la métastase. Le processus de la cancérisation est donc long et multifactoriel [Figure 5].



*La cancérogenèse associe des modifications biologiques, génétiques et environnementales pour former une tumeur primitive puis se propager dans l'organisme.*

**Figure 5** : Les étapes-clés de la cancérogenèse.

(adapté de Hanahan & Weinberg, 2010 (10))

## 1.2 Cancers bronchopulmonaires

### 1.2.1 Epidémiologie

#### Incidence et mortalité dans le monde

Chaque année, on recense deux millions de nouveaux cas de cancer du poumon dans le monde. Cela représente 13 % de l'incidence des cancers tous types confondus (14). Le taux d'incidence mondiale en 2012 est de 51,7 pour 100 000 hommes et de 18,6 pour 100 000 femmes (15).

Avec 1,6 millions de décès par an, c'est la première cause de mortalité par cancer au niveau mondial, soit 20 % du nombre total de décès par cancer (14). Le taux de mortalité par cancer du poumon en 2012 est estimé à 37,0 pour 100 000 chez les hommes et à 12,9 pour 100 000 chez les femmes, soit un rapport homme/femme de 2,86 (15).

Au niveau européen, l'incidence du cancer du poumon se trouve en quatrième position, après le cancer du sein, de la prostate et le cancer colorectal, avec 309 600 nouveaux cas estimés dans l'Union Européenne en 2012, soit 11,8% de l'incidence de tous les nouveaux cas de cancer, dont 68% chez les hommes. Cependant, il est en première place pour la mortalité, avec 264 800 décès estimés en 2012, soit 21 % des décès par cancer. C'est la première cause de décès par cancer chez les hommes (26 %) et la deuxième après le cancer du sein chez les femmes (15%) (15).

#### Incidence et mortalité en France

Selon l'INSERM et le réseau FRANCIM via le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, en 2012, le nombre de nouveaux cas en France est porté à 39 495, soit 11 % du nombre total de nouveaux cas de cancer (14). Cette incidence est perçue à 71 % chez les hommes. C'est la deuxième cause de cancer chez les hommes avec 28 211 nouveaux cas soit 14,1% de l'incidence totale des cancers masculins, après le cancer de la prostate (56 841 cas) [Tableau 1]. Chez les femmes, le cancer du poumon représente la troisième cause de cancer avec 11 284 nouveaux cas, soit 7,3% de l'incidence totale des cancers féminins, après le cancer du sein (48 763 cas) et le cancer colorectal (18 926 cas) [Tableau 2] (14,15). L'âge moyen au diagnostic en 2012 est estimé à 65 ans (15). Le taux d'incidence maximale se situe, pour le sexe masculin, dans la classe d'âge 70-74 ans, et

pour le sexe féminin, dans celle des 75-79 ans (16). 70 à 80 % des cas sont diagnostiqués à un stade avancé, dont plus de 50 % à un stade métastatique (17). Le taux de survie à 5 ans en 2008 était de 14 % et de 9% à 10 ans (15). Ces données indiquent que le cancer du poumon est un cancer de mauvais pronostic.

En France, en 2012, le cancer pulmonaire est la première cause de décès par cancer, avec 29 949 décès, soit 20 % de la mortalité totale par cancer (14), loin devant le cancer colorectal (17 722 décès) et le cancer du sein (11 886 décès) (15). Soixante-douze pourcents de ces décès surviennent chez les hommes ; il est la première cause de décès toutes causes confondues chez les hommes de 45 à 64 ans (17), et la première cause de décès par cancer avec 21 326 décès, soit 25 % de l'ensemble des décès par cancer (15) [Tableau I]. Chez les femmes, il est la deuxième cause de décès par cancer avec 8 623 décès, soit 14% de l'ensemble des décès par cancer, derrière le cancer du sein (11 886 décès) et juste devant le cancer colorectal (8 447 décès) (15) [Tableau II]. L'âge médian au décès en 2012 était 67 ans (15). La mortalité par cancer du poumon avant 50 ans est assez faible et similaire pour les deux sexes, puis elle augmente avec l'âge, et plus rapidement chez les hommes que chez les femmes. A partir de 65 ans, le taux de mortalité chez les hommes devient, selon les classes d'âge, 2,5 à 5 fois plus important que le taux féminin (15) [Figure 6].

Les données observées pour l'incidence et la mortalité en France s'arrêtent en 2013. Cependant, en 2017, de nouvelles projections ont été publiées à partir de ces données, et l'estimation du nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en 2017 est porté à 32 260 chez les hommes et à 16 849 chez les femmes (18). De plus, l'estimation de la mortalité en 2017 s'élève à 20 815 décès chez les hommes et 10 176 décès chez les femmes (18).

**Tableau I** : Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisation en 2012 chez l'homme (15).

HOMMES	Incidence			Mortalité		
	Effectif	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Prostate*	56 841	28,4	1	8 876	10,4	3
Poumon	28 211	14,1	2	21 326	25,0	1
Côlon-rectum	23 226	11,6	3	9 275	10,9	2
Vessie	9 549	4,8	4	3 574	4,2	4
Lèvre, cavité orale, pharynx	8 033	4,0	5	2 465	2,9	7
Rein	7 781	3,9	6	2 651	3,1	6
Foie**	6 867	3,4	7	-	-	-
Pancréas**	5 963	3,0	8	-	-	-
Mélanome de la peau	5 429	2,7	9	954	1,1	9
Estomac	4 308	2,2	10	2 834	3,3	5
Œsophage	3 503	1,7	11	2 653	3,1	6
Larynx	2 821	1,4	12	783	0,9	
Système nerveux central	2 814	1,4	13	1 761	2,1	8
Testicule	2 317	1,2	14	85	0,1	11
Thyroïde	2 324	1,2	14	145	0,2	10
Hémopathies malignes***	19 400	9,7	-	-	-	-
Autres cancers	10 963	5,5	-	-	-	-
Tous cancers****	200 350	100,0	-	85 255	100,0	-

\* L'estimation 2012 pour l'incidence du cancer de la prostate repose sur l'hypothèse de stabilité de taux d'incidence entre 2009 et 2012.

\*\* Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité de ces données par rapport aux autres localisations.

\*\*\* Tous sexes confondus, l'incidence est estimée à 35 000 cas en 2012, plus de 2/3 des cas sont des hémopathies lymphoïdes [Monnereau A, 2013].

\*\*\*\* L'estimation « tous cancers » est obtenue en faisant la somme des estimations par localisation, à laquelle ont été ajoutées les estimations pour les localisations « hémopathies malignes » et pour la localisation « autres cancers ».

Source : [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013

**Tableau II** : Classement des cancers par incidence et mortalité estimées en France par localisation en 2012 chez la femme (15).

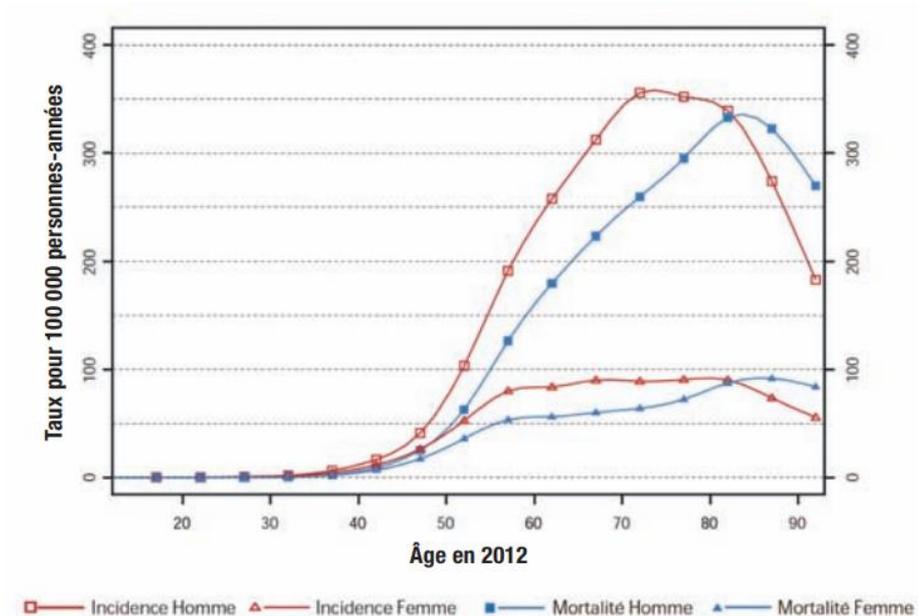
FEMMES	Incidence			Mortalité		
	Effectif	Part (%)	Rang	Effectif	Part (%)	Rang
Sein	48 763	31,5	1	11 886	18,8	1
Côlon-rectum	18 926	12,2	2	8 447	13,4	3
Poumon	11 284	7,3	3	8 623	13,7	2
Thyroïde	5 887	3,8	5	230	0,4	
Corps de l'utérus	7 275	4,7	4	2 025	3,2	5
Pancréas*	5 699	3,7	7	-	-	-
Mélanome de la peau	5 747	3,7	6	718	1,1	13
Ovaire	4 615	3,0	8	3 140	5,0	4
Rein	3 792	2,4	9	1 306	2,1	7
Lèvre, cavité orale, pharynx	3 283	2,1	10	727	1,2	12
Col de l'utérus	3 028	2,0	11	1 102	1,7	10
Vessie	2 416	1,6	12	1 198	1,9	9
Estomac	2 248	1,5	13	1 577	2,5	6
Système nerveux central	2 185	1,4	14	1 291	2,0	8
Foie*	1 856	1,2	15	-	-	-
Œsophage	1 129	0,7	16	791	1,3	11
Larynx	501	0,3	17	123	0,2	14
Hémopathies malignes**	15 600	10,1	-	-	-	-
Autres cancers	10 770	6,9	-	-	-	-
Tous cancers***	155 004	100,0		63 123	100,0	

\* Les données de mortalité des cancers du foie et du pancréas ne sont pas présentées du fait d'une moindre fiabilité de ces données par rapport aux autres localisations.

\*\* Données extraites du 2e volume. Tous sexes confondus, l'incidence est estimée à 35 000 cas en 2012, plus de 2/3 des cas sont des hémopathies lymphoïdes [Monnereau A, 2013].

\*\*\* L'estimation « tous cancers » est obtenue en faisant la somme des estimations par localisation, à laquelle ont été ajoutées les estimations pour les localisations « hémopathies malignes » et pour la localisation « autres cancers ».

Source : [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013

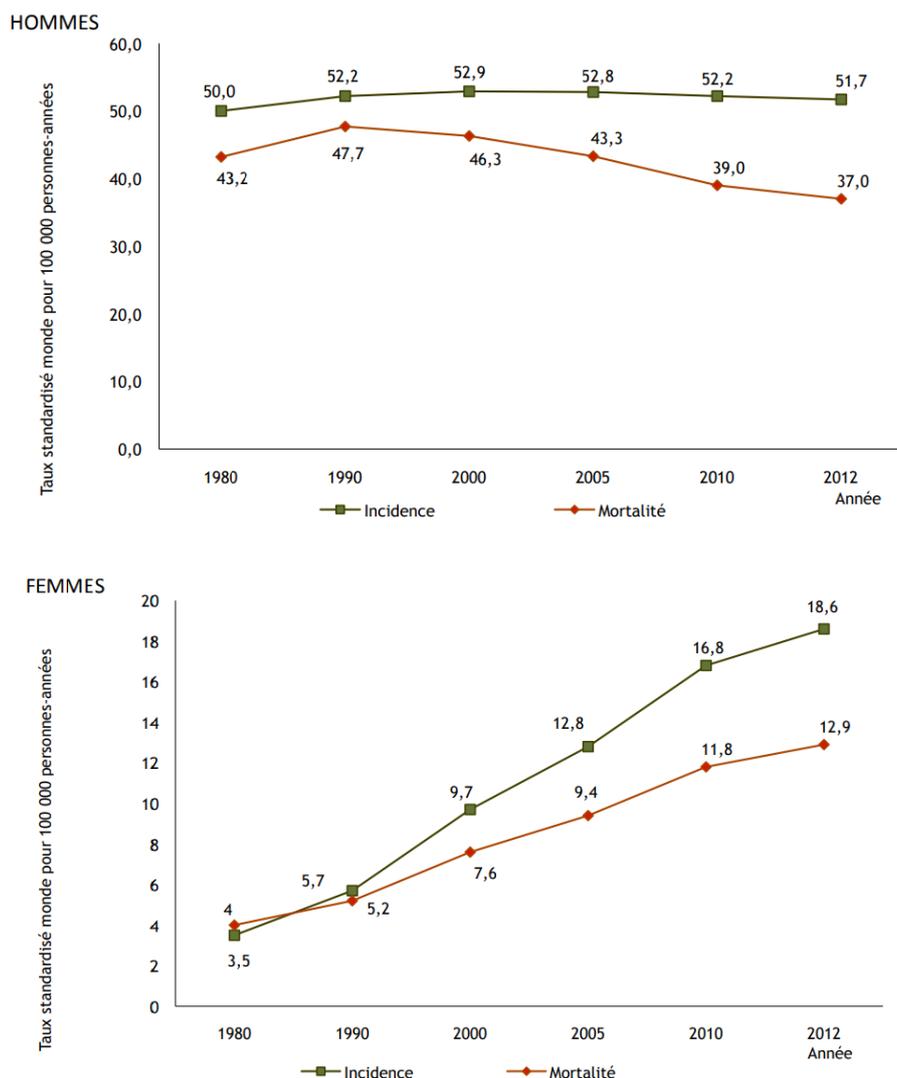


**Figure 6** : Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire selon l'âge, en France, en 2012 (14).

### Évolutions épidémiologiques du cancer du poumon

En France, l'incidence et la mortalité par cancer du poumon chez les femmes ont nettement évolué depuis les années 1980. Ceci est lié à la consommation de tabac qui diminue chez les hommes alors qu'elle est en constante augmentation chez les femmes depuis la fin des années 1960 (19). En effet, entre 1980 et 2012, le taux d'incidence chez les hommes est quasiment stable, avec un accroissement de 3 % (soit 0,1% par an ; une diminution de 0,3% par an depuis 2005 est même observée (15)), alors qu'il a augmenté de 431 % chez les femmes (soit 5,3% par an) (14,16) [Figure 7]

Entre 1980 et 2012, le taux de mortalité a diminué de 14 % chez les hommes, passant d'un taux maximal de 47,7 pour 100 000 hommes en 1990, à 37 pour 100 000 hommes en 2012 (15), tandis qu'il a augmenté de 223 % chez les femmes (14), soit une augmentation de 3,7% par an sur l'ensemble de cette période, avec une majoration de la mortalité annuelle de 4,6 % entre 2005 et 2012 (15,20) [Figure 7], Aux Etats-Unis, la mortalité par cancer du poumon chez les femmes a dépassé celle par cancer du sein depuis 1987. En France, il était au sixième rang des causes de mortalité par cancer chez les femmes en 1985 puis au troisième rang en 1995, et il se place désormais depuis 2005 au deuxième rang (19).



Source : Partenariat Francim/IICL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2016

**Figure 7** : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 (15).

Cependant, une augmentation du nombre de cancer broncho-pulmonaire chez les non-fumeurs (individus ayant fumé moins de 100 cigarettes dans leur vie) est également observée depuis plusieurs années (19). Selon les études observationnelles réalisées par le Collège des pneumologues des hôpitaux généraux en 2000 et 2010, la proportion de non-fumeurs atteints de cancer du poumon est passée de 7,2% à 10,9% en 10 ans (14). L'incidence est plus élevée chez les non-fumeurs de sexe masculin (tout comme l'incidence du cancer du poumon en général), mais la proportion de non-fumeuses parmi les femmes atteintes de cancer du poumon est plus élevée que chez les hommes (21).

## 1.2.2 Facteurs de risques

### Tabagisme

Chaque année en France, le tabac est responsable de 47 000 décès par cancer (tous types confondus), soit un quart des décès par cancers. Il est le principal facteur de risque du cancer pulmonaire, et est à l'origine de plus de 80% des cancers du poumon (22). Le risque de développer un cancer du poumon chez le fumeur par rapport à un non-fumeur est multiplié par 24 (14). Le tabagisme actif est reconnu comme principal responsable de ce type de cancer depuis les années 1950. En tout, soixante-dix substances chimiques ont été reconnues comme cancérigènes parmi les 7 000 contenues dans la fumée de cigarette dont le benzène, l'arsenic, le chrome et les goudrons (23). Il est à noter que la nicotine est addictogène mais non cancérigène.

La quantité quotidienne de tabac consommée, mais surtout l'âge de début et l'ancienneté du tabagisme, sont des paramètres importants dans le risque de développement d'un cancer bronchique (20). « L'excès de risque encouru par un fumeur est proportionnel à la dose mais est proportionnel à la puissance 4 ou 5 de la durée de l'exposition. » (16). En d'autres termes, un fumeur qui double sa consommation journalière double son excès de risque de développement d'un cancer du poumon alors qu'un fumeur qui a multiplié par deux la durée de son tabagisme, a multiplié par 20 son excès de risque. Le tabagisme est évalué en nombre de paquet-année : 1 paquet-année correspond à la consommation d'un paquet de cigarette par jour pendant un an ou encore à un demi-paquet de cigarettes par jour pendant deux ans.

Même si la cigarette manufacturée est le mode de consommation le plus répandu, les autres modes de consommation du tabac comme la chicha, le tabac à chiquer ou les joints ne sont pas moins à risque. De plus, l'utilisation de cigarettes sans filtre accroît le risque de cancer du poumon. Le cannabis faisant l'objet de nombreuses études, il n'apparaît pas comme facteur de risque spécifique, mais la fumée de cannabis fait inhaler des taux de goudron trois fois plus élevés et des taux de monoxyde de carbone cinq fois plus élevés que la fumée du tabac seul (24). Le risque de cancer du poumon chez les consommateurs réguliers par rapport aux non-consommateurs serait alors 5,7 fois plus important.

Le tabagisme passif, défini comme une exposition à la fumée de tabac dans son environnement, est quant à lui, reconnu comme cancérigène certain pour le poumon en 2004 par l'International Agency for Research on Cancer (IARC). Ses dangers sont prouvés : 1 100 décès par an en France seraient liés au tabagisme passif, dont 150 par cancer

broncho-pulmonaire, soit 6 % des décès par cancer du poumon (14). Ce risque est fonction du niveau d'exposition à la fumée (dépend de la taille de l'espace clos), et de l'intensité du tabagisme.

### Exposition professionnelle

Une exposition professionnelle à des carcinogènes est le second facteur de risque du cancer du poumon. Une exposition à des substances cancérigènes dans le cadre du travail, est responsable chaque année, de 4 à 8 % des nouveaux cas de cancer tous types confondus, dont 70 % sont localisés au niveau des poumons. En effet, une origine professionnelle est impliquée dans 10 à 20 % des cancers broncho-pulmonaires (25).

Parmi les substances mises en cause, on retrouve en première position l'amiante. Le risque de cancer broncho-pulmonaire lié à l'amiante est fonction de l'ancienneté du début de l'exposition et du niveau cumulé d'exposition. L'épidémiologie du cancer broncho-pulmonaire survenant chez des personnes exposées à l'amiante a été évaluée en 2000 à 969 nouveaux cas et 862 décès chez l'homme et 133 nouveaux cas et 108 décès chez la femme (26). De plus, l'Inserm estime « qu'environ 12 % des cancers du poumon des hommes de plus de 55 ans et environ 7 % de ceux de 35 à 55 ans peuvent être imputés à une exposition à l'amiante au cours de la vie professionnelle » (25). Le cancer broncho-pulmonaire lié à l'amiante est reconnu comme maladie professionnelle et est indemnisable par la Sécurité Sociale. En France, l'usage de l'amiante est interdit depuis 1997 et depuis 2005 en Europe. Pourtant, certains professionnels du bâtiment y sont encore exposés.

D'autres cancérigènes professionnels ont été associés à la survenue de cancer du poumon comme l'arsenic et ses composés minéraux, les rayonnements ionisants, le chrome et ses dérivés, les goudrons de houilles, les suies de combustion du charbon, la silice, le fer et l'oxyde de fer (mines), l'éther (14,25). Ces facteurs de risque doivent être systématiquement recherchés lors d'un diagnostic de cancer du poumon. Néanmoins, le lien entre la pathologie et l'exposition est souvent difficile à établir en raison du manque d'informations fiables sur le degré et la durée d'exposition à la substance, puisque les faits sont souvent très anciens, le temps de latence étant en moyenne de 20 à 40 ans. Aussi, de nombreux autres facteurs de risque génétiques ou environnementaux sont pris en compte. Il y a donc une sous-reconnaissance du cancer du poumon en maladie professionnelle. Selon l'Inserm, « seuls 15 à 30 % des cancers professionnels seraient actuellement reconnus; il s'agit pour 98 % d'entre eux de cancers imputables à l'amiante, au benzène, aux rayonnements ionisants et aux poussières de bois » (25). Une exposition combinée à une

substance cancérigène et au tabagisme multiplie le risque de cancer broncho-pulmonaire de 20 à 50 %.

### Autres facteurs de risque

Le radon est un gaz radioactif naturel, issu de la désintégration de l'uranium présent dans les sols. Il s'infiltré dans les sous-sols des maisons et des bâtiments, faute d'étanchéité, et s'accumule, pouvant atteindre des concentrations élevées et induire un risque pour la santé. C'est l'un des polluants de l'air intérieur les plus importants. Depuis 1987, il est classé comme cancérigène pulmonaire certain pour l'homme. Selon l'InVS, « entre 1 234 et 2 913 décès par cancer du poumon seraient attribuables, chaque année, à l'exposition domestique au radon en France, soit entre 5 % et 12 % des décès par cancer du poumon observés en France » (19). Des plans nationaux d'action pour la gestion du risque lié au radon ont donc été mis en place depuis 2005 par l'Autorité de Sureté Nucléaire et le ministère de la Santé (actuellement, le troisième : Plan national d'action 2016-2019), pour la réduction de l'exposition dans les bâtiments neufs, et pour l'information et la sensibilisation du public (27).

La pollution atmosphérique par les particules fines a été classée par l'IARC en 2012, comme cancérigène pour l'homme. La combustion incomplète du gazole par les moteurs diesel en est responsable à 50 % (28).

Des antécédents personnels d'affections pulmonaires augmentent également le risque de développer un cancer du poumon. Effectivement, la bronchopathie chronique obstructive multiplie par 2,23 chez l'homme et par 3,97 chez la femme le risque d'atteinte de cancer broncho-pulmonaire (29).

Enfin, la prise de compléments alimentaires à base de  $\beta$ -carotène à forte dose ( $\geq 20$  mg/j), accroît l'incidence du cancer du poumon chez les fumeurs et les personnes exposées à l'amiante (30). Ils sont donc déconseillés chez ces deux catégories de personnes, et la prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires comprenant des  $\beta$ -carotènes (protecteurs oculaires, préparateurs solaires) est de façon générale déconseillée (31).

### 1.2.3 Dépistage du cancer broncho-pulmonaire

La recherche d'une technique de dépistage efficace pour le cancer du poumon suscite beaucoup d'intérêt depuis plusieurs années car c'est une pathologie peu symptomatique dont l'incidence et la mortalité sont élevées et une prise en charge à un

stade précoce améliore la survie des patients. En effet, pour plus de la moitié des patients, le diagnostic est donné au stade métastatique alors qu'un diagnostic à un stade précoce permet d'avoir recours à une résection chirurgicale (lorsqu'elle est possible), et accorde au patient une survie spécifique à 5 ans supérieure à 85% (32). Ces critères font du cancer broncho-pulmonaire une affection répondant aux critères de l'OMS pour la mise en place d'un dépistage, « dès lors qu'existe un examen performant, conduisant à une réduction significative de la mortalité spécifique des personnes dépistées, acceptable et coût-efficace » (14). La population tabagique étant fortement impliquée dans cette pathologie et facilement identifiable, elle représente une cible idéale pour le dépistage.

Une étude américaine menée par la National Lung Screening Trial (NLST) pendant 3 ans, chez 53 454 fumeurs âgés de 55 à 74 ans, dont la consommation est d'au moins 30 paquets-années, a prouvé que le dépistage annuel par scanner thoracique diminuait de 20% la mortalité par cancer du poumon et de 6,7% la mortalité globale chez cette population dépistée (31). En France, un groupe de travail constitué par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, la Société d'Imagerie Thoracique et la Groupe d'oncologie de langue française, s'est intéressé à l'étude de la NLST et a considéré que le dépistage individuel en France devait avoir les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion qu'aux Etats-Unis (32). Le dépistage est réalisé avec un scanner thoracique faible dose, sans injection de produit de contraste. Comme dans l'étude NLST, le groupe de travail français a jugé qu'il fallait réaliser au moins trois tomodensitométries, à une fréquence d'une par an. L'analyse des examens thoraciques permet de déterminer des dépistages positifs et des dépistages négatifs. Les sujets qui ont un dépistage positif, ont une probabilité de cancer broncho-pulmonaire élevée et reçoivent une prise en charge diagnostique spécialisée. Quant aux dépistages négatifs, ils ne mettent pas en évidence d'anomalie suspecte, le sujet poursuit alors le programme de dépistage annuel (14).

Ce dépistage est remboursé aux Etats-Unis pour les fumeurs entre 55 et 75 ans fumant plus de 30 paquets-années et s'engageant dans une démarche de sevrage tabagique. En France, la HAS considère que les conditions pour un tel dépistage ne sont pas réunies et conclut qu'« il y a trop de risques et d'inconvénients associés à ce dépistage pour des bénéfices incertains » (14).

#### 1.2.4 Prévention

Nous avons vu précédemment que le tabagisme est le facteur de risque le plus mis en cause dans la survenue de cancer du poumon. En France, en 2014, le tabagisme

concernait 34% de la population. On recensait alors 13,1 millions de fumeurs réguliers, dont 7,4 millions d'hommes et 5,7 millions de femmes (16). Parmi les 15-75 ans, 79,8% déclaraient avoir expérimenté le tabac, dont 31 % d'ex-fumeurs seulement (33). Cette consommation reste largement supérieure à celle de nombreux autres pays occidentaux (34) (20% aux Etats-Unis, 16% en Angleterre et Australie (35)). Face à ces chiffres, la prévention primaire du cancer du poumon se base sur la lutte contre le tabagisme. C'est un des objectifs du Plan cancer 2014-2019 (objectif n°10), avec la mise en place d'un Programme National de Réduction du Tabagisme, qui repose sur quatre grands principes : « Dissuader l'entrée dans le tabagisme pour éviter que celui-ci ne touche les enfants et ne s'installe chez les jeunes, faciliter son arrêt, mener une politique des prix cohérente avec l'objectif de santé publique, et associer les buralistes à cette démarche » (35).

Huit actions ont été définies au sein de ce programme gouverné par le ministère de la santé, et sont mises en place progressivement sur toute la période de plan cancer 2014 – 2019 :

- 1) « Renforcer les contrôles pour faire appliquer la loi et protéger les mineurs »
- 2) « Réduire l'attractivité des produits du tabac »
- 3) « Sensibiliser et accompagner les jeunes pour éviter l'initiation ou favoriser l'arrêt du tabagisme »
- 4) « Renforcer l'implication des professionnels de santé libéraux »
- 5) « Rationaliser l'organisation des moyens d'information et d'orientation des fumeurs qui souhaitent s'arrêter »
- 6) « Tripler le montant pris en charge du forfait de sevrage tabagique pour les jeunes de 20-30 ans, les bénéficiaires de la CMU-C, les patients atteints de cancer »
- 7) « Utiliser les hausses futures du prix de vente des produits tabac pour renforcer l'efficacité du programme »
- 8) « Impliquer les buralistes dans la concertation avec les parties prenantes pour la lutte contre le tabac et investir la question des liens d'intérêt entre les industriels du tabac et les acteurs publics » (35).

### 1.2.5 Anatomopathologie

Lors du diagnostic, la définition anatomopathologique du cancer du poumon est indispensable pour assurer une bonne prise en charge en choisissant les traitements adaptés et évaluer le pronostic du patient. Elle consiste en une analyse morphologique des lésions pulmonaires (microscopique et macroscopique) suite à une biopsie et repose sur la classification histologique internationale des cancers broncho-pulmonaires de l'OMS et de

l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), dont la dernière actualisation date de 2015 (36,37).

La majeure partie des cancers du poumon naissent donc au niveau des cellules bronchiques, avant d'envahir les poumons, d'où le terme de cancer broncho-pulmonaire. Il en existe deux grands groupes, issus de cellules bronchiques d'origine différente, avec une histologie particulière : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). Ces deux types ont une évolution et une sensibilité aux traitements bien différentes (31).

### *Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)*

Les CBNPC représentent environ 85 % des cancers bronchiques et se divisent également en plusieurs sous-types histologiques, dont les trois plus fréquents sont les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules (38,39).

Les carcinomes épidermoïdes sont des tumeurs épithéliales dont la localisation est proximale, ils débutent souvent dans les bronches lobaires ou principales. Leur incidence est fortement liée au tabagisme (38). Les adénocarcinomes, quant à eux, atteignent les muqueuses glandulaires comme les bronchioles et les alvéoles. Leur localisation est donc plutôt distale. Ils ont un potentiel métastatique important et sont retrouvés plus fréquemment chez les non-fumeurs et les femmes (39,40). Entre 2000 et 2010, on a observé un changement au niveau de la répartition des sous-types de CBNPC. En effet, dans les années 2000, les carcinomes épidermoïdes étaient le type histologique le plus fréquemment rencontré devant l'adénocarcinome, avec respectivement 38.8 % et 26.3 % des CBNPC. Désormais, les adénocarcinomes sont le type prédominant, avec en 2014, 45.4 %, contre 29.0% pour les carcinomes épidermoïdes (39,41). Enfin, les carcinomes à grandes cellules sont définis par un diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire que ce sont des CBNPC qui n'ont ni les caractéristiques d'un carcinome épidermoïde, ni celles d'un adénocarcinome. Ils sont donc indifférenciés, de croissance plus rapide que les autres formes et n'ont pas de localisation préférentielle dans le poumon. Ils représentent environ 10 % des CBNPC et sont liés au tabac.

Néanmoins, les tumeurs pulmonaires sont souvent hétérogènes et dans plus de 30 % des cancers de poumon, la tumeur associe plusieurs types ou variants histologiques. Ainsi, dans certains cas, lorsque la tumeur est peu différenciée, le diagnostic histologique peut se

limiter à celui de CBNPC ou de CBPC, mais dans d'autres cas, notamment lorsque le diagnostic s'établit à un stade avancé de la pathologie, il est indispensable de pouvoir distinguer un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde car certaines thérapies ciblées ne sont pas adaptées pour ce dernier (38).

### Cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

Les CBPC représentent environ 15% des cancers broncho-pulmonaires et ont une localisation plutôt proximale, au niveau du médiastin et des bronches proximales. Avec une croissance très rapide (le temps de doublement est d'environ 30 jours), ils ont un pouvoir de dissémination métastatique rapide, rendant un traitement chirurgical inutile, mais les CBPC sont très sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ce sont les plus agressifs, ils représentent une urgence thérapeutique. Ils sont directement liés au tabagisme (42).

#### 1.2.6 Altérations génétiques

Les modifications génétiques et épigénétiques affectent les gènes suppresseurs de tumeur et les oncogènes. La fréquence et le type des altérations génétiques divergent selon le type histologique du cancer, mais les mêmes voies sont affectées, par des mécanismes différents. Les voies impliquées sont celles responsables physiologiquement de la régulation de la prolifération, de l'apoptose, de la différenciation cellulaire et des réponses aux lésions de l'ADN. Elles jouent un rôle essentiel dans la morphogenèse, la réponse au stress et la régénération après lésion de l'épithélium bronchique normal. Leur altération entraîne ainsi la perte des mécanismes normaux de contrôle de croissance cellulaire (2,43).

Les gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans le cancer du poumon sont principalement *TP53*, *RB1* et ceux situés en *3p*. L'altération génétique la plus fréquente est la mutation de *TP53*, inactivant la protéine p53, qui est un facteur de transcription apparenté à la famille de protéines essentielles à la différenciation et à la morphogenèse épithéliale, spécialisée dans la réponse au stress physique, chimique ou biochimique. Cette mutation est présente dans environ 50% des CBNPC et dans 80% des CBPC (43). Elle est liée au tabagisme. Concernant le gène suppresseur de tumeur *RB1*, il est muté dans 90% des CBPC. Il inactive la protéine Rb qui contrôle la progression des cellules dans le cycle cellulaire. L'inactivation de ce gène entraîne une prolifération affranchie de tout point de contrôle. Enfin, une perte d'allèle dans la région p14-23 du chromosome 3 est observée dans environ 50% des CBNPC et 90% des CBPC. Cette région chromosomique contient

plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs, et est extrêmement fragile et la délétion de matériel génétique est conséquente aux agents cancérigènes de la fumée de tabac (2,43).

Les principaux oncogènes activés dans le cancer du poumon sont *EGFR*, la famille *ras*, la famille *myc*, et *Bcl-2*. Tout d'abord, les mutations sur le gène codant le récepteur de facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal growth factor receptor) (appelé aussi HER-1 ou erbB1) sont retrouvées dans 40 à 80 % des CBNPC, notamment dans les adénocarcinomes (jusqu'à 50%) et principalement chez les patients non-fumeurs et les femmes, ce qui fait de ce gène une cible privilégiée des thérapies ciblées. Physiologiquement, la fixation d'un ligand sur l'EGFR au niveau extracellulaire entraîne une dimérisation puis une autophosphorylation du récepteur, ce qui active le domaine tyrosine kinase (TK) du récepteur. Cette activation déclenche alors les voies de signalisation de l'EGFR (dont MAP-Kinase, PI3K/ATK, mTor) aboutissant à la prolifération, la survie, l'adhésion, la migration, la différenciation et l'angiogenèse. L'EGFR peut être stimulé par différents ligands, dont l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le TGF- $\alpha$  (Transforming Growth Factor).

Dans le processus de cancérisation, les mutations sur le gène *EGFR* induisent une activation constitutive, c'est-à-dire indépendante de la fixation d'un ligand, et les cellules tumorales se développent en échappant au contrôle du cycle cellulaire. Ce gène codant *EGFR* est composé de 28 exons. Les mutations sont localisées dans les exons 18 à 21, qui codent le domaine tyrosine kinase du récepteur (44). En fonction de leur nature et de leur position, chaque type de mutation modifie différemment la conformation des protéines du domaine TK, et donc les effets sur l'activation de la tyrosine kinase sont différents. Il en résulte des mutations activatrices, qui auront une bonne réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), et des mutations de résistance qui, *a contrario*, auront un taux de réponse aux ITK très faible (43,45). Il y a donc un intérêt tout particulier à connaître la nature et la position exacte de la mutation sur gène *EGFR* à travers un diagnostic moléculaire, pour appréhender la réponse aux ITK et optimiser la stratégie thérapeutique [Figure 8]. Dans plus de 95% des cas, les mutations du domaine TK concernent des délétions sur l'exon 19 (48,2%), la mutation ponctuelle L858R sur l'exon 21 (42,7%) et la mutation ponctuelle G719X (3,2%), et ont une bonne réponse aux ITK (46). Seuls 3,7% des mutations sont des insertions de bases sur l'exon 20, et sont résistantes aux ITK. Parmi elles, la mutation T790M correspond à un remplacement d'une thréonine (T) par une méthionine (M) en position 790. C'est une mutation secondaire retrouvée « chez plus de 50% des patients ayant développé une résistance acquise aux inhibiteurs d'EGFR tyrosine kinase » (47) (Cf 2.3.3.1) et elle est « rarement retrouvée (< 5%) dans les tumeurs mutées EGFR de patients non traités » (47).

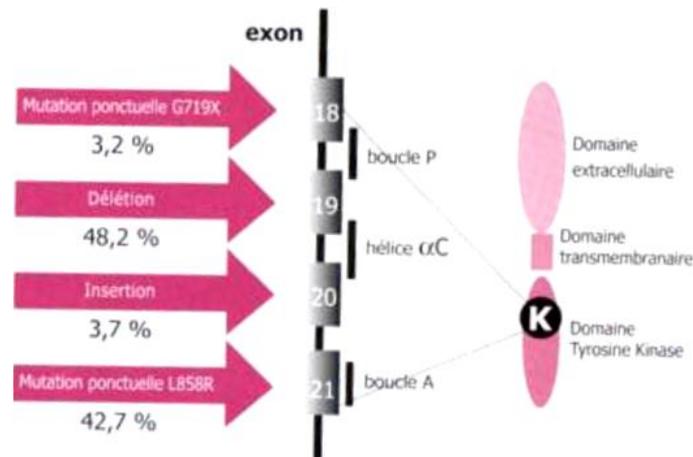


Figure 8 : Distribution des mutations de l'EGFR  
(d'après Mitsudomi, 2006) (46).

La famille des oncogènes *ras* est composée principalement de *H-ras*, *K-ras* et *N-ras*. Quinze à 20% des patients atteints de CBNPC sont affectés par ces mutations, dont 90% sont des mutations du gène *KRAS*. Ces mutations sont retrouvées le plus souvent chez les fumeurs ou ayant des antécédents de tabagisme, mais elles sont quasiment absentes dans les CBPC. Les mutations du gène *KRAS* sont un facteur de mauvais pronostic. De plus, elles interviennent souvent lorsque la tumeur ne contient pas de mutations du gène *EGFR* car ces deux familles de protéines agissent au niveau des mêmes cascades de signalisation. Les protéines *ras* jouent un rôle de relais et d'amplificateur des signaux intracellulaires déclenchés par l'activation des récepteurs tyrosine kinase tels que l'EGFR. Les protéines de la famille *ras* sont présentes sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique, et sont activées à la suite d'une stimulation extracellulaire, afin d'envoyer un signal de prolifération complexe qui met en jeu de multiples voies de signalisation pour la régulation de la croissance cellulaire (dont MAP-Kinase et PI3K) (48). La mutation des protéines *ras* les rend activées indépendamment de l'activation des récepteurs tyrosine kinase.

Un réarrangement du gène *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) est exprimé dans 3 à 13 % des CBNPC, principalement des adénocarcinomes, chez des patients jeunes, de sexe masculin et non-fumeurs ou ayant une consommation tabagique faible (moins de 10 paquets-année). L'anomalie génétique *ALK* consiste en une translocation sur le chromosome 2, entre le gène *ALK* en 2p23 codant la tyrosine kinase et le gène *EML4* en 2p21. Comme pour les mutations d'*EGFR*, cette mutation permet une activité TK permanente, indépendamment d'une fixation d'un ligand sur le récepteur. Cette activation constante de la kinase *ALK* permet aux cellules cancéreuses de proliférer, de modifier leur cytosquelette afin d'assurer leur migration et leur survie (49).

On compte aussi parmi les oncogènes la famille *myc*, qui est surexprimée dans 10 à 40% des CBPC et 10% des CBNPC. L'amplification de *c-myc* est associée à une croissance métastatique (50). Le gène *Bcl-2* est également un oncogène, il code une protéine qui inhibe l'apoptose, mais le mécanisme de sa surexpression n'est pas clairement élucidé. Cette surexpression est retrouvée dans 20 à 30 % des CBNPC (51).

### 1.2.7 Manifestations cliniques

Le cancer du poumon reste longtemps asymptomatique, ainsi les symptômes apparaissent généralement à un stade avancé de la pathologie. Les signes cliniques sont causés par la tumeur elle-même, par l'extension loco-régionale aux ganglions lymphatiques et structures adjacentes, par une extension métastatique, par des syndromes paranéoplasiques (5). Des signes d'altération de l'état général y sont souvent associés, comme une perte de poids, une asthénie, une anémie ou encore de la fièvre. D'une façon générale, tout signe respiratoire ou signe extrathoracique inexplicé, en particulier chez un fumeur ou ex-fumeur, doit faire évoquer un cancer du poumon (14).

#### Symptômes liés à la tumeur pulmonaire

Ce sont des symptômes respiratoires liés à l'obstruction bronchique. Ils dépendent de l'emplacement et de la taille de la tumeur. Une toux chronique est présente chez 45% des patients. Cependant, elle n'est pas spécifique du cancer du poumon puisqu'elle est aussi présente chez les fumeurs et chez les patients atteints de BPCO. C'est pourquoi, une modification de la toux doit être un signe d'alerte chez cette population. Une hémoptysie survient chez 30% des patients environ. Les patients présentent une dyspnée dans 30 à 50% des cas, parfois associée à des sifflements. Des douleurs thoraciques peuvent également être ressenties (25% des patients) (31). En outre, toute pneumopathie résistante aux traitements ou à répétition, notamment chez un fumeur, doit faire rechercher un cancer broncho-pulmonaire (5).

#### Symptômes liés à l'extension loco-régionale

Ces symptômes sont associés à la propagation intrathoracique de la tumeur, à un envahissement local des nerfs cervico-thoraciques ou à l'extension dans les ganglions lymphatiques engendrant une adénopathie. L'extension tumorale peut engendrer un syndrome cave supérieur dû à une compression de la veine cave supérieure par la masse tumorale. Il est identifié par un « œdème à la base du cou, un œdème palpébral prédominant

le matin, une turgescence jugulaire, une circulation veineuse collatérale » (14). C'est une urgence thérapeutique. Une compression de l'œsophage peut faire apparaître une dysphagie, une compression du nerf phrénique peut donner un hoquet ou encore une dysphonie peut apparaître à la suite d'une compression du nerf laryngé. Les patients peuvent également être atteints d'un syndrome de Pancoast-Tobias, causé par des tumeurs de l'apex pulmonaire, qui se traduit par des névralgies cervico-brachiales en C8-D1 associées à un syndrome de Claude-Bernard-Horner caractérisé par un ptosis, un myosis et une enophtalmie (52). Ces tumeurs envahissent surtout le plexus brachial, et les patients ressentent des douleurs pouvant être très intenses, qui débutent dans l'épaule et s'étendent dans le bras, jusqu'à irradier l'auriculaire et l'annulaire. De ce fait, les symptômes sont souvent associés à une hernie discale et ces patients sont, dans un premier temps, orientés vers un neurologue ou un rhumatologue. La propagation de la tumeur peut aussi donner un épanchement pleural provoquant une dyspnée ou un épanchement péricardique causant une insuffisance cardiaque ou une arythmie (14,53).

#### Symptômes liés à l'extension métastatique

Chez 30 à 40 % des patients, le cancer du poumon provoque des métastases osseuses, principalement au niveau des côtes, des vertèbres et des os du bassin, donnant lieu à des douleurs osseuses. Des métastases hépatiques sont également fréquentes, causant des douleurs abdominales dans le quadrant supérieur droit. Des métastases cérébrales sont souvent associées au cancer du poumon. Elles sont au départ asymptomatiques, puis peuvent provoquer des nausées, des vomissements, des céphalées, des convulsions, une confusion, en fonction de la localisation de la métastase. Des métastases surrénales sont également spécifiques de ce type de cancer et peuvent conduire à une insuffisance rénale (54).

#### Symptômes liés aux syndromes paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques surviennent chez 10 à 20 % des patients. Ce sont des symptômes qui ne sont ni attribués à l'invasion directe, ni aux métastases. Parmi eux, on retrouve des syndromes endocriniens : une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) entraîne une hyponatrémie, et une sécrétion excessive de cortisol provoque un syndrome de Cushing paranéoplasique. Le patient peut également ressentir des syndromes neurologiques, notamment dans les CBPC, avec une encéphalopathie ou des neuropathies périphériques. Il est à noter également que des syndromes hématologiques comme une

hypercoagulabilité, une endocardite, ou une maladie thromboembolique, peuvent apparaître, sans circonstance favorisante. Mais le syndrome paranéoplasique le plus courant dans le CBNPC est le syndrome de Pierre-Marie Bamberger, caractérisé par un hippocratisme digital, associé à des arthralgies inflammatoires (14,53).

### 1.2.8 Diagnostic

Le cancer du poumon reste longtemps asymptomatique, c'est pourquoi sa découverte se fait parfois de façon fortuite, notamment lors d'une radiographie thoracique effectuée pour une autre raison. En cas de suspicion de cancer du poumon, la démarche diagnostique commence systématiquement par un interrogatoire, dans le but de rechercher les facteurs de risque auxquels le patient aurait été exposé. Un examen clinique y est associé, afin de rechercher des symptômes liés à la tumeur, à l'extension loco-régionale, à une atteinte métastatique ou encore à un syndrome paranéoplasique. Une imagerie sera ensuite réalisée, afin de valider ou d'invalider la suspicion de cancer du poumon. Au niveau biologique, le dosage des marqueurs tumoraux sériques n'a pas d'intérêt pour le diagnostic. Une fois le diagnostic établi, il est confirmé par un examen anatomopathologique. Enfin, la dernière phase du diagnostic est le bilan d'extension qui permet d'évaluer un envahissement ganglionnaire et/ou la présence et la localisation de métastases (14,54,55).

### Imagerie

Lors d'une suspicion de cancer broncho-pulmonaire, le bilan d'imagerie consiste initialement en une radiographie du thorax, de face et de profil. C'est un examen facile d'accès et qui permet une orientation rapide. Toutefois, un scanner thoracique ou tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste (en l'absence de contre-indication), est réalisé en complément. Ils permettent « une appréciation de la topographie de la lésion, guidant le choix de la voie d'abord pour l'analyse histocytologique » (55).

Il est important de noter que même si ces examens d'imagerie sont normaux, ils ne suffisent pas à éliminer formellement le diagnostic de cancer. Si une anomalie est décelée à la radiographie ou à l'inverse, si l'examen clinique amène à une forte suspicion de cancer broncho-pulmonaire malgré un bilan d'imagerie normal, alors le patient doit être adressé à un spécialiste (oncologue, pneumologue, chirurgien thoracique) (17).

### Examen anatomopathologique

La confirmation du diagnostic est basée sur les résultats de l'examen anatomopathologique. Il est préférentiellement réalisé à partir d'échantillons tissulaires. Les prélèvements proviennent de la tumeur elle-même, d'adénopathies associées et/ou de métastases. La biopsie est effectuée au cours d'une endoscopie bronchique, d'une endoscopie médiastinale ou par ponction-biopsie par voie transpariétale selon la localisation de la tumeur (55,56).

Parallèlement aux prélèvements tissulaires, l'examen anatomopathologique nécessite une analyse d'échantillons cytologiques prélevés par brossage bronchique, lavage broncho-alvéolaire avec du sérum physiologique ou aspiration de sécrétions bronchiques, qui sont donc systématiquement associées aux prélèvements tissulaires. Par ailleurs, il est possible d'effectuer une analyse des cellules présentes dans les expectorations d'un patient.

Si un prélèvement tissulaire n'est pas possible en raison d'une contre-indication physiopathologique du patient (notamment risque de saignement élevé ou fonction respiratoire altérée), l'examen anatomopathologique se fera uniquement sur des échantillons cellulaires provenant du produit de lavage bronchique ou d'un brossage des lésions suspectes si la bronchoscopie reste possible, ou à partir d'expectorations ou d'une cytoponction transbronchique le cas échéant (57).

*A posteriori*, les prélèvements sont adressés au laboratoire d'anatomopathologie, où une analyse microscopique sera effectuée, afin de caractériser le cancer. Le compte-rendu anatomo-pathologique précise le type histologique du cancer selon la classification 2015 des tumeurs pulmonaires de l'OMS (55): CBPC et CBNPC, ainsi que le sous-type histologique pour les CBNPC : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules, en fonction de l'analyse morphologique des cellules.

### Bilan pré-thérapeutique

Une fois le diagnostic du cancer pulmonaire établi, un bilan d'extension est effectué, afin de définir le cancer selon la classification *Tumor Nodes Metastasis* (TNM) [Tableau IV]: il évalue la taille et l'extension locorégionale de la tumeur (T), la présence de métastases ganglionnaires (N), et la présence de métastases thoraciques ou extra-thoraciques (M). Un bilan fonctionnel est effectué en parallèle, afin de repérer d'éventuelles contre-indications

cardiovasculaires et respiratoires à un traitement locorégional. Ce bilan pré-thérapeutique est essentiel pour déterminer une stratégie thérapeutique optimale [Annexes I,II].

### Bilan d'extension

Le statut tumoral (T) est évalué grâce à une TDM avec injection de produit de contraste au niveau thoraco-abdominal, permettant de définir la localisation et l'extension tumorale locale et d'évaluer la résecabilité de la tumeur (55). Une IRM peut être recommandée pour apprécier l'envahissement tumoral des structures voisines, comme le plexus brachial et le plexus vertébral lors de tumeurs de l'apex, provoquant un syndrome de Pancoast-Tobias Pour évaluer le statut ganglionnaire (N), une TEP-TDM est indiquée (55).

La dernière étape du bilan d'extension consiste en l'expertise du statut métastatique (M), principalement au niveau cérébral, surrénalien, hépatique, osseux et pulmonaire. Pour les CBNPC, ce bilan d'extension à distance débute ainsi systématiquement par une imagerie cérébrale, car le risque de métastases cérébrales est élevé lors d'un cancer du poumon. Pour l'extension extracérébrale, une TEP-TM est recommandée en première intention, puis des examens complémentaires peuvent être pratiqués en fonction des résultats (scintigraphie osseuse par exemple). Pour les CBPC, la probabilité de métastases étant élevée, le choix et l'ordre des examens sont dirigés selon la clinique du patient en cas de symptômes, ou le cas échéant, il comportera un scanner abdominal (pour les métastases hépatiques et surrénaliennes) et un bilan cérébral.

### Bilan fonctionnel

Le bilan pré-thérapeutique doit prendre en compte également l'état général du patient et ses comorbidités, afin d'évaluer s'il est apte à recevoir les traitements. Le bilan fonctionnel permet de mesurer les capacités respiratoires et cardiovasculaires du patient, particulièrement s'il doit subir une chirurgie pulmonaire. Concernant la fonction cardiovasculaire, le risque de complications cardiaques est mesuré selon les facteurs de risques du patient : cardiopathie ischémique, antécédents ou signes d'insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, troubles du rythme, valvulopathie, antécédent d'AVC, diabète insulino-dépendant, tabagisme, hypercholestérolémie, principalement. Les examens réalisés systématiquement sont un électrocardiogramme (ECG) et un dosage de la créatininémie. L'ensemble de ces paramètres permet de calculer le *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) [Tableau III]. Un patient est à risque de complications périopératoires s'il présente au moins deux critères RCRI, et/ou une cardiopathie, et/ou des signes d'insuffisance cardiaque (55).

Tableau III : RCRI : Facteurs de risque de complications cardiaques majeures (55).

- Chirurgie à risque élevée (incluant les chirurgies intrathoraciques)
- Cardiopathie ischémique (infarctus ou angor connu, traitement par dérivés nitrés ou onde Q à l'ECG) (ne pas prendre en compte un antécédent de revascularisation coronarienne à moins que l'un des critères cités soit encore présent)
- Antécédent d'insuffisance cardiaque
- Antécédent cérébrovasculaire
- Diabète insulino-dépendant
- Créatininémie > 2,0 mg/dL (177 µmol/L)

Une évaluation de la consommation tabagique est également effectuée, afin de mettre en place un accompagnement au sevrage tabagique. Enfin, une évaluation gériatrique est systématiquement réalisée pour les patients de plus de 75 ans (54).

### Diagnostic moléculaire

Dans le cas d'un « CBNPC non épidermoïde métastatique ou non accessible à un traitement local », une recherche d'anomalies moléculaires dans une plateforme de génétique moléculaire est effectuée systématiquement. A partir d'une biopsie bronchique, des tests moléculaires sont réalisés afin de connaître le statut génétique du patient vis-à-vis de la mutation activatrice du gène *EGFR*, de la translocation *ALK*, des mutations de *KRAS*, et de *VEGFR* principalement. La présence de ces anomalies permet d'orienter la prise en charge vers des thérapies ciblées, les mutations d'*EGFR*, d'*ALK* et de *VEGFR* pouvant être ciblées par un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique. Actuellement, vingt-huit plateformes de génétique moléculaire sont réparties en France (58).

#### 1.2.9 Stratification d'un cancer bronchique

La classification TNM est une référence internationale utilisée pour définir anatomiquement le cancer d'un patient, en fonction des examens réalisés lors du diagnostic. [Tableau 4]. Elle tient compte de la taille de la tumeur (de T1 à T4), de l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (de N0 à N3), et de la présence ou l'absence de métastases (M0 ou M1). Une fois ces trois paramètres définis, on obtient le stade du cancer [Tableau V], orientant la stratégie thérapeutique.

Tableau IV : Classification TNM (59) .

<b>TUMEUR PRIMITIVE (T)</b>	
TX	Tumeur qui ne peut être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchoalvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a	Tumeur ≤ 2 cm 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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>■ invasion de la plèvre viscérale</li> <li>■ présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet</li> </ul>
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 tumeur de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pariétale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un ou plusieurs nodules distincts 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.

<b>ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N)</b>	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo- ou controlatéraux.

<b>MÉTASTASES À DISTANCE (M)</b>	
MX	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) 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 V : Stratification d'un cancer du poumon d'après la classification TNM (59).

<b>CLASSIFICATION PAR STADES</b>			
Carcinome in situ	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, T1b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Quelque soit T	N3	M0
Stade IV	Quelque soit T	Quelque soit N	M1

Pour les CBPC, même si la classification TNM tend à devenir la référence, on les retrouve encore régulièrement classés en deux stades selon l'extension de la tumeur. Le stade localisé est défini lorsque la tumeur se situe dans un seul poumon ou au niveau du thorax dans le médiastin et les ganglions lymphatiques hilaires, médiastinaux et/ou sus-claviculaires. Le stade disséminé ou métastatique quantifie un cancer qui envahit les deux poumons, les ganglions lymphatiques des deux côtés ou qui s'est propagé à d'autres organes en dehors de la zone thoracique.

### 1.2.10 Pronostic

De part leur caractère asymptomatique limitant la détection à un stade précoce, la plupart des cancers pulmonaires sont de mauvais pronostic. En effet, plus ils sont diagnostiqués tardivement, plus la possibilité d'avoir recours à un traitement local diminue. La survie relative à 5 ans est d'autant plus faible que le cancer est diagnostiqué à un stade avancé [Tableau VI] (31). Le taux de survie globale à 5 ans est d'environ 15% (17).

Tableau VI : Fréquence et taux de survie à 5 ans selon le stade du cancer broncho-pulmonaire (17).

	Localisé Stades I et II	Localement avancé Stade III	Métastatique Stade IV
Fréquence au diagnostic	15 à 30 %	20 %	40 % à 55 %
Survie relative à 5 ans	52,6 %	23,7 %	3,8 %

Au-delà d'un diagnostic à un stade avancé, les facteurs de mauvais pronostic sont : les facteurs relatifs à l'état clinique du patient (âge avancé, mauvais état général, dénutrition, comorbidités associées), le type histologique (le CBPC est de moins bon pronostic) et le stade de la classification TNM (tumeur de grande taille, envahissement des organes voisins, atteinte ganglionnaire, présence de métastases) et enfin les facteurs contre-indiquant la chirurgie (liés à l'état du patient ou à l'envahissement loco-régional) (5).

Nous venons de voir que le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Ses principaux facteurs de risque sont le tabagisme et les expositions professionnelles à des substances cancérigènes. C'est un cancer de mauvais pronostic et les signes cliniques n'apparaissent souvent qu'à un stade avancé de la pathologie. Lors du diagnostic, une définition anatomopathologique du cancer broncho-pulmonaire est réalisée ainsi qu'une recherche des altérations moléculaires qu'il comporte, afin de mettre en place un protocole de soin adapté. Nous étudierons dans la deuxième partie les différents traitements proposés dans la prise en charge des cancers bronchopulmonaires.

## 2. Traitements des cancers bronchopulmonaires

Trois types de traitements sont disponibles pour la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux, à savoir la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Selon le type histologique et le stade de la tumeur, la stratégie thérapeutique comprendra un ou plusieurs de ces traitements.

### 2.1 Chirurgie

Le principe du traitement par chirurgie est l'ablation de la tumeur dans son intégralité, ainsi que les ganglions lymphatiques associés.

La chirurgie est le traitement de référence pour les CBNPC de stades précoces et localisés I et II, c'est une option thérapeutique pour les stades localement avancés IIIA et IIIB et elle est pratiquée de manière exceptionnelle dans CBNPC de stade métastatique IV et les CBPC [Tableau VII] (14,60).

Tableau VII : Indications de la chirurgie des cancers bronchiques non métastatiques selon la classification TNM (Cf Tableau IV) (60).

	T1	T2	T3	T4**
N0	IA	IB	IIB	IIIB
N1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
N2*	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

Chirurgie en standard  \* N2 « minimal » : maladie ganglionnaire médiastinale limitée (un seul site – une seule chaîne lymphatique).  
 Chirurgie optionnelle  \*\* T4 « chirurgical » : tumeur multifocale dans le même lobe – tumeur envahissant une structure médiastinale mais restant extirpable.  
 Chirurgie non indiquée

*T (1 - 4): taille de la tumeur ; N (0 – 3): envahissement ganglionnaire ;  
 IA – IIIB : stade du cancer selon la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire.*

L'objectif de l'exérèse chirurgicale est « une résection macroscopiquement et microscopiquement complète, qui est une condition nécessaire à l'obtention d'une survie prolongée » (61). La résection complète est définie par « des marges de résection

histologiquement saines », tandis que la résection incomplète se détermine par « l'envahissement des marges de résection », « une présence de résidus tumoraux ou ganglionnaires laissés en place », ou « une cytologie positive d'un épanchement pleural ou péricardique » (61). Pour une exérèse complète, le pronostic à 5 ans est compris entre 75% pour les stades Ia, et 25 % pour les stades IIIa (14).

La taille de l'exérèse pulmonaire dépend du volume de la tumeur, de sa topographie, de l'existence d'envahissements ganglionnaires et d'éventuelles extensions aux structures avoisinantes et est influencée par l'état physiopathologique du patient. Les différents types d'exérèse sont, par taille croissante d'ablation de l'organe : la résection infra-lobaire, la segmentectomie, la lobectomie, la lobectomie avec broncho- et/ou angioplastie, la lobectomie élargie à une portion du lobe adjacent, et la pneumectomie. Une lymphadénectomie, ou curage ganglionnaire, est associée systématiquement à l'exérèse tumorale. Elle permet d'obtenir une résection complète de la tumeur, améliorant ainsi la survie du patient et diminuant le risque de récurrence. De plus, la lymphadénectomie permet d'évaluer le statut ganglionnaire exact du cancer pour orienter les traitements adjuvants à la chirurgie.

La chirurgie concerne, dans la majorité des cas, des patients de plus de 60 ans « dont l'état cardiorespiratoire est souvent altéré par le tabagisme, facteur de risque d'autres atteintes potentiellement mortelles comme l'insuffisance coronarienne ou l'emphysème pulmonaire » (60), ainsi la morbidité de la chirurgie est importante. Le risque de décès au trentième jour après exérèse d'un cancer bronchique est inférieur à 5% (60). La probabilité de survie après résection d'une tumeur de stade I est supérieure à 60%. Le but de la résection chirurgicale est donc « l'obtention d'une survie prolongée au prix d'un risque opératoire le plus faible possible » (60).

## **2.2 Radiothérapie**

Le principe de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses par des rayonnements ionisants. Plus précisément, ces rayonnements sont composés de particules hautement énergétiques (principalement des photons) qui vont arracher des électrons aux atomes de la zone irradiée, créant des radicaux libres hautement réactifs qui vont provoquer des altérations des bases de l'ADN et des cassures simple ou double-brin. Si les lésions sont trop importantes, la cellule ne pourra pas mettre en place les mécanismes de réparation cellulaire, entraînant alors la mort de la cellule. Ainsi, plus le nombre d'ionisation est élevé,

plus les lésions de l'ADN sont importantes et plus le taux de mort cellulaire est important (62). C'est la notion de dose, exprimée en Gray (Gy). Un Gray correspond à une énergie absorbée de 1 joule par kilogramme de matière irradiée. La zone ciblée doit être précise, afin d'éviter l'irradiation des organes sains à proximité. Elle comprend les cellules cancéreuses et leur environnement proche.

La radiothérapie est un traitement locorégional qui peut être ciblé sur la tumeur primitive ou sur les métastases (cérébrales, pulmonaires, surrenaliennes). Elle est pratiquée de façon curative ou, dans un but antalgique, de façon palliative. La radiothérapie constitue le traitement de référence pour les cancers localement avancés ou découverts à un stade métastatique, généralement associée à une chimiothérapie. Le taux de contrôle local à 5 ans est de 30 à 50 %, et le taux de survie globale de 10 à 30 % (63). Les effets indésirables liés à l'irradiation thoracique peuvent altérer davantage la fonction respiratoire, à court et long terme.

Les doses reçues varient en fonction de la prise en charge du patient : une radiothérapie exclusive délivrera des doses plus fortes qu'une radiothérapie associée à une chimiothérapie ou qu'après une chirurgie. La dose reçue lors d'une radiothérapie exclusive est de 66 à 70 Gy, délivrée en plusieurs séances. Le fractionnement classique suit le schéma de 1 dose de 1,8 à 2,1 Gy par fraction, avec un rythme de cinq séances par semaines, pendant 5 à 8 semaines. Après une chirurgie, la radiothérapie adjuvante n'est recommandée qu'en cas d'envahissement ganglionnaire médiastinal. Un délai de 6 à 8 semaines après la chirurgie est préférable avant de débiter la radiothérapie. D'une manière générale, une chimiothérapie néoadjuvante est fréquemment prescrite avant la radiothérapie. Le délai optimal entre ces deux thérapies est d'un mois. Pour les CBPC, la dose totale varie entre 54 et 60 Gy pour les stades limités. Pour la radiothérapie cérébrale prophylactique, la dose recommandée est de 25 Gy en fraction de 2,5 Gy, 4 ou 5 fois par semaine (63,64).

Seules les structures considérées comme tumorales doivent être irradiées, pour éviter d'irradier les cellules saines et d'altérer la qualité de vie du patient. Les examens réalisés lors du diagnostic sont donc essentiels pour la préparation de la radiothérapie, afin d'estimer le volume cible anatomoclinique à irradier et de calculer la dose à délivrer au patient. Les organes à risque lors d'une irradiation pulmonaire sont les poumons, le cœur, l'œsophage, le plexus, les vertèbres et la moelle épinière. Des doses de tolérance sont calculées pour chaque organe sain, en tenant compte des comorbidités du patient et des traitements associés, leur irradiation pouvant majorer le risque de complication. Ces niveaux

peuvent éventuellement être dépassés pour l'irradiation de la tumeur, mais la dose doit être justifiée cliniquement, et administrée après information et accord du patient (63).

## **2.3 Traitements médicamenteux**

La prise en charge thérapeutique de la pathologie cancéreuse a considérablement progressé depuis les années 1980. A l'origine, la stratégie thérapeutique des cancers reposait uniquement sur des traitements locaux. Puis, les avancées techniques lors du dernier quart du XXème siècle ont permis d'améliorer la compréhension de la cancérogenèse, notamment au niveau de la biologie cellulaire et moléculaire. Ainsi, des traitements systémiques ont été développés, avec l'apparition de la chimiothérapie cytotoxique dans les années 1990, puis des thérapies ciblées dans les années 2000. La prise en charge du cancer du poumon est alors passée d'un protocole de traitement local à une stratégie associant des traitements locaux et des thérapies systémiques, permettant d'augmenter la qualité de vie et la survie des patients.

### **2.3.1 Chimiothérapie cytotoxique**

La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses en agissant sur la division cellulaire et empêche leur prolifération. Les agents cytotoxiques ciblent toutes les cellules à division rapide, y compris les cellules saines à croissance rapide, comme notamment les cellules de la moelle osseuse, de la paroi du tube digestif, des poils et des cheveux, engendrant les effets indésirables (Cf 3.2.3).

La chimiothérapie est basée sur quatre principes : la sensibilité des cellules à la molécule cytotoxique, le taux de destruction cellulaire (dépendant de la dose et des cycles d'administration), l'efficacité des molécules (décroit avec la réduction des doses) et la reconstruction des cellules tumorales (favorisée par l'espacement entre deux cycles) (65). Elle peut être à visée curative, prescrite en traitement principal pour aboutir à la rémission du cancer, mais d'autres formes de traitement peuvent lui être associées. La chimiothérapie peut également être néo-adjuvante, c'est à dire que son but est de faire régresser le volume de la tumeur afin de pouvoir pratiquer ensuite un traitement local, par radiothérapie ou par chirurgie. Elle est généralement pratiquée dans ce cas sur deux ou trois cures, lors des cancers de stade avancé. La chimiothérapie néo-adjuvante peut aussi être administrée en même temps qu'un traitement local, dans un but de protection des organes avoisinants

(larynx,...), ou pour aider ce traitement local, en cas de grosse tumeur difficile à atteindre. De plus, l'utilisation d'une chimiothérapie peut avoir lieu après un traitement local, afin de détruire les éventuelles cellules cancéreuses qui auraient échappé à ce traitement, lorsque le patient a un risque élevé de récurrence (grade de la tumeur, présence de métastases dans les ganglions lymphatiques sans qu'une localisation secondaire n'ait été détectée), elle est alors adjuvante. Enfin, le traitement par agents cytotoxiques peut être palliatif lorsque le cancer est à un stade avancé ou lors d'une rechute, afin de stabiliser la pathologie en évitant la progression mais sans espérer la guérir pour améliorer la qualité de vie et le confort du patient.

La chimiothérapie se pratique sous forme de cures successives, généralement des séances sur un ou plusieurs jours consécutifs pendant quatre à six cures, espacées d'une à quatre semaines. En effet, une pause entre chaque cure permet aux cellules saines de « récupérer » et de limiter les effets indésirables dus à la toxicité du traitement (les cellules souches de la moelle osseuse notamment.). Cependant, une administration par cycles permet aussi aux cellules tumorales de « récupérer ». Néanmoins, les cellules normales ayant une capacité de récupération plus rapide, les cures de chimiothérapie engendrent une diminution de la masse tumorale tout en améliorant la tolérance au traitement. Des examens cliniques et biologiques sont réalisés avant chaque séance, afin de s'assurer que le patient est apte à recevoir une nouvelle dose d'agents cytotoxiques. Dans le cas contraire, la cure sera reportée jusqu'à amélioration des paramètres biologiques et cliniques. De plus, un phénomène de résistance s'acquiert au fur et à mesure des cures. De ce fait, les protocoles associent plusieurs molécules de mécanismes d'action différents, afin de réduire le risque de résistance et d'augmenter les chances de détruire les cellules cancéreuses, en créant des lésions cellulaires distinctes.

Plusieurs protocoles de chimiothérapie peuvent également se succéder, selon la réponse du patient au traitement. La première chimiothérapie prescrite est alors dite « de première ligne » (ou première intention), dont tous les médicaments ont fait preuve de leur efficacité dans ce type de cancer. Ensuite, la chimiothérapie de deuxième ligne (ou de deuxième intention) est utilisée lorsque les résultats ont été insuffisants par le traitement de première ligne, ou en cas de récurrence. Enfin, la chimiothérapie de troisième ligne dite « de rattrapage » ou encore « de sauvetage » est utilisée en cas de rechute d'un cancer. Rarement, d'autres lignes de traitement peuvent être utilisées, lorsque tous les médicaments prescrits habituellement dans le type de cancer du patient ont échoués, lorsque de nouvelles

molécules peuvent être proposées, ou lorsqu'un des protocoles habituels n'est pas administrable chez un patient en raison de son état physiopathologique.

Les agents cytotoxiques sont divisés en deux classes : les substances qui interagissent indirectement avec l'ADN par une action sur sa synthèse, et celles qui interagissent directement avec l'ADN, avec une action sur la structure. Parmi les anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du poumon qui ont une action indirecte sur la synthèse de l'ADN, on retrouve les antimétabolites et les inhibiteurs de topoisomérases qui agissent en amont de la synthèse de l'ADN en inhibant la synthèse des acides nucléiques ; et les « poisons du fuseau » (les alcaloïdes de la pervenche et les taxanes) qui agissent en aval de la synthèse de l'ADN, par action sur la formation du fuseau mitotique, empêchant la division cellulaire. Concernant les anticancéreux qui ont une action directe sur la structure de l'ADN utilisés pour la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire, on retrouve uniquement les agents alkylants, qui provoquent des réactions chimiques au sein de l'ADN par introduction d'agents électrophiles, inhibant totalement la synthèse ou donnant lieu à la synthèse d'un produit anormal, aboutissant dans les deux cas à la mort cellulaire [Figure 9].

### Antimétabolites

Les antimétabolites présentent une analogie structurale avec les métabolites naturels de la cellule (bases puriques, bases pyrimidiques et acide folique) et se substituent aux substrats naturels de la cellule, bloquant ainsi le processus métabolique à différents niveaux de la voie de synthèse des acides nucléiques.

Le pémétréxed dispose d'une AMM dans le CBNPC non épidermoïde, localement avancé ou métastatique, dans trois situations : « en association à un sel de platine, en traitement de première intention, en monothérapie en traitement d'entretien immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, en l'absence de progression tumorale, en monothérapie dans le traitement de deuxième ligne » (66).

### Inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont les enzymes assurant la spiralisation et la dés spiralisation de l'ADN lors de la réplication. Elles coupent transitoirement un (topoisomérase I) ou les deux brins (topoisomérase II) de l'ADN, puis assurent la ligation des brins. Les inhibiteurs des

topoisomérase empêchent la ligation, engendrant une coupure définitive des brins d'ADN. Ainsi l'ADN ne se réplique plus et la cellule entre en apoptose.

Les inhibiteurs de topoisomérase disponibles dans le cadre du traitement du cancer du poumon sont le topotécan (Hycamtin®), l'étoposide (Celltop®, Etopophos®, Vepeside®) et la doxorubicine (Adriplastine®). Le topotécan est un inhibiteur de topoisomérase I, et l'étoposide et la doxorubicine sont des inhibiteurs de topoisomérase II. Toutefois, la doxorubicine possède plusieurs mécanismes d'action. En effet, en plus de l'inhibition de la topoisomérase II, elle exerce aussi une action directement sur la structure de l'ADN, en tant qu'agent intercalant en s'introduisant entre deux paires de bases nucléotidiques adjacentes dans la double hélice, modifiant la structure de l'ADN et bloquant sa synthèse.

### Alcaloïdes de la pervenche

Les alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes sont des poisons du fuseau mitotique. La molécule utilisée dans le traitement du CBNPC est la vinorelbine (Navelbine®), sous forme orale ou injectable. Elle enrayer la formation du fuseau en inhibant la polymérisation des dimères de tubuline et bloque la mitose en interphase. Les cellules ne peuvent donc pas se diviser, ce qui aboutit à la mort cellulaire programmée.

### Taxanes

Les taxanes ou dérivés de l'if sont également des poisons du fuseau. Dans la prise en charge du cancer du poumon, les taxanes utilisés sont le docétaxel et le paclitaxel. Ils perturbent la mitose en anaphase, en empêchant la destruction de la tubuline.

Le paclitaxel a obtenu une AMM uniquement dans le traitement du CBNPC, en association avec un sel de platine, chez des patients ne pouvant pas être traités localement. Le docétaxel a une AMM dans l'indication « Traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, en association avec un sel de platine » et en monothérapie en traitement de seconde ligne (67).

### Agents alkylants

Les agents alkylants produisent des radicaux électrophiles très réactifs, capables de se lier avec des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote de l'ADN. Cette introduction de groupements « alkyles » au sein de la structure de l'ADN a pour conséquence des délétions

ou des modifications chimiques des bases nucléotidiques, des formations de ponts inter ou intra-brins, ou encore des ruptures des liaisons phosphodiester, empêchant le dédoublement des deux brins d'ADN, inhibant totalement la transcription et la réplication de l'ADN. Il existe plusieurs familles d'agents alkylants dont celles indiquées dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire qui sont les moutardes azotées et les sels de platine.

Parmi les moutardes à l'azote, l'agent anticancéreux de choix dans le traitement de ce type de cancer est le cyclophosphamide (Endoxan®). Parmi les sels de platine, le cisplatine a une indication d'AMM uniquement dans les CBNPC de type épidermoïde, et le carboplatine a une AMM uniquement dans les CBPC. Ils sont majoritairement prescrits en association avec d'autres molécules de chimiothérapie (67).

### 2.3.2 Immunothérapie

L'immunothérapie est fondée sur le développement d'anticorps monoclonaux ayant pour but de restaurer l'immunité antitumorale. Les anticorps anti-PDL1 ciblent les antigènes PD-L1 directement à la surface des cellules tumorales. Les anticorps anti-PD1, quant à eux, interagissent avec les protéines membranaires à la surface des lymphocytes T tumoraux, afin de bloquer les signaux négatifs responsables de l'inactivation des lymphocytes T et donc de l'échappement de la tumeur au système immunitaire. Enfin, les anticorps anti-CTLA4 permettent de bloquer la protéine CTLA-4 afin de maintenir l'activation des lymphocytes T (14) [Figure 9].

L'immunothérapie offre depuis quelques années, de nouvelles perspectives de traitement susceptibles de révolutionner la prise en charge des cancers du poumon. En effet, les anticorps monoclonaux anti-PD1 et anti-PD-L1 ont montré leur efficacité dans le traitement du mélanome malin et ont fait l'objet d'essais cliniques de phase I ou II pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires, qui ont conclu à des résultats supérieurs à ceux obtenus pour le mélanome. En monothérapie, des traitements par ces anticorps aboutissaient à des taux de réponse objective de 20%, et une forte augmentation de la survie prolongée. En bithérapie, chez des patients dont la tumeur exprime l'antigène PD-L1, l'association d'anticorps anti-PD1 ou anti-PD-L1 et d'anticorps anti-CTLA-4 a montré des taux de réponse de plus de 50%. Ces thérapies semblent efficaces notamment chez les patients atteints de carcinome épidermoïde, fumeurs, porteurs de forte charge mutationnelle et d'instabilité génétique, ce qui représente 85% des patients non éligibles à un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (14). Dans des essais de phase III comparant un anticorps monoclonal anti-PD1 (pembrolizumab) à la chimiothérapie classique en première ligne chez

des patients avec des tumeurs dont au moins 50% des cellules exprimaient PD-L1, les résultats ont montré « un taux de réponse de 45% contre 28% pour les patients traités par chimiothérapie, un bénéfice significatif de survie sans progression (10,3 contre 6 mois, soit une diminution du risque de progression de 50%), et un bénéfice significatif de survie globale » (diminution du risque de décès de 40%, avec plus de 70% de survie à 1 an chez les patients traités par immunothérapie) (14). De plus, les deux anticorps anti-PD1 pembrolizumab et nivolumab ont des résultats supérieurs au traitement par docétaxel en deuxième ligne de traitement.

Les deux anticorps monoclonaux humains pouvant actuellement être prescrits dans le cadre du traitement du cancer broncho-pulmonaire sont le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®). Pour le pembrolizumab, une extension d'indication a été octroyée par la Commission de la Transparence de l'HAS en mai 2017 (« indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq$  50 %, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK »), il était jusqu'alors indiqué uniquement en traitement de seconde ligne. Le nivolumab a pour l'instant une AMM uniquement dans le traitement de deuxième ligne des CBNPC localement avancés ou métastatiques (67). Les effets indésirables de l'immunothérapie sont principalement auto-immuns (colites, rashes cutanés, diarrhées, arthralgies, pneumopathies immuno-allergiques, atteintes neurologiques).

### 2.3.3 Thérapies ciblées

Depuis 2004, la prise en charge des cancers du poumon a été véritablement reconsidérée grâce à la découverte d'agents thérapeutiques pouvant cibler les anomalies génétiques présentes dans les cancers du poumon, chez certains patients [Figure 9]. La stratégie thérapeutique ne repose alors plus uniquement sur le type histologique et le stade du cancer. Un diagnostic moléculaire est réalisé chez tous les patients atteints d'un « CBNPC non épidermoïde métastatique ou non accessible à un traitement local », afin de connaître leur statut génétique vis-à-vis de plusieurs mutations (par séquençage de l'ADN, PCR, immunohistochimie ou hybridation *in situ* en fluorescence). Les mutations recherchées sont les différentes mutations activatrices des gènes des récepteurs de facteur de croissance de la famille HER et des voies de transduction intracellulaires associées (KRAS/BRAF et PIK3CA/AKT/mTOR), les translocations des gènes *ALK/EML4* et les amplifications des gènes ou une surexpression de protéines membranaires.

Contrairement à la chimiothérapie cytotoxique, lorsqu'un oncogène est ciblé par un ITK, seules les cellules malignes sont impactées, et les cellules saines sont préservées, ce qui entraîne moins d'effets indésirables. Néanmoins, le traitement par thérapie ciblée a fait apparaître de nouveaux effets indésirables, qui n'étaient pas rencontrés jusqu'alors avec les thérapies classiques (l'hypertension artérielle notamment).

## EGFR

La surexpression de l'EGFR est observée dans plus de 60 % des CBNPC, et est associée à un mauvais pronostic (44). Les ITK ciblant l'EGFR disponibles pour le traitement du cancer broncho-pulmonaire sont l'erlotinib (Tarceva®), le gefitinib (Iressa®), l'afatinib (Giotrif®) et l'osimertinib (Tagrisso®). Ils sont indiqués uniquement dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR et administrés par voie orale (67).

L'erlotinib est utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ou « dans le traitement de maintenance en monothérapie chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie standard », mais aussi « dans les formes localement avancées ou métastatiques des CBNPC sans mutation de l'EGFR, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie » (68). Pour le gefitinib, aucune efficacité n'est perçue sans mutation de l'EGFR (69).

L'erlotinib et le gefitinib sont des inhibiteurs réversibles de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (ou HER1), de première génération. Ils inhibent la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. Cependant, la sensibilité des cellules tumorales à ces ITK varie fortement selon les mutations de l'EGFR. De plus, des résistances secondaires à ces ITK peuvent apparaître selon ces mutations, en raison d'une apparition de nouvelles altérations génétiques de l'EGFR (notamment T790M) qui empêchent la fixation de l'ITK, limitant leurs bénéfices thérapeutiques. Afin de palier ces résistances, des ITK irréversibles de deuxième génération (afatinib) et de troisième génération (osimertinib) ont été développés. L'afatinib bloque irréversiblement les signaux provenant des récepteurs de la famille HER. Son indication est « le traitement en monothérapie, des patients adultes et naïfs de traitement ITK anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une ou des mutations activatrices de l'EGFR » ou le traitement des « CBNPC localement avancés ou métastatiques de type épidermoïde progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine ». Des études ont démontré un allongement du temps sans progression d'environ un an (70). L'osimertinib inhibe, quant à lui, l'activité kinase de l'EGFR porteur de la mutation

activatrice et de la mutation de résistance acquise aux ITK T790M. Il est donc indiqué uniquement en seconde ligne de traitement, lorsque le CBNPC est porteur de la mutation *EGFR* T790M de résistance aux ITK de première et deuxième génération (71).

### *EML4-ALK*

Par rapport à la voie de signalisation intracellulaire de la protéine ALK, la mutation génétique entraîne la formation d'un gène de fusion *EML4-ALK* à activité tyrosine-kinase, suite à un échange de matériel génétique entre l'extrémité du chromosome *EML4* et le domaine protéine kinase d'*ALK*. La protéine ALK a une fonction essentielle dans la prolifération cellulaire, la différenciation et le contrôle de l'apoptose. La translocation *EML4-ALK* provoque une « addiction oncogénique », c'est-à-dire que la survie de la tumeur dépend de cette mutation. La protéine ALK possède des variants oncogéniques tels que ROS-1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase) et MET (72,73). Le blocage de l'activité tyrosine-kinase par des ITK spécifiques du gène *ALK* permet ainsi de traiter efficacement les cancers broncho-pulmonaires présentant le réarrangement *EML4-ALK*. Sa recherche lors du diagnostic moléculaire est donc essentielle. Si cette mutation est présente, le traitement fait appel au crizotinib (Xalkori®) et en cas de progression, au céritinib (Zykadia®). Ce sont des inhibiteurs sélectifs du récepteur à activité tyrosine kinase d'*ALK* et de ses variants oncogéniques. Ils bloquent la phosphorylation des protéines de signalisation situées en aval induite par *ALK* et empêchent ainsi la prolifération des cellules cancéreuses *ALK*-dépendantes.

Le crizotinib est indiqué en première ligne de traitement ou plus, « chez des patients adultes ayant un CBNPC *ALK*-positif et avancé, ou dans le traitement des CBNPC ROS-1 positif et avancé » (72). Le céritinib est indiqué en monothérapie « en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène *ALK* », ou « en monothérapie chez les patients préalablement traités par crizotinib » (73).

### *VEGF*

Les traitements anti-angiogéniques ciblent spécifiquement les récepteurs du VEGF. Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF et empêche sa fixation au VEGFR (VEGFR 1 et 2) à la surface des cellules endothéliales. Par ce mécanisme, il neutralise l'activité biologique du VEGF ce qui empêche la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux et fait régresser les vaisseaux tumoraux restants. Ainsi, la croissance tumorale est arrêtée (74).

Concernant le cancer du poumon, l'AMM du bévacicumab est obtenue uniquement dans l'indication « traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine » (67).

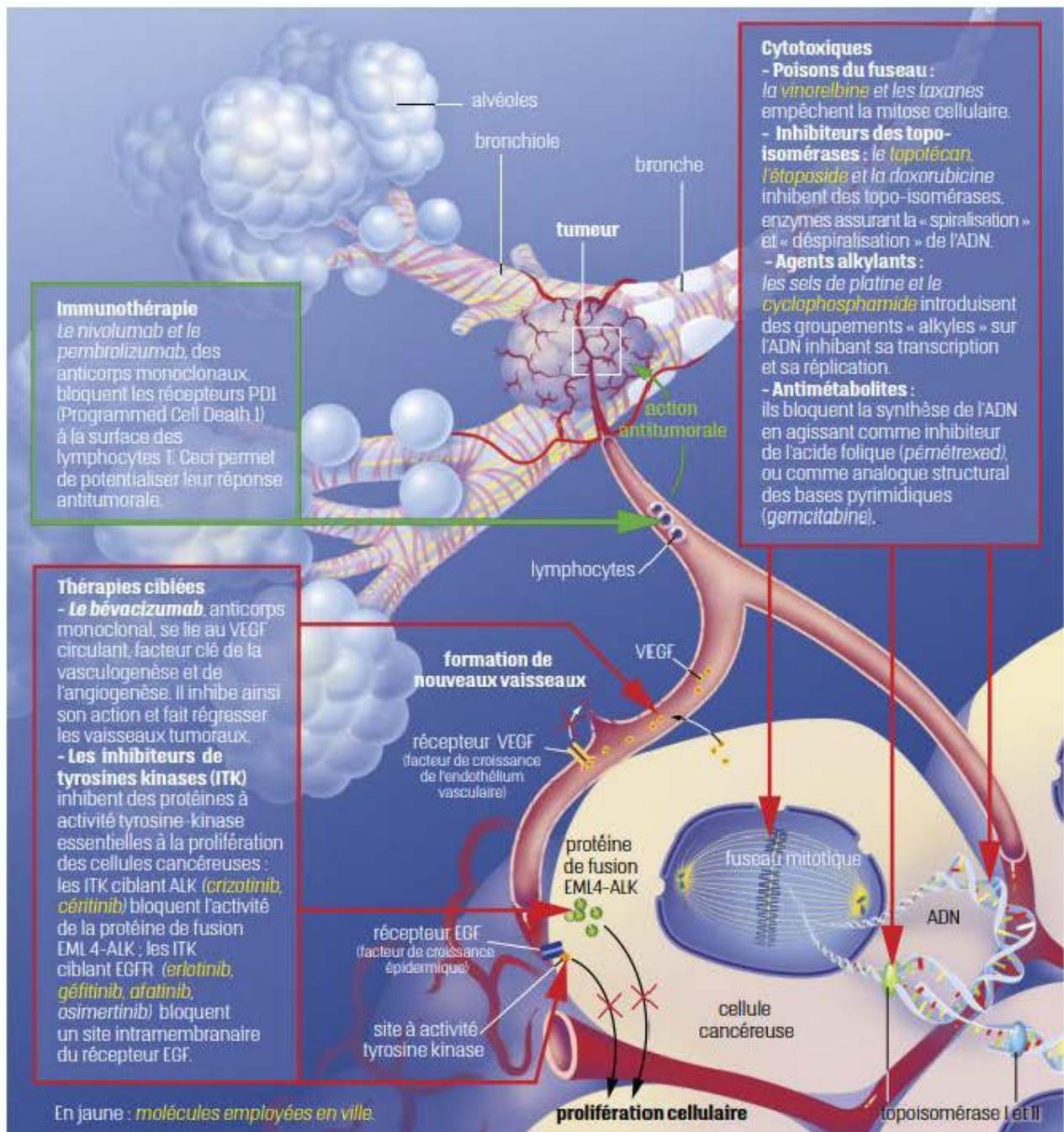


Figure 9 : Mécanismes d'action des principaux traitements du cancer du poumon (31).

## **2.4 Stratégie thérapeutique selon le type et le stade du cancer**

La stratégie thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire repose sur le type histologique du cancer (CBNPC ou CBPC), l'extension tumorale (cancer localisé, localement avancé ou métastatique) et sur la présence de mutations moléculaires de la tumeur. Elle tient également compte de l'âge, des comorbidités et du score de performance (PS) du patient. Le score de performance est une échelle de l'OMS évaluant l'état général du patient et son autonomie, allant de 0 à 4, 0 étant la valeur normale.

### **2.4.1 Cancer bronchique non à petites cellules**

#### **Stades localisés I et II**

Le traitement de première intention est une chirurgie d'exérèse consistant en une lobectomie au minimum avec un curage ganglionnaire étendu, parfois associée à une chimiothérapie néo-adjuvante. En fonction de la taille de la tumeur, une chimiothérapie adjuvante de première ligne à base de vinorelbine et de cisplatine est indiquée, associée à une radiothérapie quatre à huit semaines après la chirurgie (31). En cas de contre-indication de la chirurgie ou de refus du patient, une radiothérapie à visée curative est recommandée [Figure 10]. La stratégie thérapeutique des CBNPC de stades I et II est détaillée en annexe [Annexe III].

#### **Stade localement avancé III**

La prise en charge des CBNPC localement avancés dépend de la possibilité de chirurgie de la tumeur. Si la tumeur est résécable (stade IIIA), une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sel de platine est administrée au patient pendant deux à quatre cycles, suivie d'une chirurgie avec curage ganglionnaire. Au contraire, la chirurgie peut avoir lieu en premier, accompagnée d'une chimiothérapie adjuvante. En cas de tumeur non résécable (stade IIIA non résécables et IIIB), la stratégie thérapeutique associe une radiothérapie et une chimiothérapie de deux à quatre cures à base de sels de platines, administrées de façon concomitante ou séquentielle, selon son état physiopathologique. En effet, ces thérapies sont réalisées de façon séquentielle si le score PS du patient est supérieur ou égal à 2, ou si les patients sont âgés et/ou fragiles. Cependant, pour les patients dont le score PS est de 3 ou 4, aucun traitement curatif n'est envisagé, seuls des soins de supports sont prescrits. La chimioradiothérapie concomitante est quant à elle administrée chez les patients jeunes (moins de 70 ans), avec un PS de 0 ou 1, sans comorbidités. Les traitements utilisés dans

ce cas sont alors cisplatine et vinorelbine, cisplatine et étoposide ou carboplatine et paclitaxel. [Figure 10] (31,75). La stratégie thérapeutique de ces cancers de stade III est détaillée en annexe [Annexe IV].

#### Stades métastatiques IV

La présence de mutation génétique dans les CBNPC de stade IV, permet d'employer des thérapies ciblées. En cas de mutation d'*EGFR*, dans les carcinomes non épidermoïdes, le géfitinib, l'erlotinib ou l'afatinib, peuvent être employés en première ligne, et l'osimertinib en seconde intention, si la mutation T790M est présente.

Si la mutation de l'*ALK* est exprimée, le crizotinib est d'abord employé, puis le cécétinib en cas de progression. Si le carcinome non épidermoïde ne comporte pas de mutations, une chimiothérapie incluant généralement un sel de platine, à raison de quatre à six cycles, espacés le plus souvent de 21 jours est mise en place, selon l'âge et le PS. L'anti-angiogénique bévécizumab y est parfois associé. Dans le cadre d'un carcinome épidermoïde, le traitement dépendra de l'âge et du score PS du patient, incluant également une chimiothérapie à base de sel de platine en première intention [Figure 10] (31,75). Chez les patients répondeurs ou stables à la chimiothérapie de première ligne, dont la toxicité est tolérable, un traitement de maintenance peut être instauré, chez des patients avec un PS de 0 ou 1, et selon leur âge. Il repose sur la continuation des molécules cytotoxiques de première ligne (« Maintenance de continuation ») ou sur un traitement par des molécules différentes (« Switch maintenance »), afin d'éviter une progression de la pathologie. Si le cancer progresse, une chimiothérapie de deuxième intention ou une immunothérapie par nivolumab ou pembrolizumab est indiquée. Une radiothérapie peut être pratiquée sur les métastases (cérébrales, pulmonaires ou surrenaliennes) de façon curative, et de façon palliative au niveau thoracique en cas de symptômes importants. Les stratégies thérapeutiques des CBNPC de stade IV sont détaillées en annexe [Annexe V].

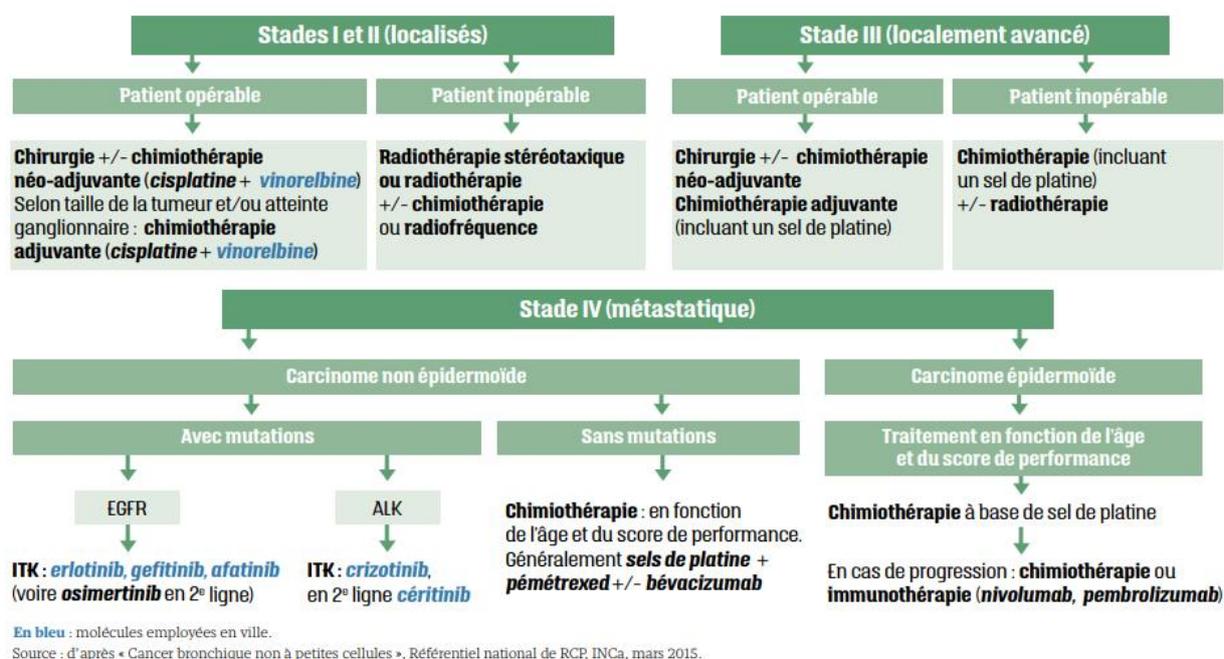


Figure 10 : Prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (31).

#### 2.4.2 Cancer bronchique à petites cellules

Il représente une urgence thérapeutique car son évolution et sa dissémination métastatique sont rapides, notamment au niveau cérébral. Ce type de cancer n'est généralement pas traité par chirurgie (sauf pour de rares cas très localisés), et utilise la bithérapie sel de platine et étoposide en première intention. Pour les formes localisées, la chimiothérapie est associée à une radiothérapie thoracique. Concernant les formes métastatiques, le traitement repose sur une chimiothérapie exclusive, éventuellement associée à une radiothérapie cérébrale prophylactique. La radiothérapie thoracique n'a pas d'indication curative pour les stades diffus, elle est pratiquée uniquement pour un traitement symptomatique lors d'un syndrome cave, afin de diminuer la compression médiastinale, dans un but antalgique (63). En cas de rechute, un traitement chimiothérapeutique de deuxième ligne peut être mis en place, notamment à base de topotécan (31,59) [Figure 11]. Les traitements des CBPC sont détaillés en annexe stade [Annexe VI].



Figure 11 : Prise en charge du cancer bronchique à petites cellules (31).

#### 2.4.3 Molécules disponibles en officine

Trois cytotoxiques sont disponibles en officine de ville : la vinorelbine (Navelbine®), le topotécan (Hycamtin®) et l'étoposide (Celltop®) (31).

Concernant les thérapies ciblées, les trois ITK ciblant l'*EGFR* pouvant être prescrits en première ligne, l'afatinib (Giotrif®), l'erlotinib (Tarceva®) et le géfitinib (Iressa®) sont disponibles en ville, ainsi que les deux ITK ciblant la translocation *ALK-EML4* utilisés dans le traitement du cancer du poumon, le crizotinib (Xalkori®), et le céritinib (Zykadia®).

Ainsi, les traitements des cancers broncho-pulmonaires associent chirurgie, radiothérapie et traitements médicamenteux dont certaines molécules sont disponibles en pharmacie. Ces traitements présentent une multitude d'effets indésirables. Nous verrons donc dans la troisième partie quel est le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces patients.

### ***3. Accompagner les patients atteints de cancer pulmonaire à l'officine***

#### **3.1 Modalités de dispensation des anticancéreux oraux disponibles en ville**

Les anticancéreux oraux disponibles en officine de ville sont soumis à des conditions de prescription et de dispensation restreintes. En effet, ce sont des médicaments de la liste I, avec prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie médicale, en hématologie (sauf Giotrif®, Xalkori® et Zykadia®) ou aux médecins compétents en cancérologie. Ces médicaments nécessitent en plus une surveillance particulière pendant le traitement (76). L'ordonnance hospitalière peut avoir une durée maximale de prescription d'un an, avec une durée de traitement délivrable de quatre semaines. Pour l'enregistrement à l'ordonnancier, doivent être renseignés le nom de l'établissement d'où provient la prescription, le nom, l'adresse ainsi que la spécialité du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament et la quantité délivrée (76).

Pour chaque spécialité disponible à l'officine, nous détaillerons ci-dessous les modalités de dispensation comportant la forme galénique, les dosages disponibles ainsi que leur conditionnement, la posologie et le mode d'administration, les modalités de conservation, le suivi clinique et biologique dont doit bénéficier le patient pendant le traitement, la conduite à indiquer au patient en cas d'oubli d'une prise, et la durée de la contraception efficace à associer au traitement, le cas échéant [Tableaux VIII,IX,X]. Pour les thérapies cytotoxiques, la posologie est établie en fonction de la surface corporelle du patient en mètre carré (m<sup>2</sup>), calculée à partir de la taille et du poids du patient (77).

**Tableau VIII:** Modalités de dispensation des médicaments cytotoxiques utilisés dans la prise en charge du cancer pulmonaire disponibles à l'officine.

<i>DCI</i>	<b>Vinorelbine</b> (78,79)		<b>Topotécan</b> (80,81)		<b>Etoposide</b> (82,83)	
<i>Spécialité Présentation</i>	Navelbine® Capsules molles		Hycamtin® Gélules		Celltop® Capsules molles	
<i>Dosage</i>	20 mg	30 mg	0,25 mg	1 mg	25 mg	50 mg
<i>Condition- nement</i>	Boite de 1 unité	Boite de 1 unité	Boite de 10 unités	Boite de 10 unités	Boite de 40 unités	Boite de 20 unités
<i>Posologie</i>	60 mg/m <sup>2</sup> /semaine en 1 prise, pendant 3 semaines (max 120 mg) Puis 80 mg/m <sup>2</sup> /semaine en 1 prise (max 160 mg) (sauf neutropénie < 500/mm <sup>3</sup> )		2,3 mg/m <sup>2</sup> /jour en 1 prise pendant 5 jours, 1 cure toutes les 3 semaines (J1 = J21).		80 à 300 mg/m <sup>2</sup> /jour en 2 ou 3 prises, pendant 3 à 5 jours, 1 cure tous les 21 à 28 jours Ou 50 à 100 mg/m <sup>2</sup> /jour en 2 ou 3 prises, en cure de 21 jours par mois, ou administration continue	
<i>Mode d'administration</i>	Jour fixe, après un repas léger ou une collation.		Pendant ou en dehors des repas.		Pendant ou en dehors repas, de façon régulière.	
	Avaler directement avec un grand verre d'eau sans écraser, mâcher, sucer ou disperser : contenu irritant. Si contact de la muqueuse buccale avec le contenu, rincer immédiatement avec du sérum physiologique ou de l'eau. Ne pas toucher directement les capsules/gélules (blisters spécifiques) : si contact cutané, rincer immédiatement.					
	Conditionnement sécurisé : retirer une pellicule externe avant de pouvoir extraire le médicament.				Pas de conditionnement sécurisé.	
<i>Conser- vation</i>	Entre +2°C et +8°C. 72 heures à température ambiante.		Entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. A l'abri de la lumière.		Température inférieure à 25°C.	
<i>Suivi clinique et biologique</i>	Indispensable à chaque intercure pour poursuivre le traitement. Si besoin, la cure suivante sera reportée.					
	Hépatique et pulmonaire + NFS le jour même de l'administration.		Hématologique et pulmonaire.		Hématologique	
<i>Oubli</i>	Prendre la dose prévue le jour suivant et décaler les prises ultérieures		Ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante habituellement.			
	Ne pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.					
<i>Contraception efficace</i>	Hommes et femmes en âge de procréer		Femmes en âge de procréer.			
	Pendant tout le traitement + 3 mois après arrêt		Pendant toute la durée du traitement.			

**Tableau IX :** Modalités de dispensation des thérapies ciblées ciblant l'*EGFR* utilisés dans la prise en charge du cancer pulmonaire disponibles à l'officine.

<i>DCI</i>	<b><u>Afatinib</u></b> (70,84)	<b><u>Erlotinib</u></b> (68,85)	<b><u>Géfitinib</u></b> (69,86)
<i>Spécialité Présentation</i>	<i>Giotrif</i> ® Comprimés	<i>Tarceva</i> ® Comprimés	<i>Iressa</i> ® Comprimés
<i>Dosage</i>	20, 30, 40, 50 mg	25, 100, 150 mg	250 mg
<i>Conditionnement</i>	Boite de 28 unités	Boite de 30 unités	Boite de 30 unités
<i>Posologie</i>	40 mg par jour en 1 prise, à adapter selon la tolérance, max 50 mg/jour.	150 mg par jour. Jusqu'à 300 mg/jour pour les fumeurs (baisse exposition de 50 à 60%)	250 mg par jour en continu
<i>Mode d'administration</i>	Prise sans nourriture. Aucun aliment ne doit être ingéré au moins 3 heures avant et 1 heure après la prise.	Prise 1 heure avant ou 2 heures après les repas, de préférence le matin à jeun.	Prise pendant ou en dehors des repas, chaque jour à la même heure.
	Possibilité de disperser dans 100 ml d'eau plate uniquement. Agiter régulièrement jusqu'à dispersion en très petites particules. Boire immédiatement et rincer le verre avec 100 ml d'eau et boire ensuite. Administration par sonde gastrique possible.	Ne pas écraser, mâcher ou disperser les comprimés, les avaler avec un grand verre d'eau.	Possibilité de disperser le comprimé (sans le broyer). Remuer jusqu'à dissolution complète et boire immédiatement. Rincer le verre et boire ensuite. Administration par sonde nasogastrique ou de gastrostomie possible.
<i>Conservation</i>	A température ambiante (< 25°C), dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité et de la lumière.		
<i>Suivi clinique et biologique</i>	Une évaluation de la tolérance hématologique et pulmonaire doit être effectuée chaque mois, afin d'adapter voire d'interrompre le traitement selon l'intensité des effets indésirables.		
	+ surveillance des éruptions cutanées et diarrhées.	+ surveillance de la fonction hépatique et oculaire.	
<i>Oubli</i>	Reprendre le comprimé oublié sauf si la dose suivante est dans moins de 8 heures.	Ne pas reprendre la dose oubliée et ne pas doubler la dose suivante.	Reprendre le comprimé oublié sauf si la dose suivante est dans moins de 12 heures.
<i>Contraception efficace</i>	Femmes en âge de procréer.		
	Pendant tout le traitement + 1 mois après arrêt	Pendant traitement + 2 semaines après arrêt.	Pendant toute la durée du traitement.

Tableau X : Modalités de dispensation des thérapies ciblées ciblant les réarrangements de ALK utilisés dans la prise en charge du cancer pulmonaire disponibles à l'officine.

<i>DCI</i>	<b><u>Crizotinib</u></b> (72,87)	<b><u>Céritinib</u></b> (73,88)
<i>Spécialité</i> <i>Présentation</i>	Xalkori® Gélules	Zykadia® Gélules
<i>Dosage</i>	200 et 250 mg	150 mg
<i>Conditionnement</i>	Boîtes de 60 gélules	Boîtes de 150 gélules
<i>Posologie</i>	250 mg 2 fois par jour. 200 mg 2 fois par jour si mauvaise tolérance.	750 mg soit 5 gélules une fois par jour. Réduction par palier de 150 mg selon tolérance.
<i>Mode d'administration</i>	Prise pendant ou en dehors des repas.	Prise toujours à la même heure, à jeun sans ingérer d'aliment dans les 2 heures précédant et suivant la prise.
	Ne pas ouvrir, mâcher, écraser ou dissoudre les gélules, les avaler entières avec un grand verre d'eau.	
<i>Conservation</i>	A température ambiante (< 25°C), dans son emballage d'origine.	
<i>Suivi clinique et biologique</i>	Une évaluation de la tolérance hématologique, hépatique, cardiaque, pulmonaire doit être effectuée régulièrement, afin d'adapter voire d'interrompre le traitement selon l'intensité des effets indésirables.	
	+ surveillance toxicité oculaire.	+ surveillance toxicité digestive.
<i>Oubli</i>	Reprendre le comprimé si oublié sauf si la prise suivante est dans moins de 6 heures.	Reprendre le comprimé si oublié sauf si la prise suivante est dans moins de 12 heures.
<i>Contraception efficace</i>	Hommes et femmes en âge de procréer.	Femmes en âge de procréer.
	Pendant tout le traitement + 3 mois minimum après arrêt.	

Tous les anticancéreux sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement, le pharmacien doit donc s'assurer de la prise d'une contraception efficace pendant le traitement chez les patients en âge de procréer. Il faut également informer le patient du caractère irritant de ces médicaments afin qu'il les manipule avec précautions. De plus, en raison de leur toxicité, demander au patient de rapporter à l'officine tout médicament inutilisé ou endommagé, afin d'être détruit conformément à la procédure des substances cytotoxiques (89). En cas de contamination des vêtements ou des draps par des vomissures, les laver immédiatement et séparément en machine, à température élevée (60-90°C). Il est conseillé aux hommes d'uriner en position assise.

Le pharmacien doit rappeler au patient de ne jamais arrêter son traitement anticancéreux ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur et de réaliser régulièrement tous les examens nécessaires au suivi. L'inciter également à informer l'oncologue de la totalité de ses traitements, y compris les médicaments pris sans ordonnance. Enfin, indiquer au patient la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise, selon la molécule. Dans tous les cas, il ne doit pas reprendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. En cas de vomissements dans les heures suivant la prise, ne pas reprendre de dose supplémentaire (31).

### **3.2 Effets indésirables des traitements anticancéreux et leur prise en charge à l'officine**

A l'officine, lorsque le patient déclare un ou plusieurs symptômes évoquant un effet indésirable potentiel du traitement anticancéreux, il est nécessaire de l'orienter vers son médecin afin de procéder à des examens complémentaires et réévaluer la balance bénéfice/risque du traitement. Des soins de support sont proposés aux patients afin de diminuer les symptômes liés à la maladie ou aux traitements spécifiques du cancer, de façon médicamenteuse (antalgiques, antibiotiques, antidiarrhéiques) ou non médicamenteuse (activité physique adaptée, conseils hygiéno-diététiques, soins esthétiques, accompagnement psychologique). Le pharmacien d'officine a une place importante pour la mise en place de soins de support chez les patients, en collaboration étroite avec les autres professionnels de santé.

#### **3.2.1 Chirurgie**

Dans les jours qui suivent l'intervention, le patient ressent généralement des douleurs pulmonaires ou au niveau de l'incision, dues aux lésions des tissus lors du geste chirurgical et à la manipulation des organes. Un traitement antalgique adapté au niveau de douleur pourra être administré au patient. En homéopathie, le protocole pré-opératoire associe cinq granules d'*Arnica montana* 9 CH et de *Gelsemium* 15 CH matin et soir pendant les huit jours qui précèdent la chirurgie. Après l'opération, 5 granules d'*Arnica montana* 9 CH, d'*Apis mellifica* 15 CH et de *Nux vomica* 9 CH peuvent être pris toutes les deux heures le premier jour puis quatre fois par jour pendant une semaine. Toute douleur brutale ou violente peut être le signe d'une complication pulmonaire, comme un pneumothorax ou un épanchement pleural, pouvant être fatale. Un encombrement bronchique et une dyspnée apparaissent aussi fréquemment. Enfin, les complications infectieuses restent fréquentes, au niveau de la

cicatrice (abcès de la paroi) ou au niveau pulmonaire (surinfection bronchique, pneumopathie infectieuse). Inciter alors le patient à consulter un médecin en cas de fièvre, d'altération de son état général, de complication de rhume ou de toux, ou en cas de cicatrice douloureuse et boursouflée.

Plusieurs semaines après l'intervention chirurgicale, des douleurs thoraciques peuvent subsister ainsi qu'un essoufflement car l'ablation partielle ou totale d'un poumon diminue la capacité respiratoire du patient. Inciter le patient à pratiquer des exercices de kinésithérapie et de rééducation respiratoire, habituellement initiés durant l'hospitalisation, qui lui permettront d'augmenter son autonomie et d'améliorer sa qualité de vie. Des troubles du rythme peuvent également apparaître, pouvant être traités de façon médicamenteuse. Une boursouflure, une insensibilité ou des douleurs au niveau de la cicatrice peuvent persister dans le temps. Conseiller au patient d'utiliser des soins cicatrisants comme des crèmes réparatrices (Dermatix®, A-Derma Epitheliale A-H®, LRP Cicaplast®) des plaques de silicone (Cica-care®, Mepiform®, Cerederm®) pour accélérer la cicatrisation et atténuer la cicatrice. Le patient doit éviter de l'exposer au soleil et appliquer un écran total pendant deux ans après l'opération. Enfin, une modification de la voix (plus grave et moins forte) peut apparaître, liée à une lésion du nerf laryngé récurrent lors de l'opération, pouvant être pris en charge par un orthophoniste (90).

### 3.2.2 Radiothérapie

Les effets indésirables de la radiothérapie varient selon la dose délivrée, l'âge, l'état général et la radiosensibilité de chaque patient. De plus, une administration concomitante de chimiothérapie accentue ces effets indésirables. Ils peuvent apparaître pendant les séances de radiothérapie ou dans les semaines qui suivent (effets indésirables précoces), ou survenir jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement (effets indésirables tardifs).

La radiodermite aiguë est l'effet indésirable immédiat le plus fréquent. Elle est définie comme un érythème de la peau au niveau de la zone irradiée, semblable à une brûlure, plus ou moins sévère selon la dose de rayonnement délivrée. L'apparition se fait généralement entre la cinquième et la dixième séance de radiothérapie. L'échelle CTCAE (National Cancer Institute's Terminology Criteria for Adverse Events) permet d'évaluer la sévérité de la toxicité cutanée selon quatre grades (91) :

- Grade 1 : Apparition de placards érythémateux, desquamation sèche, diminution de la sudation, sensation de « cuisson » décrite par les patients.

- Grade 2 : Erythème brillant, rouge vif et exsudatif, œdème modéré, dépilation, desquamation suintante au niveau des plis cutanés ou des sillons.
- Grade 3 : Desquamation suintante avec décollements cutanés, mise à nu du derme, œdèmes importants, dysfonctionnement des glandes sudorales, saignement induit par petits traumatismes.
- Grade 4 : Ulcération, hémorragie, nécrose.

Les atteintes de grade 1 et 2 sont réversibles en une ou deux semaines et ne nécessitent la plupart du temps que des arrêts temporaires du traitement. Les atteintes de grade 3 et 4, quant à elles justifient un arrêt définitif de la radiothérapie. Leur guérison demande un à deux mois et elles sont susceptibles de se surinfecter.

Afin de limiter l'apparition de radiodermite, le patient doit préparer sa peau avant le début des séances de radiothérapie en l'hydratant quotidiennement avec une crème ou un lait corporel jusqu'à la veille au soir de la première séance de radiothérapie et protéger la zone irradiée du soleil, des irritations et des traumatismes. Le patient ne doit pas appliquer de crème hydratante sur la zone irradiée dans les quatre heures avant chaque séance, ce qui augmenterait la toxicité des rayonnements (90). Pour prévenir la radiodermite, il est également possible de conseiller en homéopathie *Apis mellifica* 15 CH et *Belladonna* 9 CH, 5 granules de chaque tous les jours de la veille de la première séance jusqu'à 2 mois après la fin de la radiothérapie, ainsi que *Radium bromatum* 15 CH la veille de chaque séance (92). Pendant le traitement, il est nécessaire d'utiliser des produits sans savon, des savons neutres ou des savons surgras, sans parfums ni conservateurs pour la toilette. Les produits cosmétiques parfumés ou contenant de l'alcool sont également à proscrire. Indiquer au patient de ne pas effacer les marquages sur la peau. Bien sécher la peau avec une serviette douce par tamponnements, notamment au niveau des plis et des zones humides. Les bains doivent être évités pendant la radiothérapie car l'excès de chaleur est déconseillé sur la zone irradiée et favorise la macération. Ils peuvent être repris trois à quatre semaines après la dernière séance. Il est important d'informer le patient sur l'importance de la protection des zones irradiées aux UV et lui conseiller de ne pas s'exposer au soleil ou d'appliquer un écran total et des vêtements couvrants le cas échéant (90). Concernant le rasage, s'il est indispensable, le patient doit privilégier l'utilisation d'un rasoir électrique plutôt qu'un rasoir mécanique ou la crème dépilatoire qui agressent la peau. On peut également conseiller de porter des vêtements amples, en coton ou en soie. Une radiodermite chronique peut également apparaître plusieurs mois après la fin de la radiothérapie. Elle se présente sous l'aspect de « peau d'orange » avec perte de souplesse de la peau et hyperpigmentation rouge ou brune. L'apparition d'un cancer cutané secondaire est possible et nécessite un

suivi régulier, notamment si une radiodermite aiguë de haut grade était présente pendant le traitement.

Une irradiation au niveau thoracique provoque fréquemment, après deux à trois semaines de traitement, une inflammation de l'œsophage, de la trachée et/ou du pharynx, généralement réversible après l'arrêt de la radiothérapie. L'œsophagite et la pharyngite entraînent une dysphagie avec déglutition douloureuse (93). Il convient alors d'éviter une alimentation trop chaude, les aliments acides, irritants ou épicés, et d'avoir recours à une alimentation molle, mixée ou liquide pour limiter ces douleurs. En cas de difficultés à s'alimenter avec perte de poids, orienter le patient vers l'équipe médicale qui selon le statut nutritionnel pourra proposer des compléments nutritionnels ou une alimentation temporaire ou définitive par sonde de gastrostomie. Une sténose de l'œsophage associée à des troubles de la déglutition peut aussi se manifester plusieurs mois après la fin du traitement par radiothérapie. Pendant la radiothérapie, les patients peuvent également ressentir des remontées acides. Le recours à un traitement antalgique ainsi qu'à un antiacide local (hydroxyde de magnésium, hydroxyde d'aluminium) ou à un anti-sécrétoire gastrique oral (inhibiteur de la pompe à protons) est possible sur avis médical. L'inflammation du larynx peut provoquer une toux sèche ou une dyspnée. En cas de toux persistante, d'aggravation de la dyspnée, ou de fièvre évoquant une toxicité pulmonaire, orienter le patient vers une équipe spécialisée. Une fibrose pulmonaire peut également apparaître dans les mois ou années qui suivent la radiothérapie, diminuant progressivement la capacité respiratoire du patient.

Quelle que soit la zone irradiée, des nausées et vomissements peuvent survenir dans les heures qui suivent une séance de radiothérapie et l'asthénie peut s'accroître.

### 3.2.3 Traitements médicamenteux

Nous détaillerons de façon non exhaustive dans cette partie les effets indésirables les plus fréquents et les effets indésirables graves nécessitant une surveillance particulière. Selon leur intensité et leur sévérité, le patient est hospitalisé ou pris en charge en ambulatoire. C'est dans ce deuxième cas que la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient atteint de cancer a son importance, en collaboration avec le médecin référent ou l'oncologue [Tableau XI].

## Chimiothérapie

Les médicaments cytotoxiques ne ciblant pas de façon sélective les cellules cancéreuses, ils génèrent beaucoup d'effets indésirables en détruisant les cellules saines à renouvellement rapide, comme les cellules de la moelle osseuse, du tube digestif ou des follicules pileux. L'intensité des effets indésirables est variable selon la molécule et la dose administrée, la sensibilité et l'état général du patient. Ils peuvent être cumulatifs au fur et à mesure des cures. Il est important d'avertir le patient sur la survenue probable de ces effets indésirables mais d'insister aussi sur le fait que la présence ou l'absence de ces effets n'est pas liée à l'efficacité du traitement.

### 3.2.3.1.1. Toxicité digestive

#### 3.2.3.1.1.1. Nausées et vomissements

Le potentiel émétisant de chaque molécule anticancéreuse a été évalué compte tenu du délai d'apparition, de la durée et de la sévérité des nausées et vomissements. Les molécules pour le traitement du cancer du poumon ayant un potentiel hautement émétisant (vomissements dans plus de 90% des cas) sont le cisplatine (à des doses  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) et le cyclophosphamide (à des doses  $\geq 1,5$  g/m<sup>2</sup>). Parmi les molécules au potentiel moyennement émétisant (vomissements dans 30 à 90% des cas), on retrouve le carboplatine, le cisplatine (à des doses  $< 70$  mg/m<sup>2</sup>), le cyclophosphamide (à des doses  $< 1,5$  g/m<sup>2</sup>), la doxorubicine, l'étoposide (per os), et la vinorelbine (per os). Les médicaments qui provoquent des vomissements dans 10 à 30 % des cas ont un potentiel émétisant faible. Le docétaxel, l'étoposide (voie IV), la gemcitabine, le paclitaxel, le pémétréxed, et le topotécan en font partie. Enfin, le potentiel émétisant est faible (vomissements dans moins de 10 % des cas) pour la vinorelbine administrée par voie IV (94).

La prise en charge des nausées et vomissements prend alors en compte plusieurs paramètres : le potentiel émétisant du traitement, le délai d'apparition de ces troubles par rapport à l'administration du médicament et leur durée. Les nausées et vomissements aigus apparaissent au cours des 24 premières heures suivant l'administration du médicament, les nausées et vomissements retardés surviennent au-delà de 24 heures après l'administration, les nausées et vomissements anticipés en lien avec une forte anxiété apparaissent dans les 24 heures précédant l'administration. Ainsi, le protocole antiémétisant est choisi selon ces paramètres et selon les facteurs de risque du patient (âge, sexe, anxiété, éthyliste chronique, antécédents de nausées/vomissements) et est réévalué et adapté entre chaque

cure selon les résultats. Quatre classes médicamenteuses sont disponibles pour la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits.

Les « sétrons » sont des antagonistes des récepteurs de type 3 (5HT<sub>3</sub>) à la sérotonine, principal neurotransmetteur responsable des vomissements induits par les traitements anticancéreux. L'ondansétron (Zophren® et génériques) et le granisétron (Kytril®) sont des médicaments d'exception disponibles à l'officine. L'ondansétron se présente sous forme orale (comprimés pelliculés, lyophilisats ou sirop), rectale ou injectable (IV). La dose initiale est généralement de 8 mg, 30 minutes avant la chimiothérapie pour la voie injectable ou deux heures avant lors d'une prise par voie orale, puis des doses de 8 mg peuvent ensuite être administrées toutes les douze heures pendant cinq jours maximum pour les nausées et vomissements retardés (95). Le granisétron se présente sous forme de comprimés pelliculés ou sous forme de solution injectable en intraveineuse. La dose quotidienne est de 2 mg (en une ou deux prises), avec une première prise dans l'heure précédant l'administration du médicament émétisant et le traitement peut être poursuivi ensuite pendant une semaine (96). Les sétrons sont habituellement prescrits en association aux corticoïdes (généralement la prednisolone) qui potentialisent leurs effets antiémétiques, le mécanisme d'action étant en revanche mal connu. Ces deux sétrons dits « de première génération » ne sont pas efficaces contre les nausées et vomissements retardés. Dans ce cas, une autre molécule de la famille des « sétrons », le palonosétron (Aloxi®), réservé uniquement à l'usage hospitalier et sous forme injectable, peut être plus efficace, du fait de sa demi-vie plus longue.

L'aprépitant (Emend®), médicament d'exception, est un antagoniste des récepteurs à la neurokinine ou substance P, administré pendant trois jours, toujours en association à un corticoïde (généralement dexaméthasone) et à un sétron, afin de potentialiser l'effet antiémétique. La première prise se fait une heure avant l'administration de l'anticancéreux à une dose de 125 mg, puis les deux jours suivant la posologie est de 80 mg le matin (97).

Les neuroleptiques, antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub> de la dopamine, préviennent les vomissements par blocage des récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques. Parmi eux, le métoclopramide (Primperan® 10 mg, Anausin® LP 15 mg) s'administre à la posologie de 10 mg jusqu'à trois fois par jour ou 15 mg une à deux fois par jour, pendant 5 jours maximum (98). Le métopimazine (Vogalène®) s'administre jusqu'à 30 mg par jour, selon la forme galénique et l'intensité des troubles pendant 5 jours maximum (99), et l'aliprazide (Plitican®), à la posologie de 200 mg/jour maximum (100).

Enfin, les benzodiazépines peuvent être utilisées en cas de vomissements anticipés et sont administrées la veille de la cure. Elles n'ont pas de propriétés anti-émétiques mais vont permettre de lutter contre l'anxiété pouvant être responsable de vomissements par anticipation. Les molécules de choix sont l'alprazolam (Xanax®), le lorazépam (Temesta®) ou le bromazépam (Lexomil®) (94).

A l'officine, lors de la dispensation de ces protocoles antiémétiques, le pharmacien peut également prodiguer quelques conseils hygiéno-diététiques permettant de limiter les nausées et vomissements. Il faut tout d'abord éviter les aliments gras, frits, très sucrés ou épicés qui sont difficiles à digérer et tous les aliments qui dégagent de fortes odeurs et qui peuvent écœurer le patient. Il en est de même pour la fumée de tabac ou les parfums. Il faut privilégier les aliments froids ou tièdes, qui génèrent moins d'odeur, et des repas légers et fractionnés, plus faciles à digérer. Même s'il est très important de s'hydrater, il n'est pas recommandé de boire pendant les repas mais plutôt tout au long de la journée, par petites gorgées, des boissons fraîches, notamment gazéifiées ou à base de cola, qui peuvent aider à diminuer les nausées. Afin de faciliter la digestion, ne pas s'allonger dans l'heure qui suit le repas. En cas de vomissements, se rincer la bouche avec de l'eau froide et stopper toute alimentation et boisson pendant une à deux heures après la fin des vomissements. Recommencer ensuite à s'hydrater avec de petites quantités d'eau, de bouillon ou autre liquide, consommer ensuite des aliments mous (yaourts, compotes, céréales cuites...) avant de rétablir progressivement une alimentation solide. Il est important de sensibiliser le patient au risque de déshydratation et aux signes devant l'amener à consulter rapidement un médecin : altération de l'état général, perte de poids supérieure à 10 %, crampes, douleurs rénales, hypotension (77,101).

En homéopathie, il est possible de conseiller plusieurs souches contre les nausées et vomissements à la posologie de 5 granules 3 à 4 fois par jour ou au rythme des nausées et selon les symptômes du patient comme *Nux vomica* 9 CH, *Colchicum autumnale* 9 CH, *Ipeca* 9 CH, *Cocculus* 9 CH, ou encore *Tabacum* 9 CH (92).

#### 3.2.3.1.1.2. Diarrhées et constipation

La toxicité digestive des traitements médicamenteux du cancer du poumon se traduit fréquemment par des diarrhées. Les molécules les plus responsables sont les vinca-alcaloïdes, notamment la vinorelbine. Les diarrhées surviennent surtout le premier mois mais peuvent persister durant tout le traitement. Leur intensité peut conditionner la poursuite ou l'arrêt du traitement, notamment chez les sujets âgés, plus sensibles à la déshydratation.

Des antidiarrhéiques sont donc généralement prescrits aux patients, comme le lopéramide (Imodium®, Arestal®) qui ralentit le transit intestinal ou le racécadotril (Tiorfan®) qui diminue l'hypersécrétion d'eau au niveau intestinal. Enfin, la diosmectite (Smecta®), un adsorbant restaurant la perméabilité normale de la muqueuse intestinale peut également être associé. La posologie du lopéramide est de 2 gélules dès la première selle liquide puis d'une gélule après chaque selle non moulée, sans dépasser 8 gélules par jour pour un adulte. La posologie du racécadotril est d'une gélule dès la première selle liquide puis d'une gélule trois fois par jour, au début de chaque repas, sans dépasser 7 jours de traitement. Enfin, la diosmectite s'administre à distance des repas et des autres médicaments (deux heures minimum), avec une posologie de 3 à 6 sachets par jour. Ces traitements doivent être accompagnés de mesures hygiéno-diététiques : le régime alimentaire doit être adapté, en privilégiant les aliments pauvres en fibres (riz blanc, pâtes, pommes de terre et carottes cuites à la vapeur, bananes mûres, compotes de pommes, fromages à pâte cuite, pain et biscottes) et la cuisson sans matière grasse (101), et éviter les aliments riches en fibres comme les fruits et légumes, les matières grasses et les produits laitiers qui peuvent être mal digérés, les épices et l'alcool qui sont irritants pour le système digestif et le café qui accélère le transit (77). Privilégier ensuite des viandes maigres (poulet, dinde, bifteck, faux-filet), du poisson peu gras, et réintroduire progressivement les fruits et légumes cuits puis crus. Il est nécessaire de bien s'hydrater, les signes de déshydratation devant amener le patient à consulter rapidement un médecin sont les mêmes que ceux précédemment cités (Cf 3.2.3.1.1.1). En homéopathie, le pharmacien peut conseiller en cas de diarrhées les souches *Arsenicum album 15 CH*, *Podophyllym 9 CH* ou encore *Veratum album 9 CH* (92).

A l'inverse, certains traitements médicamenteux peuvent engendrer une constipation. Les vinca-alcaloïdes et les inhibiteurs de topoisomérase en provoquent fréquemment. Si un patient se plaint de constipation, il est nécessaire de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques avant d'avoir recours aux laxatifs. On peut donc conseiller au patient de boire au moins deux litres de liquide par jour (eau fortement minéralisée, jus de pruneaux ou autres jus de fruits, thé, café), dont un grand verre d'eau fraîche au réveil, de manger équilibré en privilégiant les aliments riches en fibres comme les fruits et légumes frais crus et avec la peau, les légumineuses, les fruits séchés, les graines et les noix (101). De plus, pratiquer une activité physique quotidienne peut aider à lutter contre la constipation. Si ces mesures ne suffisent pas et si le patient présente moins de deux selles par semaine, l'utilisation d'un laxatif, généralement osmotique (macrogol, lactulose) ou de lest (spécialités à base de fibres ou de mucilages) est possible, sur avis médical.

### 3.2.3.1.1.3. Mucites et dysgueusies

Les mucites ne doivent pas être négligées car, de part la douleur qu'elles peuvent engendrer, il y a un risque de diminution de l'alimentation du patient ainsi qu'un risque de surinfection des lésions. Elles apparaissent le plus souvent en cas de traitement par vinca-alcaloïdes ou inhibiteurs de topo-isomérase. Ainsi, pour limiter leur survenue, préconiser au patient de réaliser régulièrement des soins bucco-dentaires. En effet, il est recommandé de se brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dents souple et du dentifrice doux (sans menthol) puis de réaliser des bains de bouches avec du bicarbonate de sodium 1,4% ou un bain de bouche antiseptique sans alcool (Ex : chlorexidine Paroex®), au moins six fois par jour, soit toutes les quatre heures, après chaque repas et avant le coucher. L'alimentation est aussi à adapter, en privilégiant notamment les aliments moelleux, onctueux ou mixés et en évitant les aliments qui favorisent l'apparition d'aphtes (gruyère, noix, ananas), les aliments épicés, acides (citron, vinaigre, moutarde), trop durs, secs ou croquants pouvant endommager la paroi buccale déjà sensibilisée. En cas de douleurs ou de sensation d'assèchement de la bouche, proposer aux patients de sucer des glaçons, des glaces à l'eau, des sorbets ou des bonbons à la menthe et de boire beaucoup. S'hydrater aussi les lèvres régulièrement avec de la lanoline, de la vaseline ou du beurre de cacao et hydrater la muqueuse buccale avec un spray contenant de l'eau ou un brumisateur, ou avoir recours à de la salive artificielle (Ex : Aequasyl® spray buccal), sur avis médical. Les signes devant encourager le patient à contacter un professionnel de santé sont de fortes douleurs qui ne sont pas soulagées par les bains de bouches, des stomatites rendant difficile l'alimentation du patient et en cas de perte de poids supérieure à 10 % du poids total en quelques semaines. Un traitement antalgique peut être prescrit par les médecins selon l'intensité des douleurs, ainsi que des anesthésiques comme la xylocaïne par voie locale ou encore des bains de bouches antimycosiques (Fungizone®) (77). *Kalium bichromicum* 9 CH et *Mercurius corrosivus* 7 CH peuvent être proposés en réponse homéopathique, à la posologie de 5 granules une fois par jour en préventif ou 3 à 5 fois par jour en curatif. En cas de candidose buccale, proposer 5 granules 2 fois par jour de *Monilia albicans* 9 CH.

L'altération du goût peut s'exprimer sous différentes formes selon les patients : perte du goût totale ou partielle, perception erronée des aliments (amplification du salé, du sucré, de l'amertume ou de l'acidité), ou apparition d'un goût désagréable comme un goût métallique. Les sels de platine en provoquent très fréquemment.

Une altération de la perception du goût peut avoir un impact non négligeable sur l'état psychologique du patient car la prise de repas est souvent associée à un moment de plaisir et de partage en communauté. Souvent, en l'absence de plaisir de manger, le patient s'alimente moins ce qui accélère sa perte de poids. La dysgueusie peut aussi être liée à une production insuffisante de salive et peut également altérer l'odorat. Il n'y a pas de traitement spécifique permettant de corriger une dysgueusie mais il faut cependant rassurer le patient sur le fait qu'elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement anticancéreux. La prise en charge à l'officine repose donc uniquement sur des conseils diététiques.

Lors d'une perte de goût, les patients ont tendance à resaler les plats leur paraissant trop fades. Leur proposer plutôt d'utiliser des épices, des herbes aromatiques et autres aromates (moutarde, jus de citron, vinaigre...). Ils peuvent aussi privilégier les aliments forts en goût comme le fromage, les charcuteries par exemple et les fruits pour leur acidité.

En cas de goût désagréable en bouche, proposer aux patients de consommer des aliments frais ou froids qui ont un goût plus neutre. Les épices et condiments pourront aussi masquer un goût désagréable. Leur suggérer de boire de l'eau gazeuse avec du jus de citron ou du jus d'orange juste avant, pendant et après le repas, ou de mâcher des chewing-gums ou de sucer des bonbons mentholés pour neutraliser les goûts désagréables. Il est conseillé de masquer le goût des aliments responsables du goût métallique dans la bouche, à savoir les viandes rouges et les légumes verts, en ajoutant du fromage ou des sauces lors de leur préparation, ou de privilégier les viandes blanches, les poissons, les œufs, les laitages et les féculents (102).

#### 3.2.3.1.2. Toxicité hématologique

La plupart des chimiothérapies cytotoxiques sont très fréquemment responsables d'une hématotoxicité. Cette toxicité peut affecter une, deux, voire les trois lignées cellulaires. Une neutropénie expose le patient à un risque infectieux, une anémie entraîne asthénie, pâleur et dyspnée et une thrombopénie engendre un risque hémorragique. Lorsque les trois lignées cellulaires sont touchées, le patient est en aplasie médullaire, ce qui représente une urgence médicale. Les sels de platine (particulièrement le carboplatine), les vinca-alcaloïdes, les taxanes ou encore les inhibiteurs de topo-isomérase entraînent fréquemment une myélosuppression affectant les trois lignées.

### 3.2.3.1.2.1. Neutropénie

Lors d'un traitement cytotoxique, la prise en charge de la neutropénie se fait lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à  $1\ 000/\text{mm}^3$  et elle est considérée comme sévère lorsque son taux est inférieur à  $500/\text{mm}^3$ . La neutropénie débute généralement après huit jours de traitement et le taux le plus bas ou « Nadir », est atteint entre le dixième et le quinzième jour. La conséquence d'une neutropénie est un risque infectieux important voire une septicémie. Ce risque accroît avec la durée, la rapidité d'installation et l'intensité de la neutropénie. La présence de facteurs de risque liés au patient (âge élevé, présence de comorbidités, mauvais état général...) ou au traitement augmente le risque de survenue d'une neutropénie. La doxorubicine, le cyclophosphamide, le docétaxel ou le paclitaxel sont des molécules à risque de neutropénie sévère. De la fièvre, des frissons, une toux ou des brûlures mictionnelles sont les principaux signes évocateurs d'une infection chez un patient neutropénique. La neutropénie fébrile peut être une urgence nécessitant le recours à une antibiothérapie à large spectre et la réalisation d'un hémogramme. Selon le risque de septicémie associé, une antibiothérapie par voie orale peut être prescrite en ambulatoire avec surveillance clinique pendant 48 heures ou administrée par voie intraveineuse à l'hôpital. Les neutropénies sévères sont prises en charge par injection de facteurs de croissance hématopoïétique de la lignée granulocytaire G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factors). Ces facteurs de croissance hématopoïétique peuvent également être prescrits en prophylaxie primaire ou secondaire, auquel cas ils seront dispensés à l'officine.

Trois facteurs de croissance sont actuellement disponibles : le filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>, Nivestim<sup>®</sup>, Ratiograstim<sup>®</sup>, Tevagrastrim<sup>®</sup>, Zarzio<sup>®</sup>, Accofil<sup>®</sup>), le pegfilgrastim (Neulasta<sup>®</sup>) et le lénograstrim (Granocyte<sup>®</sup>). Ce sont des médicaments à prescription initiale hospitalière valable trois mois avec renouvellement possible par tout médecin. Le traitement débute au moins 24 heures après la fin de la cure de chimiothérapie. La posologie pour le filgrastim est de  $0,5\ \text{MUI} (= 5\ \mu\text{g}) / \text{kg}/\text{jour}$  en injection sous-cutanée ou intraveineuse (103). L'injection quotidienne doit être poursuivie jusqu'à ce que le Nadir soit dépassé et que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit revenu à la normal, soit jusqu'à 14 jours de traitements consécutifs. La posologie du lénograstrim est de  $19,2\ \text{MUI}/\text{m}^2 (=150\ \mu\text{g})$  en injection sous-cutanée quotidienne jusqu'à ce que la date estimée du Nadir soit passée et que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit suffisamment élevé pour arrêter le traitement (104), soit au maximum 28 jours de traitement. Enfin, la posologie du pegfilgrastim est d'une unique injection de 6 mg en voie sous-cutanée après chaque cycle de chimiothérapie (105). Une surveillance étroite de la numération formule sanguine doit être effectuée parallèlement à

l'administration de ces traitements, ainsi que de la densité minérale osseuse, notamment si le traitement dure plus de six mois.

A l'officine, lors de la dispensation des facteurs de croissance, quelques conseils peuvent être prodigués aux patients neutropéniques afin d'éviter le risque d'infection. Le système immunitaire étant affaibli, il est important d'éviter le contact avec des personnes enrhumées mais aussi d'éviter de fréquenter des lieux publics ou d'emprunter les transports en commun. Il faut également éviter de se blesser en se protégeant les mains des coupures ou brûlures par le port de gants, en ne marchant pas pied nus, en privilégiant le rasoir électrique plutôt que les lames de rasoir. Le patient devra aussi faire attention à son alimentation afin d'écartier tout risque d'intoxication alimentaire : ne pas consommer de crustacés, de fromages au lait cru, de charcuterie à la coupe, de fruits crus non épluchés, d'aliments préparés depuis plus de 24 heures ou de viande insuffisamment cuite. Il devra être attentif à l'hygiène bucco-dentaire afin d'éviter tout risque d'infection (brossage des dents et de l'appareil dentaire deux fois par jour, utilisation de brossettes interdentaires) et avertir le médecin en cas de saignements des gencives ou de mucites car leur risque de surinfection est plus important lorsque le patient est en neutropénie. Rappeler au patient qu'il doit signaler sans délai tout symptôme évocateur d'une infection (fièvre, brûlure à la miction, toux, diarrhée, rougeur ou douleur au niveau du cathéter). Enfin, il devra éviter de prendre des antalgiques ou antipyrétiques en continu qui pourraient masquer la fièvre (106).

#### 3.2.3.1.2.2. Anémie

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl chez les femmes, 13 g/dl chez les hommes et elle est sévère si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. L'anémie induite par les médicaments cytotoxiques survient généralement plus tard que la neutropénie, c'est-à-dire entre le huitième et le vingt-et-unième jour après le début du traitement ou parfois après plusieurs mois de traitement. Elle peut s'accroître au fur et à mesure des cures de chimiothérapie. Les signes évocateurs d'une anémie sont surtout une forte asthénie, un essoufflement à l'effort ou au repos selon l'importance de l'anémie, une tachycardie, des vertiges, une pâleur des muqueuses (lèvres), une froideur cutanée et des troubles de la concentration, mais d'autres symptômes comme des troubles du sommeil, un sentiment de déprime ou une perte d'appétit peuvent également apparaître. L'anémie secondaire à un traitement anticancéreux est très fréquente, notamment avec les sels de platine. De plus, elle peut être exacerbée par des comorbidités (syndrome inflammatoire, infiltration de la tumeur dans la moelle osseuse, dénutrition, saignement, insuffisance rénale) et elle est d'autant plus importante chez les femmes. Un bilan biologique complet doit donc

être effectué à la découverte d'une anémie pour rechercher la cause et la traiter (supplémentation en fer, en vitamines B12 et/ou B9). En second lieu, le patient peut être traité par des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), puis un traitement de maintenance sera poursuivi à la posologie minimale efficace pendant toute la chimiothérapie du patient. Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 9 g/dl ou pour les diminutions importantes mettant en jeu le pronostic vital du patient, une transfusion de culot globulaire permet d'augmenter rapidement l'hémoglobinémie (la transfusion d'un culot globulaire augmente le taux d'hémoglobine de 1g/dl). Dans ce cas, les agents stimulant l'érythropoïèse sont insuffisants, compte tenu de leur délai d'action de l'ordre de deux à trois semaines, mais peuvent être associés à la transfusion ou prendront le relais ensuite, le risque d'accident immunologique, allergique ou infectieux lors d'une transfusion étant non négligeable. Environ un tiers des patients sont non répondeurs aux ASE et devront avoir recours aux transfusions sanguines.

Trois types d'érythropoïétines sont disponibles sur le marché : l'époétine alpha (Eprex®) et ses deux biosimilaires l'époétine zêta (Retacrit®) et l'époétine thêta (Eporatio®) ; l'époétine bêta (Neorecormon®) et la darbépoétine (Aranesp®). Les époétines alpha et bêta sont des protéines recombinantes humaines. La darbépoétine a une demi-vie est plus longue que ces deux dernières. Ce sont des médicaments d'exception disponibles à l'officine, à prescription initiale hospitalière annuelle avec renouvellement possible par tout médecin. Elles sont administrées par voie sous-cutanée dès le début de la chimiothérapie selon les facteurs de risque. La posologie de l'époétine alpha ou bêta est de 450 UI/kg une fois par semaine ou 150 UI/kg trois fois par semaine (107). Concernant l'Aranesp®, la posologie est de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines ou 2,25 µg/kg toutes les semaines (107). Sa conservation se fait également à l'abri de la lumière et à +4°C, avec possibilité de le conserver sur une période unique de sept jours à température ambiante. Une surveillance biologique sera effectuée régulièrement, afin de contrôler l'hémoglobinémie et le taux de potassium qui peut augmenter lors d'injections d'érythropoïétine. De plus, les érythropoïétines pouvant également faire augmenter la pression artérielle (dans 1 à 10 % des cas), un contrôle est réalisé mensuellement (106).

Les conseils à proposer au patient anémié afin de faciliter leur quotidien sont de prioriser les activités pour se préserver au mieux de la fatigue et de faire régulièrement des pauses et de courtes siestes. Des professionnels de santé (ergothérapeutes, kinésithérapeutes) pourront l'aider à réorganiser son habitat et des auxiliaires de vie à accomplir ses tâches ménagères. De plus, une alimentation riche en fer, vitamines B9 et B12 peut aider à lutter contre l'anémie. Pour cela, le patient devra privilégier les viandes rouges, les abats, les volailles, les œufs et les produits de la mer (fruits de mer, anchois, sardines)

qui sont riches en fer, et les aliments riches en fibres complètes dont la teneur en fer et vitamine B9 est importante, comme les céréales complètes, les légumineuses et la levure de bière. Enfin, afin d'améliorer l'assimilation du fer alimentaire, on peut conseiller au patient de consommer des aliments riches en vitamine C, comme les fruits et légumes, qui contiennent également des vitamines B9 et B12, à condition de les consommer crus ou cuits à la vapeur afin de préserver la qualité de leurs nutriments.

#### 3.2.3.1.2.3. Thrombopénie

En cas de thrombopénie sévère, seul un traitement curatif par transfusion de culot plaquettaire est possible à l'hôpital. A l'officine, on peut néanmoins avertir le patient sous chimiothérapie des signes cliniques d'une thrombopénie devant l'amener à consulter rapidement un médecin : épistaxis, pétéchies ou hématome cutané important, gingivorragie, hématurie, hémorragie du fond de l'œil.

#### 3.2.3.1.3. Toxicité cutanée et des phanères

##### 3.2.3.1.3.1. Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité se manifestant par des éruptions cutanées sont régulièrement rencontrées chez les patients traités pour un cancer du poumon. Lors d'un traitement par taxanes, elles se manifestent chez un tiers des patients et se traduisent généralement par des bouffées vasomotrices et des éruptions cutanées transitoires qui ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement (108). Cependant, dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité sévères pouvant être fatales peuvent survenir lors des perfusions de ces médicaments, se traduisant par un bronchospasme, une hypotension sévère ou un rash cutané généralisé, nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et une prise en charge symptomatique (67). Avec le docétaxel, une rétention hydrique y est souvent associée et est parfois sévère (pleurésie, péricardite). La prise de corticoïdes oraux avant les perfusions de taxanes peut alors réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et des réactions d'hypersensibilité (67). Avec les antimétabolites (gemcitabine notamment), les éruptions cutanées de type réaction allergique avec prurit sont rencontrées dans plus de 10% des cas. L'application de crème émolliente peut apaiser les sensations de démangeaisons.

### 3.2.3.1.3.2. Sécheresse cutanée et syndrome mains-pieds

Le syndrome mains-pieds se traduit par des sensations de brûlure et d'engourdissement au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, des douleurs, une sécheresse importante, associées à l'apparition de cloques, de rougeurs et d'œdèmes (77).

Lors d'un traitement par docétaxel, l'apparition de ce syndrome est fréquente et sévère, pouvant conduire à l'interruption temporaire ou définitive du traitement (109). Il en est de même avec les antimétabolites, dont l'administration de pémétréxed est généralement associée à une corticothérapie orale à une dose équivalente à 4 mg de dexaméthasone deux fois par jour la veille, le jour même et le lendemain de l'administration de pémétréxed, afin d'éviter l'apparition du syndrome mains-pied ou de réduire sa gravité (66).

A l'officine, on peut recommander aux patients d'utiliser pour la toilette des soins dermocosmétiques lavants émoullissants ou surgras, sans parfum et à pH physiologique disponibles à l'officine afin de purifier et de relipider la peau, puis de sécher sa peau en tamponnant avec la serviette et appliquer deux à trois fois par jour, une crème hydratante en couche épaisse sur tout le corps, en insistant sur les pieds et les mains afin de consolider le rôle de barrière de la peau. La crème Dexeryl®, souvent prescrit par les médecins en prévention de ce syndrome, peut être suffisante dans un premier temps, mais dans des stades plus avancés, on peut recommander l'application d'un baume ou de crèmes pour sécheresse extrême (*A-Derma Exoméga®* baume émoullissant, *LRP Lipikar®* Baume AP, *Bioderma Atoderm®* baume AP...). Des gammes dermocosmétiques pour peaux sensibles ou fragilisées (*La Roche-Posay, Avène...*) ou des gammes spécifiques pour personnes atteintes de cancer (*Même*) sont disponibles en officine.

Eviter l'utilisation de produits irritants comme les parfums et le contact avec des produits ménagers détergents sans gants. Préférer les douches tièdes aux bains qui favorisent la macération et maintenir les mains hors de l'eau au maximum (108). De plus, garder une peau nue au maximum ou porter des vêtements amples afin de limiter la transpiration, les pressions et les frictions. Réaliser un soin de manucure et pédicure par un professionnel avant le début du traitement. Limiter également l'exposition à la chaleur et au soleil ou porter une protection vestimentaire et appliquer un écran total toutes les deux heures sur les parties découvertes (90). Pour soulager les douleurs, l'application de poches de froid sur les pieds et les mains ou la prise de bains rapides d'eau froide est recommandée. Si l'érythème devient trop douloureux ou invalidant, ou en cas de rougeur et

de gonflement, en informer le médecin qui pourra réduire les doses, espacer les cures de chimiothérapie voire interrompre le traitement.

Contre le syndrome main-pied en phase érythémateuse, le pharmacien peut conseiller en homéopathie selon les symptômes, cinq granules matin et soir de *Sanguinaria canadensis* 9 CH, *Lachesis mutus* 15 CH ou encore *Phosphorus* 15 CH et en phase de desquamation, *Graphites* 9 CH, *Natrum muriaticum* 15 CH et *Petroleum* 5 CH.

#### 3.2.3.1.3.3. Atteintes unguéales

Tous les traitements cytotoxiques peuvent fragiliser les ongles, ralentir leur pousse ou les faire tomber. Les anthracyclines (doxorubicine) et le cyclophosphamide en particulier provoquent des décollements des ongles et des sillons transversaux (110). Les effets indésirables touchant les phanères surviennent plusieurs semaines après l'initiation du traitement et sont réversibles.

Afin de prévenir ces désagréments, conseiller aux patients d'appliquer une base riche en silicium pour les renforcer, puis, pour les patientes, d'appliquer par-dessus deux couches de vernis coloré afin de les protéger des rayons UV. Des gammes spécifiques sont disponibles en pharmacie (*Même*, *La Roche Posay Silicium*, *Evonail*, *Ecrinal*) Le recours au dissolvant devra se faire au maximum une fois par semaine, avec un produit sans acétone. Proscrire le port de faux ongles. Le patient devra également éviter les traumatismes en coupant ses ongles courts et droits, sans les ronger, et en portant des gants pour faire la vaisselle, le ménage ou encore le jardinage (90).

#### 3.2.3.1.3.4. Alopécie

L'alopécie est un effet indésirable fréquent lors d'un traitement par chimiothérapie. Les premières chutes de cheveux apparaissent généralement deux à trois semaines après le début du traitement. L'alopécie peut être partielle ou totale et les cils, sourcils et poils pubiens peuvent également tomber. Les molécules les plus alopeciantes dans la stratégie thérapeutique du cancer du poumon sont les inhibiteurs de topo-isomérases (alopécie dans 90% des cas avec la doxorubicine). La repousse commence généralement six à huit semaines après la fin du traitement, à la vitesse physiologique d'un centimètre par mois environ. Cependant la texture et la couleur des cheveux peuvent être modifiées. Pour stimuler la repousse des cheveux, il est possible de proposer la souche homéopathique *Thallium sulfuricum* 9 CH à la posologie de 5 granules deux fois par jour (92).

L'impact psychologique de la chute des cheveux étant important, il est nécessaire d'en informer le patient avant le début du traitement afin qu'il puisse s'y préparer et lui préciser que cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement. Conseiller aux personnes ayant les cheveux longs de les couper avant la chute, afin de diminuer le traumatisme psychologique. Pour ne pas fragiliser davantage les cheveux et le cuir chevelu, préconiser aux patientes d'éviter les colorations, décolorations ou permanentes et l'usage des sèche-cheveux ou fer à lisser, trop agressifs. L'utilisation de shampoing doux et d'une brosse en soies douces est recommandée. Le patient peut envisager le port d'une prothèse capillaire. Des salons de coiffure, instituts de beauté ou encore certaines officines en proposent, avec une prise en charge par l'assurance maladie. Parfois, le port d'une casquette, d'un bonnet ou d'un turban est préféré par les patients. A l'hôpital, pendant les cures de chimiothérapie, un casque réfrigérant peut être appliqué sur le crâne du patient, afin de limiter la diffusion des cytotoxiques dans les follicules pileux par vasoconstriction des vaisseaux du cuir chevelu (90,101).

#### 3.2.3.1.4. Asthénie

L'asthénie peut être causée par la pathologie elle-même, le traitement anticancéreux et ses autres effets indésirables (anémie, vomissements, perte d'appétit et de poids). D'autres étiologies doivent également être recherchées. La fatigue s'accumule au fur et à mesure des cures et devient chronique, pouvant persister plusieurs mois après la fin du traitement. Elle ne doit pas être banalisée et le pharmacien peut aider le patient à mieux la gérer et à améliorer sa qualité de vie. En premier lieu, il faut s'assurer qu'il bénéficie d'un sommeil réparateur. En cas de difficultés à l'endormissement ou de réveils nocturnes, lui proposer de se coucher à heures régulières, d'aérer sa chambre avant de se coucher, d'éviter les écrans dans la demi-heure précédant le coucher et d'avoir plutôt recours à des activités peu stimulantes comme la lecture. Eviter également les boissons énergétiques ou à base de caféine tout au long de la journée. Le patient devra ensuite apprendre à préserver son énergie, en se faisant aider pour les tâches ménagères, en s'accordant des périodes de repos dans la journée tout en maintenant une activité physique douce. Il a été prouvé qu'un apport de 2 000 UI de vitamine D par jour pendant trois mois diminue la sensation de fatigue et améliore la qualité de vie des patients atteints de cancer. Même si l'innocuité des spécialités à base de vitamine D présentes à l'officine a été démontrée, il est important d'en informer l'oncologue ou le médecin traitant du patient avant d'instaurer une supplémentation en vitamine D (111).

#### 3.2.3.1.5. Toxicité neurologique

La toxicité neurologique des médicaments anticancéreux est fréquente et se manifeste par des neuropathies périphériques et des troubles neuro-sensitifs affectant le système musculo-squelettique avec perte des réflexes ostéo-tendineux, paresthésies, myalgies et arthralgies. Les molécules les plus fréquemment incriminées sont les vinca-alcaloïdes, les taxanes, les sels de platine. Ces troubles sensitifs disparaissent généralement plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cependant lors d'un traitement par sels de platine, la neurotoxicité est irréversible. Cela nécessite la réalisation régulière d'examen neurologiques, afin d'adapter le traitement selon l'évolution.

En cas de neuropathies périphériques, conseiller au patient de limiter la pression au niveau des zones atteintes et le contact avec le froid, pouvant aggraver la douleur. En homéopathie, proposer au patient de prendre en préventif une ampoule de *Nerfs* 8 DH par jour en perlinguale et 5 granules par jour de *Phosphorus* 15 CH et de *Causticum* 15 CH (92).

#### 3.2.3.1.6. Ototoxicité

Les sels de platine peuvent induire une ototoxicité se traduisant par des acouphènes et une perte d'audition (112). Une évaluation de la fonction auditive par audiogramme est alors nécessaire avant de débuter le traitement et avant chaque nouveau cycle de chimiothérapie.

#### 3.2.3.1.7. Toxicité pulmonaire

Au niveau pulmonaire, une dyspnée et une toux sont souvent ressenties et des symptômes grippaux s'expriment très fréquemment (fièvre, céphalées, frissons, myalgies, rhinite) (113). C'est notamment le cas avec les antimétabolites (gemcitabine principalement).

#### 3.2.3.1.8. Toxicité cardiaque

L'apparition d'une hypertension artérielle ou à l'inverse d'une hypotension est fréquente avec les vinca-alcaloïdes. De plus, des effets plus rares mais plus graves comme des cardiopathies ischémiques de type angor ou infarctus du myocarde chez des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques ou des facteurs de risque sont également observés (78). Avec les taxanes, une toxicité cardiaque, rare mais grave a été observée, se manifestant par une bradycardie et/ou une hypotension (67).

#### 3.2.3.1.9. Toxicité rénale

Des atteintes rénales sont retrouvées fréquemment avec les sels de platine et les antimétabolites principalement. La toxicité rénale, entraînant protéinurie et hématurie, est accentuée si le patient est en état de déshydratation ou s'il est atteint d'hypertension ou de diabète. Elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement et peut être en partie prévenue par une hyperhydratation avant chaque administration (67).

#### Immunothérapie

Les effets indésirables fréquents des immunothérapies sont principalement d'origine immunologique (rash cutané, prurit, diarrhées, nausées, diminution de l'appétit, dyspnée, toux, et fatigue) généralement d'une intensité légère à modérée (67). D'autres, plus rares mais pouvant être sévères et mettre en jeu le pronostic vital du patient s'expriment par des perforations coliques, des pneumopathies inflammatoires, des rashes sévères (syndrome de Stevens-Johnson) (67). Pour cette raison, les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement et jusqu'à cinq mois après la dernière perfusion. En cas de survenue d'un effet indésirable d'origine immunologique, le traitement doit être suspendu voire définitivement arrêté en cas d'effet indésirable sévère. Si le patient déclare à l'officine la présence de ces effets indésirables, il est nécessaire de l'orienter sans délai vers son oncologue.

#### Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées provoquent, dans l'ensemble, beaucoup moins d'effets indésirables que les médicaments cytotoxiques. Les effets indésirables communs des thérapies ciblées avec les chimiothérapies sont principalement d'ordre digestif, avec notamment des diarrhées qui peuvent être importantes. Concernant les nausées et vomissements, le potentiel émétisant du bévacizumab, du crizotinib, de l'erlotinib et du géfitinib est faible (vomissements dans moins de 10% des cas) (94). Les ITK ciblant l'EGFR peuvent engendrer des mucites et les thérapies ciblant l'EGFR et ALK des altérations du goût. Même s'ils sont globalement plus modérés que lors d'un traitement par chimiothérapie, en cas de survenue de ces effets indésirables, la prise en charge et les conseils à l'officine seront les mêmes que pour les anticancéreux cytotoxiques. Cependant, les thérapies ciblées ont fait émerger des effets indésirables plus spécifiques.

### 3.2.3.3.1. Eruptions cutanées

Chez les patients traités par thérapies ciblant l'EGFR, un rash acnéiforme, s'exprimant plus ou moins sévèrement, peut être observé sur le visage et le corps. Même si cet effet indésirable ne semble pas très invalidant, il est souvent mal vécu par les patients et est socialement gênant. Des effets cutanés plus rares mais plus graves sont également décrits, comme des éruptions bulleuses avec nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).

A l'officine, conseiller aux patients d'utiliser pour le visage un produit lavant adapté aux peaux à tendance acnéique puis d'appliquer quotidiennement un soin hydratant et réparateur pour atténuer les lésions. Enfin, le réorienter vers son oncologue qui pourra adapter la posologie de l'ITK selon la sévérité de l'éruption acnéiforme (110). Il est également possible de conseiller en homéopathie, cinq granules deux fois par jour de *Kalium bromatum* 9 CH, *Natrum muriaticum* 15 CH et de *Selenium* 7 CH. Un traitement par antibiotique local (érythromycine : Erythrogel®, métronidazole : Rozex®), anti-inflammatoire local (peroxyde de benzoyle : Cutacnyl® ou dermocorticoïdes) ou une antibiothérapie orale (doxycycline : Tolexine® ou lymécycline : Tétralysal®) est généralement introduit selon la sévérité de l'éruption cutanée. En effet, les lésions cutanées de grade 1, qui sont peu symptomatiques, couvrent moins de 10% de la surface du corps, avec ou sans prurit. Dans ce cas, le patient pourra être traité par dermocorticoïdes de classe II (bétaméthasone : Diprosone®, hydrocortisone : Locoïd®) ou antiacnéique local et/ou cycline par voie orale et l'ITK sera poursuivi à la même posologie. En cas d'éruption cutanée de grade 2 atteignant 10 à 30 % du corps, le traitement anticancéreux peut être interrompu transitoirement et la prise en charge repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes de classe II ou de classe III (clobétasol : Dermoval®), associés à une cycline par voie orale. Enfin, si le rash acnéiforme est sévère (grade 3) et couvre plus de 30% de la surface corporelle avec des répercussions symptomatiques et psychiques importantes sur le patient, un traitement par dermocorticoïdes de classe II ou III ou par topique antibiotique, ainsi qu'une cycline par voie orale éventuellement associée à la prednisone, sont prescrits. L'ITK est arrêté temporairement puis repris à une posologie plus faible. Quel que soit le grade de l'éruption cutanée et les traitements prescrits, une exposition au soleil est à proscrire, une protection par vêtements couvrants et l'application d'un écran total sur les parties découvertes avant toute sortie est indispensable.

Les thérapies ciblant l'EGFR engendrent aussi fréquemment une sécheresse cutanée avec fissures et un syndrome main-pied qui apparaissent généralement sept à dix jours

suyant l'instauration du traitement, avec une fréquence et une intensité variables selon la molécule et la dose. Les ITK ciblant le VEGFR affectent également très souvent les tissus cutanés, entraînant dermatite exfoliante, sécheresse cutanée et décoloration de la peau, nécessitant des soins d'hydratation quotidiens (Cf 3.2.3.1.3.2).

#### 3.2.3.3.2. Atteinte des phanères

Plus spécifiquement, avec les thérapies ciblant l'EGFR, un hirsutisme et une trichomégalie des cils et des sourcils sont recensés. Dans ce cas, proposer au patient de couper ses cils si leur allongement est gênant et pour éviter une irritation oculaire.

Les ITK ciblant l'EGFR (notamment l'afatinib) peuvent induire des atteintes unguéales, avec inflammations des replis des ongles, douloureuses et invalidantes (Cf 3.2.3.1.3.3).

#### 3.2.3.3.3. Toxicité ophtalmique

Les molécules ciblant l'EGFR peuvent être à l'origine d'une toxicité ophtalmique se traduisant par une sécheresse oculaire à l'origine d'irritations conjonctivales ou cornéennes. Des inflammations comme des conjonctivites, des kératites ou des blépharites peuvent également survenir. De plus, le port de lentilles de contact accroît la sécheresse oculaire et est un facteur de risque de kératite et d'ulcération cornéenne. En cas d'inflammation oculaire, de larmoiement important, de sensibilité à la lumière, de vision floue, de douleur oculaire et/ou d'œil rouge, le patient doit immédiatement consulter un spécialiste.

Avec les ITK ciblant ALK, des troubles de la vision peuvent apparaître, notamment avec le crizotinib, principalement lors d'une faible luminosité (114). Ils durent moins d'une minute, leur fréquence diminue avec le temps et sont sans gravité puisque l'examen ophtalmologique reste normal.

A l'officine conseiller un lavage oculopalpebral à l'aide de borax/acide borique, des substituts lacrymaux à base de polymères de vinyle pour atténuer la sécheresse oculaire et déconseiller le port de lentilles de contact (110).

#### 3.2.3.3.4. Toxicité pulmonaire

Avec les ITK ciblant l'EGFR et les ITK ciblant l'ALK, des pneumopathies interstitielles iatrogènes rares mais graves, potentiellement fatales ont été rapportées. Elles surviennent généralement dans les quinze jours suivant l'instauration du traitement. Cette toxicité

s'exprime par une dyspnée associée à une toux sèche et à une hyperthermie. Si le patient présente des antécédents d'atteinte interstitielle, le risque de développement d'une pneumopathie interstitielle iatrogène est augmenté. Cela nécessite une surveillance accrue du patient à l'instauration du traitement et une prise en charge par un pneumologue.

#### 3.2.3.3.5. Toxicité cardio-vasculaire

Les thérapies ciblées peuvent être responsables d'une toxicité cardiaque, en altérant la fraction d'éjection ventriculaire gauche, aboutissant à une insuffisance cardiaque. Cette toxicité s'exprime rarement cependant, la présence d'une cardiopathie préalable ou de facteurs de risque cardiovasculaires peut augmenter le risque de survenue, nécessitant une surveillance particulière. De plus, les ITK ciblant ALK peuvent parfois provoquer un allongement de l'espace QT engendrant un risque de torsades de pointes. Ce risque peut être majoré en cas de vomissements et diarrhées associés, lors d'une administration concomitante de médicaments allongeant l'espace QT (Cf 3.3.3.2), en cas de pathologie cardiaque associée ou chez les personnes âgées. La conséquence principale des torsades de pointe est un risque d'arrêt cardio-respiratoire. Une bradycardie peut aussi être observée sous traitement par un ITK ciblant ALK et peut également augmenter le risque d'allongement du QT. Avec les ITK ciblant le VEGFR, des effets indésirables rares mais graves peuvent survenir comme des thromboembolies artérielles pouvant se traduire par des accidents ischémiques transitoires, des accidents vasculaires cérébraux ou des infarctus du myocarde, ainsi que des troubles hémorragiques graves (hémorragies pulmonaires, hémoptysies graves).

Tableau XI : Prise en charge des effets indésirables des traitements du cancer du poumon.

	<b><u>Effet indésirable</u></b>	<b><u>Conduite à tenir</u></b>
<b><u>Toxicité digestive</u></b>	<b>Nausées et vomissements</b>	Mesures Hygiéno-Diététiques (HD) Protocole antiémétique avant chaque cure et traitement symptomatique à domicile *
	<b>Diarrhées</b>	Mesures hygiéno-diététiques, antidiarrhéiques Interruption du traitement et diminution de la dose si importantes (selles >7/jour) ou épisode mal toléré *
	<b>Constipation</b>	Mesures hygiéno-diététiques, laxatifs
	<b>Mucites et stomatites</b>	Bains de bouche thérapeutiques, gel anesthésique, traitement de la douleur, adaptation de l'alimentation. Interruption ou modification de dose si alimentation difficile, traitement des éventuelles infections associées*
	<b>Dysgueusies</b>	Conseils diététiques
<b><u>Toxicité hématologique</u></b>	<b>Neutropénie :</b> signes infectieux, fièvre.	Surveillance clinique et biologique Si fièvre > 38,5°C, antibiothérapie probabiliste* Selon gravité : facteurs de croissance, hospitalisation*
	<b>Anémie :</b> asthénie, pâleur, dyspnée	Surveillance clinique et biologique Selon gravité : agents stimulant l'érythropoïèse, hospitalisation, transfusion sanguine*
	<b>Thrombopénie :</b> signes hémorragiques, même mineurs	Hémogramme en urgence* Selon gravité : hospitalisation, transfusion sanguine*
<b><u>Toxicité de la peau et des phanères</u></b>	<b>Réaction d'hypersensibilité</b>	Crème émolliente, compresses froides, Selon gravité : Corticoïdes, antihistaminique*
	<b>Sécheresse cutanée</b> Syndrome mains-pieds	Soins dermocosmétiques émollients ou surgras. Modification de dose si altération de la qualité de vie importante*
	<b>Eruptions cutanées</b>	Soins dermocosmétiques adaptés Selon sévérité : traitement dermatologique (dermocorticoïdes, topique antibiotique, cyclines <i>per os</i> ), arrêt temporaire ou diminution posologie*
	<b>Atteintes unguéales</b>	Suppression des facteurs favorisants, Application de vernis riche en silicium Port de chaussures adaptées
	<b>Alopécie</b>	Casque réfrigérant pendant la perfusion Port de prothèse capillaire
	<b>Hirsutisme</b> <b>Trichomégalie</b> des cils	Décoloration, épilation avec moyens non agressifs Coupe prudente des cils

<u>Effet indésirable</u>		<u>Conduite à tenir</u>
<u>Asthénie</u>		Recherche et traitement des autres causes possibles Adaptation du traitement selon l'altération de la qualité de vie du patient*, activité physique adaptée
<u>Néphrotoxicité</u>		Surveillance fonction rénale (créatininémie et clairance de la créatinine), adaptation du protocole*
<u>Ototoxicité</u> : acouphènes, perte auditive		Surveillance clinique régulière, audiogramme*
<u>Neurotoxicité</u> : neuropathies périphériques, troubles sensoriels		Réorientation vers neurologue pour examens cliniques
<u>Toxicité pulmonaire :</u>	Apparition ou aggravation de la <b>toux, dyspnée, fièvre.</b>	Réorientation vers pneumologue, Examen pour écarter diagnostic d'atteinte pulmonaire interstitielle*
	<b>Pneumopathie interstitielle</b> iatrogène	Arrêt du traitement anticancéreux*
<u>Toxicité cardiovasculaire :</u>	Signes évocateurs d'une <b>insuffisance cardiaque</b>	Réorientation cardiologue : examens, adaptation ou arrêt du protocole, prise en charge symptomatique
	Allongement <b>espace QT</b>	Adaptation posologique ou arrêt selon l'ECG*, identification autres médicaments allongeant l'espace QT
	<b>Bradycardie</b>	Réorienter vers cardiologue : Pas d'ajustement posologique si asymptomatique, identification médicaments antihypertenseurs ou pouvant induire bradycardie
	<b>Hypertension artérielle</b>	Contrôle avant instauration du traitement Surveillance, avis spécialisé si HTA résistante, mise en place d'un traitement antihypertenseur*
	<b>Risque thromboembolique artériel</b> (AVC, AIT, IDM..) et veineux (diabétiques++)	Surveillance. Si survenue accident embolique, arrêt*
<u>Toxicité rénale</u>		Bandelettes urinaires ou dosage de protéinurie avant les cures. Arrêt du traitement possible*
<u>Toxicité ophtalmique</u>	<b>Œil sec</b>	Larmes artificielles, avis spécialisé si non soulagé
	<b>Blépharite</b>	Traitement mouillant et symptomatique Avis spécialisé si non soulagé
	<b>Kératite</b>	Réévaluation du traitement*
	<b>Troubles de la vision</b> persistant ou s'aggravant	Réorienter vers ophtalmologue : examen ophtalmologique, mesure acuité visuelle, examen du champ visuel

\* sur avis médical uniquement.

### **3.3 Surveiller les interactions médicamenteuses**

Le pharmacien doit inciter le patient à fournir à son oncologue une liste complète de ses médicaments (y compris ceux vendus sans ordonnance), ses compléments alimentaires, et produits de phytothérapie ou d'aromathérapie, afin d'évaluer les potentielles interactions médicamenteuses avec son traitement anticancéreux. Pendant le traitement, le pharmacien doit également sensibiliser le patient à ne pas avoir recours à l'automédication. Les principales interactions médicamenteuses, le risque associé et la conduite à tenir sont répertoriés ci-après [Tableau XII].

Les interactions médicamenteuses liées aux anticancéreux sont principalement d'ordre pharmacocinétique, liées à leur métabolisation. En effet, certains médicaments peuvent modifier l'exposition thérapeutique des anticancéreux. L'utilisation concomitante de ces molécules est donc à éviter dans la mesure du possible. Pour les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies ciblant l'EGFR et ALK, leur métabolisation implique très souvent les enzymes du cytochrome P450 qui sont présentes au niveau des hépatocytes et de l'intestin grêle, particulièrement CYP 2D6 et CYP 3A4. De ce fait, la prise simultanée de médicaments interférant avec ces enzymes présente un risque d'interaction médicamenteuse par induction ou inhibition enzymatique. Les médicaments inducteurs puissants du cytochrome P450 accélèrent la métabolisation des autres médicaments substrats de ces enzymes et diminuent leurs concentrations plasmatiques, ce qui peut limiter leur efficacité. C'est le cas des substances suivantes : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, griseofulvine, éfavirenz, évirapine, millepertuis (115). L'alcool en prise chronique et le tabac sont également des inducteurs puissants du CYP P450. Les médicaments inhibiteurs puissants du cytochrome P450, quant à eux, ralentissent la métabolisation des médicaments substrats et favorise leur accumulation au niveau plasmatique, pouvant accroître leur toxicité. Les substances inhibitrices du CYP P450 sont : les antifongiques azolés (kétoconazole, voriconazole, itraconazole...), les macrolides (télithromycine, azithromycine, érythromycine, clarithromycine... sauf spiramycine), les inhibiteurs de protéase (ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir...), le pamplemousse et les oranges amères (115).

La glycoprotéine P-gp est un transporteur membranaire dont l'expression a un impact sur l'absorption et la distribution des médicaments, principalement les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies ciblant l'EGFR et ALK. Les inducteurs puissants de cette protéine peuvent alors diminuer la concentration plasmatique des anticancéreux, tandis que les inhibiteurs peuvent augmenter leur concentration. Les substances inductrices puissantes

sont : la rifampicine, la rifabutine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et le millepertuis. Les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P-gp sont principalement les macrolides (clarithromycine, érythromycine et azithromycine), l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, la ciclosporine A, le tacrolimus, les inhibiteurs de protéase (rostanavir, nelfinavir, saquinavir), et les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole...) (77).

### 3.3.1 Chimiothérapies

Des interactions médicamenteuses sont communes à toutes les chimiothérapies. Parmi elles, l'administration de vaccins vivants atténués (tels que le vaccin contre la fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe) est contre-indiquée avec toutes les chimiothérapies. L'association des médicaments cytotoxiques avec la phénytoïne entraîne un risque de convulsions et est de ce fait déconseillée. De plus, l'association de médicaments cytotoxiques à des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) doit être surveillée afin d'éviter une immunodépression excessive. Enfin, l'association d'un anticoagulant aux chimiothérapies est aussi à prendre en compte car ces dernières peuvent faire varier les capacités de coagulation du patient. Ainsi, lors d'un traitement par AVK, il est recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (78).

D'autres interactions spécifiques à une classe médicamenteuse ou à une molécule sont également recensées.

#### Sels de platine

L'association du cisplatine, avec d'autres médicaments néphrotoxiques (AINS, antihypertenseurs bloquant le système rénine angiotensine) est à surveiller. Il en est de même avec les médicaments ototoxiques (dérivés salicylés, macrolides, antipaludéens...). Certaines molécules comme les aminosides ou les diurétiques de l'anse peuvent avoir des effets néphrotoxiques et ototoxiques cumulés et sont potentiellement à risque d'interactions médicamenteuses avec les sels de platine (112).

Pour le carboplatine, l'association avec la phénytoïne est une contre-indication, car le carboplatine diminue davantage l'absorption digestive de la phénytoïne, ainsi son efficacité est altérée et le risque de convulsion est d'autant plus important (116).

### Antimétabolites

Les antimétabolites ayant une métabolisation rénale, leur association à des médicaments néphrotoxiques (aminosides, diurétiques de l'anse, dérivés du platine, ciclosporine...) doit être faite avec prudence.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine  $\geq 80$  ml/min), l'association du pémétréxed aux AINS ou à l'acide acétylsalicylique à forte dose (supérieure à 1 g par prise et/ou 3 g par jour) doit être faite avec précaution car ces médicaments peuvent altérer l'élimination rénale du pémétréxed et augmenter ses effets indésirables. Chez les patients ayant une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), cette association est déconseillée. La conduite à tenir est l'arrêt des anti-inflammatoires deux jours avant et jusqu'à deux jours après l'administration du pémétréxed (66).

### 3.3.2 Immunothérapies

Les anticorps monoclonaux humains ne sont pas métabolisés par les enzymes métabolisant classiquement les médicaments. Par conséquent, la survenue d'interaction pharmacocinétique avec d'autres médicaments est peu probable. L'utilisation de corticoïdes par voie systémique est cependant à éviter lors de l'initiation d'un traitement par anticorps monoclonal, car cela pourrait diminuer l'efficacité de l'immunothérapie. Les corticostéroïdes systémiques ou tout autre immunosuppresseur peuvent être utilisés après l'initiation du traitement par nivolumab ou pembrolizumab afin de traiter les effets indésirables d'origine immunologique (117,118).

### 3.3.3 Thérapies ciblées

L'association des thérapies ciblées (particulièrement erlotinib, gefitinib et crizotinib) avec des médicaments modifiant le pH gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H2, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium) doit être évitée, car ils pourraient diminuer les concentrations plasmatiques des ITK et donc leur efficacité. Si l'administration d'antiacides est nécessaire, elle doit être faite à distance des ITK, c'est-à-dire au moins quatre heures avant ou deux heures après la prise d'ITK (119). Pour le cécitinib, l'intervalle minimum est augmenté à dix heures avant et deux heures après en cas d'administration d'anti-H2 (73).

### ITK ciblant l'EGFR

Les ITK ciblant l'EGFR peuvent influencer la pharmacocinétique de la warfarine et engendrer des hémorragies, ainsi les contrôles INR des patients doivent être plus soutenus pendant le traitement par ITK (69,119).

Ces ITK peuvent également potentialiser des effets indésirables d'autres médicaments. Ainsi, en cas d'association à des AINS, le risque d'hémorragies gastro-intestinales est accru. De plus, avec l'erlotinib, l'utilisation de statine pendant le traitement peut augmenter le risque de myopathie et de rhabdomyolyse (119).

### ITK ciblant ALK

Les ITK ciblant ALK doivent être utilisés avec prudence et sous surveillance clinique chez les personnes présentant des troubles du rythme ou chez les patients traités par des médicaments augmentant l'espace QT et pouvant entraîner des torsades de pointe : antiarythmiques de classe IA (quinidine, disopyramide) ou de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide)), antipsychotiques (dont dropéridol, halopéridol), citalopram/escitalopram, dompéridone, métoclopramide, sétrons, cisapride, antipaludéens (chloroquine, halofantrine) médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes), méthadone ou macrolides (clarithromycine, moxifloxacine) notamment (liste non exhaustive) (72,73).

Le crizotinib provoque également une bradycardie, ainsi, il doit être associé avec précaution aux médicaments bradycardisants tels que les bêtabloquants, le vérapamil, le diltiazem, la clonidine, la digoxine, la méfloquine ou les anticholinestérasiques et une surveillance accrue de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque doit être réalisée (72).

### ITK ciblant le VEGFR

Le bévacizumab n'étant pas métabolisé par les enzymes métabolisant classiquement les médicaments, la présence d'interaction pharmacocinétique avec tout médicament est peu probable.

Tableau XII : Interactions médicamenteuses et conduite à tenir.

<b><u>Molécule</u></b>	<b><u>Médicament associé</u></b>	<b><u>Risque</u></b>	<b><u>Conduite à tenir</u></b>
<b><u>Cytotoxiques</u></b> <b><u>Thérapies</u></b> <b><u>ciblées</u></b> (sauf ciblant VEGFR + immunothérapie)	Inducteurs enzymatiques du CYP P450 (automédication : millepertuis)	Diminution de l'efficacité	Eviter l'association, sinon surveillance clinique et biologique ++. Adaptation dose anticancéreux si besoin.
	Inhibiteurs enzymatiques du CYP P450	Augmentation de la toxicité	
<b><u>Cytotoxiques</u></b>	Vaccins atténués vivants (particulièrement la fièvre jaune)	Risque de maladie généralisée mortelle	Pas de vaccination de 3 mois avant et jusqu'à 6 mois après arrêt chimiothérapie.
	Immunosuppresseurs	Risque d'immunodépression sévère	Surveillance clinique étroite et arrêt du cytotoxique si besoin.
<b><u>Cytotoxiques</u></b> <b><u>carboplatine++</u></b>	Phénytoïne	Risque de survenue de convulsions	Choisir un autre antiépileptique.
<b><u>Cisplatine</u></b>	Médicaments néphrotoxiques, notamment si insuffisance rénale	Augmentation de la toxicité rénale	Surveillance clinique et biologique
	Médicaments ototoxiques	Augmentation toxicité auditive	Surveillance clinique
<b><u>Pémétrexed</u></b>	AINS / Aspirine (>1,3g/j) Notamment si insuffisance rénale	Altération élimination du pémétrexed et augmentation toxicité	Arrêt 2 jours avant et 2 jours après administration pémétrexed
<b><u>Nivolumab</u></b> <b><u>Pembroli-</u></b> <b><u>-zumab</u></b>	Corticothérapie systémique avant immunothérapie	Diminution efficacité des anticorps	Au cas par cas
<b><u>Cytotoxiques</u></b> <b><u>ITK ciblant</u></b> <b><u>EGFR</u></b>	Anticoagulants, Notamment les AVK	Risque hémorragique augmenté	Surveillance accrue, Augmenter la fréquence des INR pour les AVK.
<b><u>ITK</u></b> (erlotinib, géfitinib, céritinib ++)	Médicaments modifiant le pH gastrique (IPP, antiacide)	Diminution efficacité	Possible mais à distance (2 heures minimum)
<b><u>Erlotinib</u></b>	Statine	Risque de rhabdomyolyse	Réévaluation du traitement par statine
<b><u>Crizotinib</u></b> <b><u>Céritinib</u></b>	Médicaments torsadogènes	Augmentation espace QT, risque de mort subite	Surveillance accrue (ECG notamment)
<b><u>Crizotinib</u></b>	Médicaments bradycardisants	Bradycardie excessive	Surveillance pression artérielle et fréquence cardiaque
	Digoxine, colchicine, pravastatine, dabigatran	Augmentation de leurs effets indésirables	Association à éviter si possible

## **Conclusion**

Le cancer broncho-pulmonaire se développe selon un processus long et multifactoriel, initié par des agents cancérigènes présents dans notre environnement personnel (tabagisme, radon) ou professionnel (amiante). Ainsi, une cellule saine initiale va acquérir de nombreuses modifications biologiques, génétiques et microenvironnementales, lui permettant de proliférer au sein de l'épithélium bronchique puis d'envahir les ganglions et de se disséminer à distance. Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Son incidence est en constante augmentation, notamment chez les femmes et les non-fumeurs. Le Plan Cancer 2014-2019 permet la mise en place de mesures préventives luttant contre le tabagisme, premier facteur de risque de ce cancer. C'est un cancer de mauvais pronostic et, même si des mesures de dépistage n'ont pas été mises en place actuellement en France, il est important de le détecter à un stade précoce afin de mettre rapidement en place un traitement efficace et d'augmenter le taux de survie du patient. Cependant les signes cliniques, causés par la tumeur elle-même ou par l'extension loco-régionale ou métastatique, n'apparaissent souvent qu'à un stade avancé de la pathologie. Lors du diagnostic, une caractérisation histopathologique du cancer est réalisée afin d'établir un protocole de soin adapté.

La stratégie thérapeutique est différente selon le type et le stade du cancer broncho-pulmonaire. Les traitements reposent sur l'utilisation de la chirurgie, de la radiothérapie et des traitements médicamenteux, de façon isolée ou combinée. Pour les cancers bronchiques non à petites cellules peu avancés, la chirurgie est le traitement de première intention et elle est associée à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie. Pour les cancers bronchiques à petites cellules, la stratégie thérapeutique prend en compte l'état général du patient et l'extension de la tumeur, et associe une chimiothérapie cytotoxique et de la radiothérapie à visée curative et/ou symptomatique. Enfin, lorsque le cancer atteint le stade métastatique, des anomalies moléculaires sont recherchées, afin de mettre en place des thérapies ciblées. En effet, des progrès thérapeutiques majeurs ont permis, depuis les années 2000, d'augmenter la qualité de vie et la survie des patients, avec l'apparition des thérapies ciblées. Des thérapies antiangiogéniques ciblent les néovaisseaux formés dans le microenvironnement empêchant la tumeur de croître et de se propager, des traitements d'immunothérapie stimulent le système immunitaire pour lutter contre le développement tumoral, et des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblent spécifiquement les mutations de l'EGFR ou les réarrangements de ALK selon le profil mutationnel de la tumeur. Les médicaments cytotoxiques n'étant pas sélectifs des cellules cancéreuses, ils génèrent beaucoup d'effets indésirables en détruisant les cellules saines à renouvellement rapide, comme les cellules de

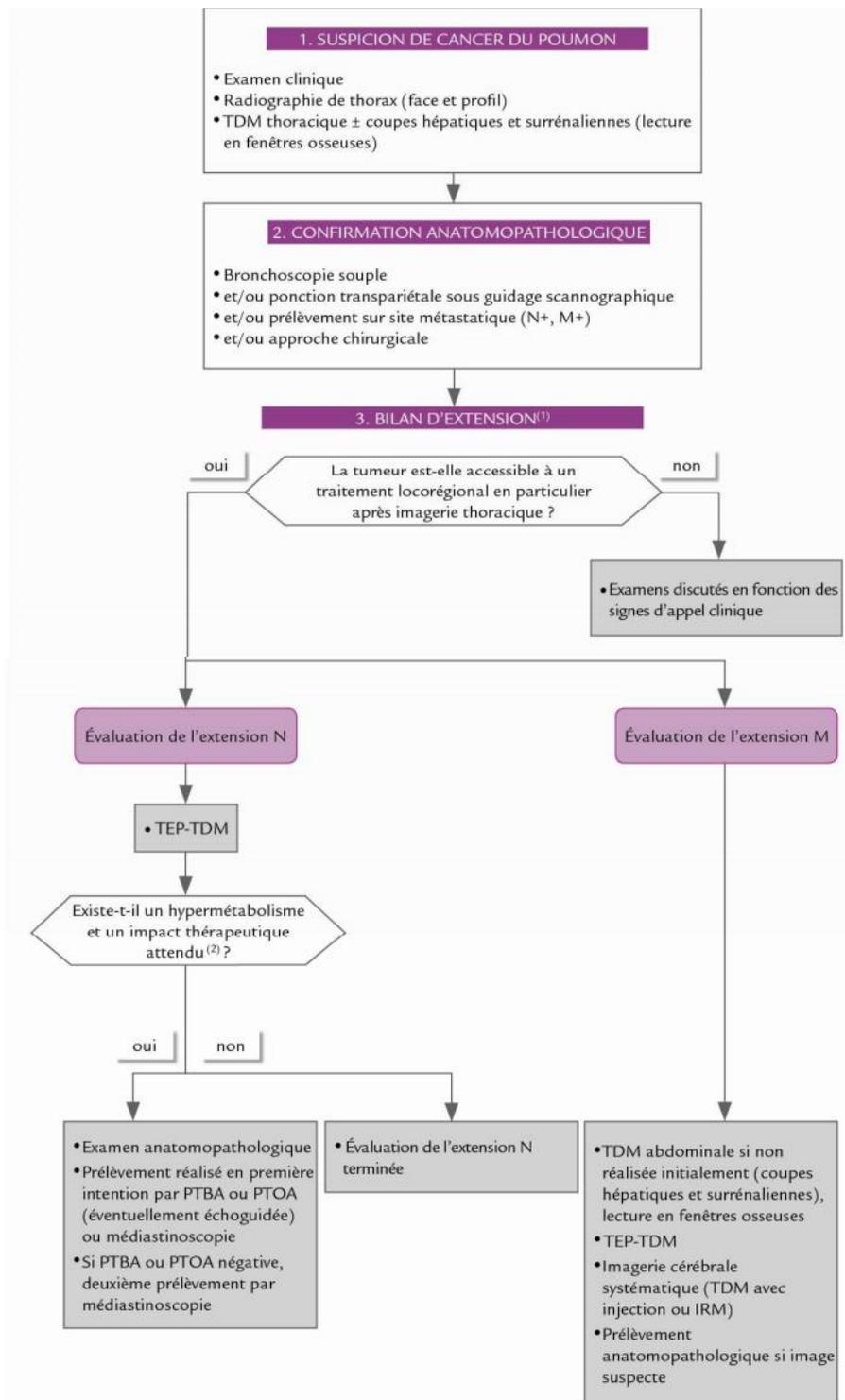
la moelle osseuse, du tube digestif ou des follicules pileux. Les thérapies ciblées, quant à elles, provoquent moins d'effets indésirables mais ont fait émerger des effets indésirables plus spécifiques mais qui restent cependant peu fréquents, comme des éruptions cutanées ou une toxicité ophtalmique. L'intensité des effets indésirables est variable selon la molécule et la dose utilisée, la sensibilité et l'état général du patient.

Dans le suivi thérapeutique des patients avec un cancer broncho-pulmonaire, le pharmacien d'officine est un interlocuteur majeur puisqu'il participe avec le médecin oncologue à la prise en charge des effets indésirables des traitements et propose aux patients des conseils de vie et hygiéno-diététiques adaptés. Enfin, il occupe une position stratégique dans la surveillance des interactions médicamenteuses puisqu'il peut avoir accès à l'ensemble des traitements des patients, prescrits ou vendus sans ordonnance, et doit sensibiliser le patient à ne pas avoir recours à l'automédication.

On observe une augmentation du recours aux thérapies complémentaires comme l'hypnose ou l'acupuncture chez les patients atteints de cancer. A l'officine, les patients peuvent être demandeurs d'alternatives aux traitements conventionnels pour limiter les effets indésirables ressentis. Il est important de les avertir que ces médecines complémentaires ne doivent pas remplacer les traitements conventionnels et qu'ils ne doivent pas être instaurés sans en informer l'équipe médicale. Il est possible pour le pharmacien d'avoir recours à l'aromathérapie ou la phytothérapie pour limiter ou traiter certains effets indésirables chez les patients demandeurs, mais ceci requiert des formations spécifiques en oncologie dans ces disciplines et nécessite l'approbation du médecin référent du patient. Concernant l'homéopathie, une spécialisation est également nécessaire pour conseiller au mieux les patients selon leurs symptômes mais pour les effets indésirables les plus courants, des protocoles homéopathiques sont disponibles à l'officine.

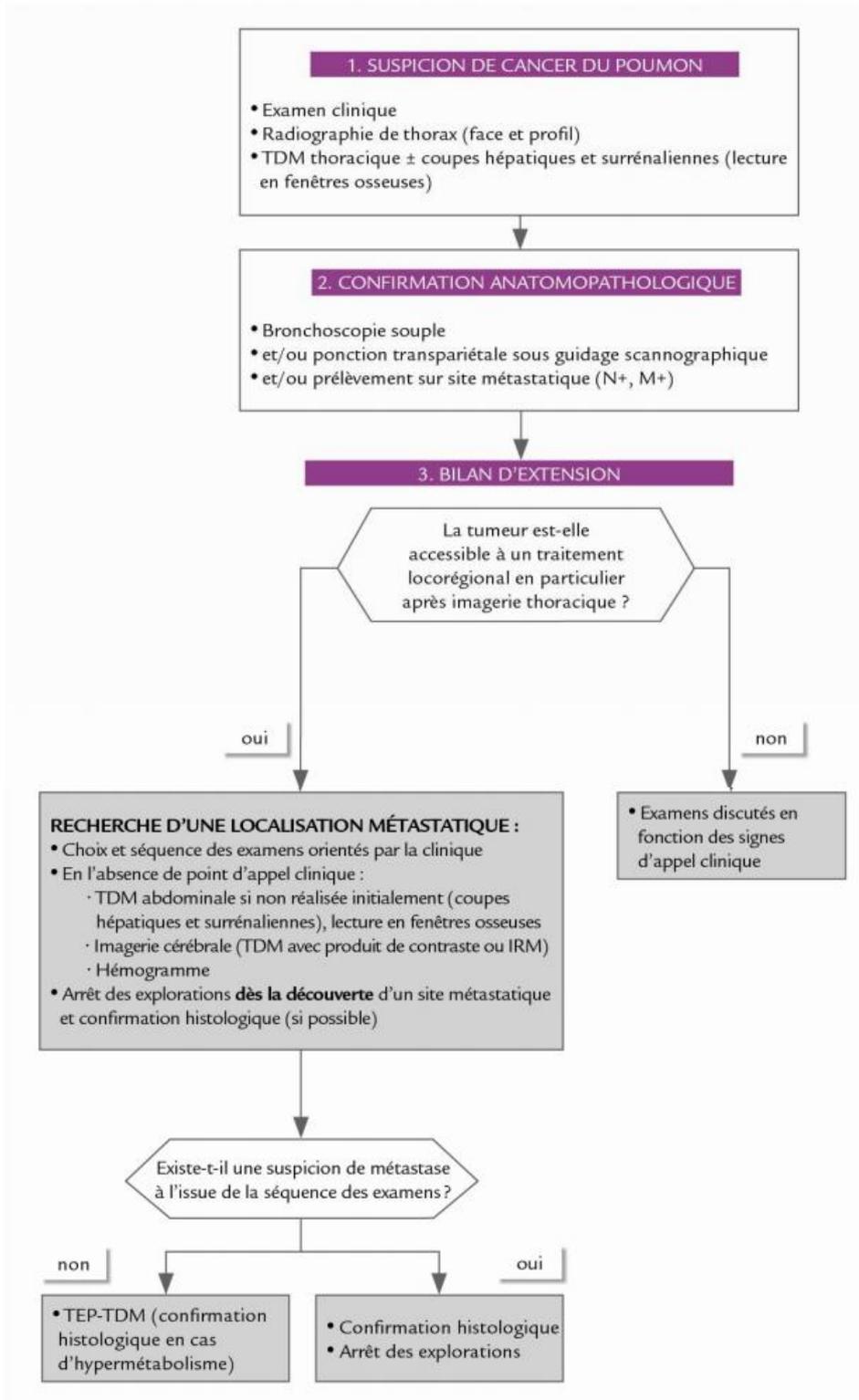
Enfin, la prise en charge psychologique du patient ne doit pas être sous-estimée. Le rôle du pharmacien est aussi d'apporter, selon ses compétences, un soutien psychologique au patient, de répondre à ses inquiétudes mais aussi de le réorienter si nécessaire vers des spécialistes. De plus, il est important que le patient se rapproche d'associations de patients atteints de cancer, où il pourra ainsi échanger librement avec d'autres personnes touchées par la maladie.

## Annexe I : Bilan d'extension d'un CBNPC (55)



(1) : Une IRM thoracique est recommandée en cas de tumeur de l'apex ; (2) : une exploration médiastinale est recommandée, même en l'absence d'hypermétabolisme, en cas de tumeur centrale, doute sur un envahissement hilair, ganglions > 16 mm au scanner (petit axe) et de faible métabolisme de la tumeur primitive ; PTBA : ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille ; PTOA : ponction-biopsie transoesophagienne à l'aiguille.

## Annexe II : Bilan d'extension d'un CBPC (55)



Annexe III : Traitement des CBNPC de stades I et II (67)



1 : Détermination du stade de la maladie : selon la classification TNM

2 : Critères d'éligibilité : la chirurgie est le traitement de référence pour les stades I et II. Les seules contre-indications à la chirurgie sont l'altération du terrain ou le refus du patient.

3 : Chimiothérapie néoadjuvante : elle peut-être une alternative à la chimiothérapie post-opératoire.

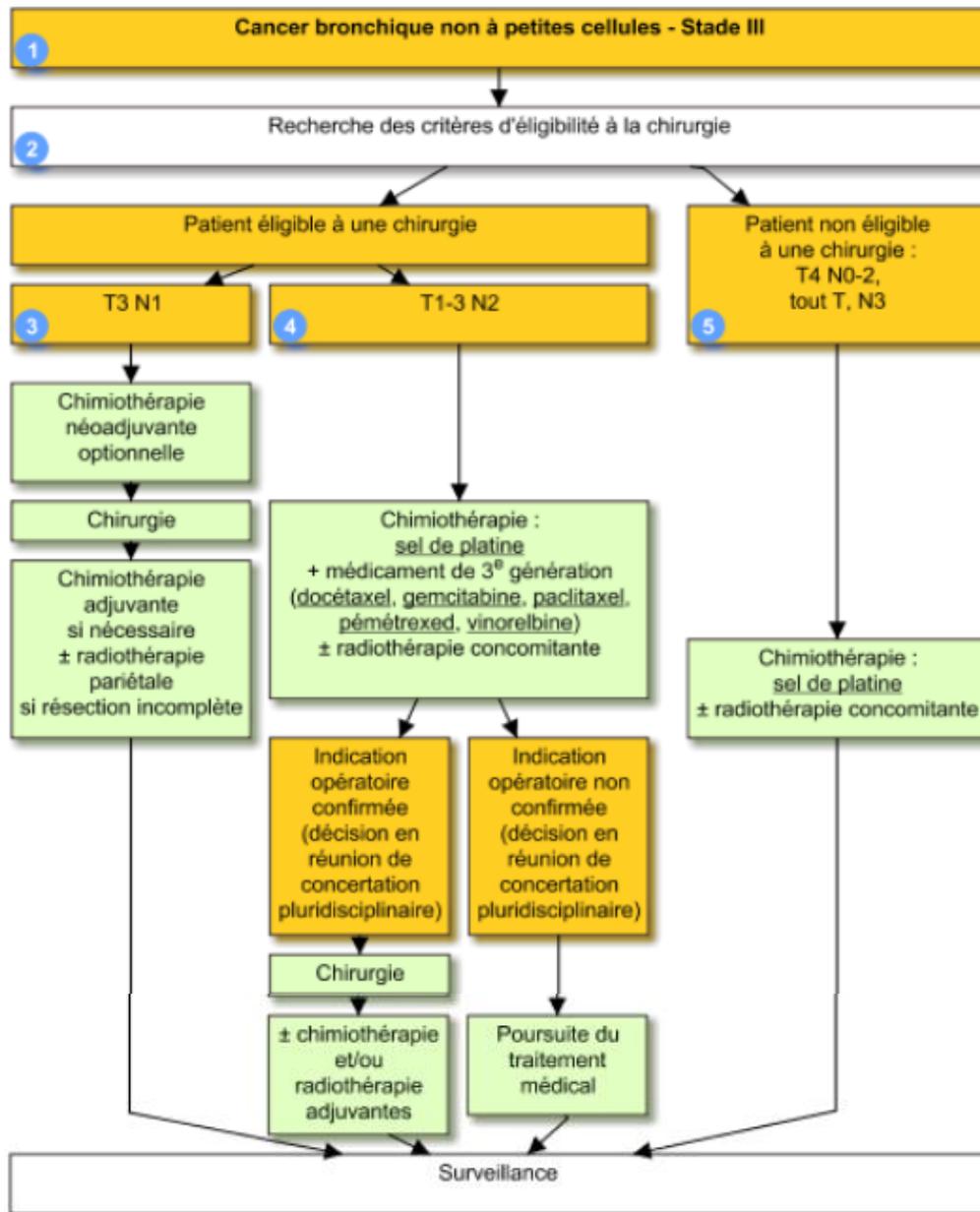
4 : Chirurgie d'exérèse : son objectif est une résection macroscopique et microscopique complète.

5 : Facteurs de mauvais pronostic : taille de la tumeur, atteinte ganglionnaire médiastinale, présence d'un envahissement vasculaire, lymphatique ou de la plèvre viscérale.

6 : Chimiothérapie adjuvante (post-chirurgicale) : 4 cycles à 21 jours d'intervalle, associant chacun cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> à J et vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8.

7 : Radiothérapie : à visée curative, avec ou sans chimiothérapie concomitante, si patient non opérable.

Annexe IV : Traitement des CBNPC de stade III (67)



1 : Détermination du stade du cancer : selon la classification TNM

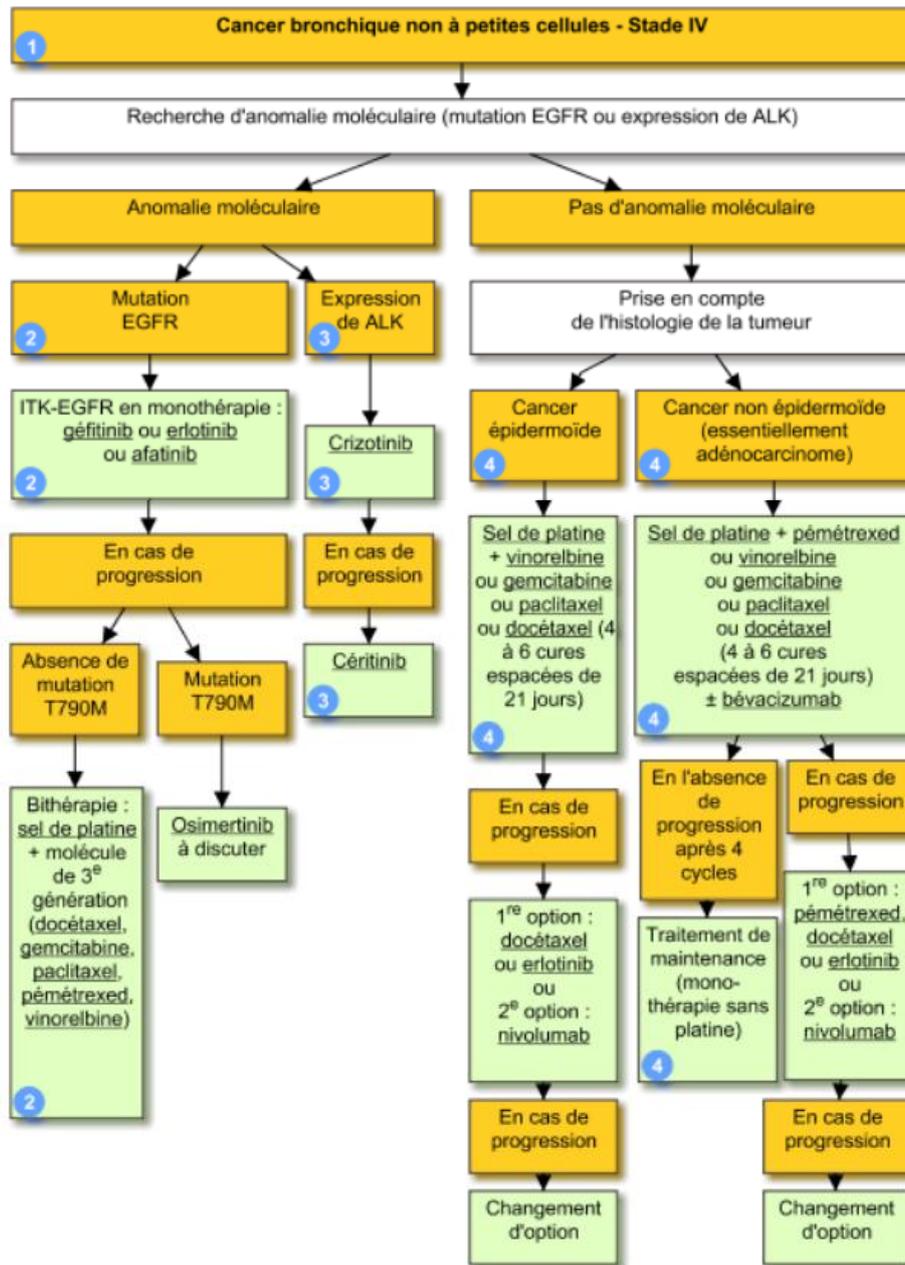
2 : Critères d'éligibilité à la chirurgie : sont éligibles les patients dont la tumeur est de stade IIIA et IIIB à l'exception des patients T4 N0-N2 et tout T N3. Les autres contre-indications sont le terrain (fonction respiratoire notamment) et le refus du patient.

3 : Patient éligible à la chirurgie T3 N1 : prise en charge identique à celle des patients T3 N0 opérables (voir annexe précédente), peu fréquent.

4 : Résécabilité à envisager au cas par cas : choix du protocole de chimiothérapie néoadjuvante selon l'histologie, l'état général du patient et les effets indésirables spécifiques des molécules, traitement administré tous les 21 jours pendant 4 à 6 cycles. Le protocole de chimiothérapie adjuvante consiste en 4 cycles à 21 jours d'intervalle, associant chacun cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> à J et vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8.

5 : Patient non éligible à la chirurgie : radiochimiothérapie concomitante (traitement de référence), radiochimiothérapie séquentielle ou radiothérapie exclusive selon état du patient (score PS).

Annexe V : Traitement des CBNPC de stade IV (67)



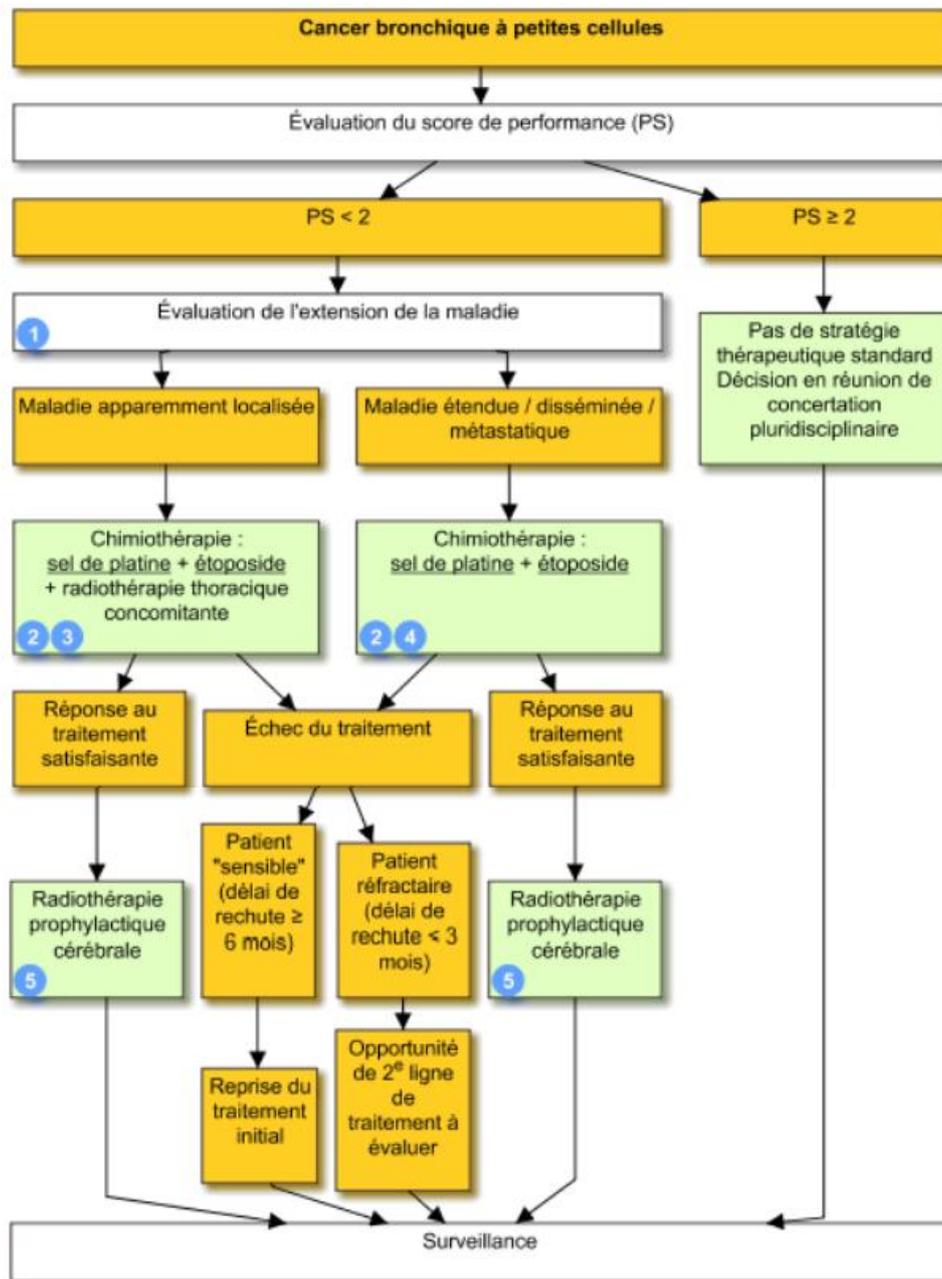
1 : Détermination du stade du cancer : selon la classification TNM

2 : Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR : recherchée par biologie moléculaire pour tous les cancers bronchiques non épidermoïdes (adénocarcinomes principalement) et pour les cancers épidermoïdes chez les non fumeurs. Le traitement de 1ère ligne est maintenu jusqu'à progression de la maladie. En cas de progression, un traitement de 2ème ligne est mis en place selon la présence de la mutation T790M.

3 : Tumeur avec expression d'ALK : expression recherchée par immunohistochimie.

4 : Tumeur sans anomalie moléculaire relevant d'une thérapie ciblée : choix thérapeutique basé sur l'histologie et l'état général du patient. Le traitement de 1ère intention est une bithérapie carboplatine + paclitaxel. Le nivolumab est utilisé à partir de la 2ème ligne. En cas de mauvais état général, seul un traitement de support est utilisé. Un traitement de maintenance (pemetrexed ou erlotinib) peut être proposé aux patients répondeurs stables.

Annexe VI : Traitement des CBPC (67)



1 : Evaluation de l'extension : localisé au thorax (tumeur touchant un seul poumon et avec un envahissement ganglionnaire limité aux régions hilaires et médiastinales, pouvant être traité par radiothérapie) ou étendu (volume trop important, ne pouvant pas être traité par radiothérapie). La chirurgie n'a pas d'indication dans la prise en charge des CBPC.

2 : Chimiothérapie : traitement de référence en l'absence de contre-indication. Administration tous les 21 jours, sur 6 cycles.

3 : Radiothérapie en cas de tumeur localisée au thorax : concomitante à la chimiothérapie, à raison d'une séance par jour (dose de 2 Gy), 5 jours par semaine, pendant 5 à 8 semaines.

4 : Radiothérapie en cas de tumeur étendue ou métastatique : à visée symptomatique, au niveau thoracique, cérébral ou au niveau des métastases osseuses en cas de douleurs.

5 : Radiothérapie cérébrale : prophylactique, en cas de réponse au traitement initial.

## **Bibliographie**

1. Grizzi F, Di Ieva A, Russo C, Frezza EE, Cobos E, Muzzio PC, et al. Cancer initiation and progression: an unsimplifiable complexity. *Theor Biol Med Model.* 2006; 3:37.
2. Goldman L, Schafer A. *Cecil medicine : oncologie.* 24<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2013, pp 175-189.
3. Ségala G. Caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité anti-cancéreuse du Tamoxifène et de la Dendrogénine A. Thèse de doctorat d'université. Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier ; 2012, 362 p.
4. IARC (International Agency for Research on Cancer) Mécanisme du développement tumoral [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/wcrf-3.pdf> [cité 25 juill 2017].
5. Bellesoeur A, Cabel L. *Cancérologie - Médecine KB : module 10.* Éd. Vernazobres-Grego; 2014. pp 289-307.
6. Fondation ARC, INCa (Institut National Du Cancer). Rôle du microenvironnement dans la tumorigénèse et la progression tumorale, Rapport sur les avancées, Boulogne-Billancourt, 2013.
7. Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):38-47.
8. Simon J-M. Hypoxie et angiogénèse. *Bull Cancer (Paris)* 2007;94(5):160-5.
9. Finley SD, Popel AS. Effect of Tumor Microenvironment on Tumor VEGF During Anti-VEGF Treatment: Systems Biology Predictions. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):802-11.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
11. Hubbi ME, Semenza GL. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2015;309(12):C775-82.
12. Ribeiro AL, Okamoto OK. Combined Effects of Pericytes in the Tumor Microenvironment. *Stem Cells International,* 2015; 8 p.
13. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):239-52.
14. Merveilleux du Vignaux C, Beaucaire-Danel S, Girard N, et al. Dossier : Cancer bronchique. *La revue du praticien,* 2017, 67, 19 p.
15. INCa (Institut National Du Cancer). *Les cancers en France, Les Données,* 2014, 245 p.

16. Coureau G, Mathoulin-Pélissier S, Salmi R. Rapport d'orientation - Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles - analyse critique des études contrôlées randomisées [En ligne] In: HAS (Haute Autorité de Santé) Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport\\_depistage\\_cbp\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_depistage_cbp_.pdf) [cité 20 juill 2017]
17. HAS (Haute Autorité de Santé). Guide du parcours de soin [En ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_k\\_bronchopulmonaires\\_finalweb\\_\\_091013.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf) [cité 23 déc 2016].
18. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017. 80 p.
19. Quois E. Nouveautés épidémiologiques du cancer bronchique. La revue du praticien, 2009, 59, pp 920-924.
20. Hill C, Jouglu E, Beck F. Le point sur l'épidémie de cancer du poumon dû au tabagisme. Bull Epidémiologique Hebd. 2010;(19-20):210–213.
21. McCarthy W, Meza R, Jeon J, Moolgavkar S. Lung cancer in never smokers - Epidemiology and risk prediction models, Risk Anal. 2012, 32(1), pp 69-84.
22. INCa (Institut National Du Cancer). Cancer du poumon [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Acces-thematique/Cancer-du-poumon> [cité 24 juill 2017].
23. Rockville MD. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress. Rep Surg Gen US Departement Health Hum Serv Off Surg Gen Atlanta US. 2014;944.
24. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang S-C, Lazarus P, Teare MD, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. Int J Cancer J Int Cancer. 2015;136(4):894-903.
25. INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Cancer et travail : les facteurs de risque professionnels [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-et-travail-les-facteurs-de-risque-professionnels> [cité 24 juill 2017]
26. HAS (Haute Autorité de Santé), Service des bonnes pratiques professionnelles. Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante, 2010, 331 p. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/amiante\\_-\\_suivi\\_post-professionnel\\_-\\_texte\\_complet.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/amiante_-_suivi_post-professionnel_-_texte_complet.pdf) [cité 24 juill 2017].
27. ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire). Plan national d'action 2016-2019 pour la gestion du risque lié au radon [En ligne]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/Informer/Dossiers-pedagogiques/Le-radon/Plans-nationaux-d-action-pour-la-gestion-du-risque-lie-au-radon/Plan-national-d-action-2016-2019-pour-la-gestion-du-risque-lie-au-radon> [cité 24 juill 2017]

28. INCa (Institut National Du Cancer). Pollution atmosphérique par les particules fines - Environnement [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Pollution-et-particules-fines> [cité 24 juill 2017].
29. Fattal N. Le cancer bronchique et BPCO. *Rev Mal Respir.* 2016;33:A197-8.
30. INCa (Institut National Du Cancer). Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données, Etat des lieux et des connaissances, 2015, 108 p.
31. Belin N, Blanc A. Le cancer du poumon. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2017, 3180(2), 16 p.
32. Girard N, Gounant V, Mennecier B, Greillier L, Cortot AB, et al. Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. *Revue des Maladies Respiratoires*, 31(1), 2014, pp 91-103.
33. Guignard R, Beck F, Richard J-B, Lermenier A, Wilquin J-L, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolution récentes. *Evolutions*, 31, 2015, 6 p.
34. INCa (Institut National Du Cancer). Faire prendre conscience des dangers du tabac [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Tabac/Faire-prendre-conscience-des-dangers-du-tabac#toc-le-premier-facteur-de-risque-de-cancers> [cité 24 juill 2017].
35. INCa (Institut National Du Cancer). Objectif 10 : Lancer le Programme national de réduction du tabagisme - Les 17 objectifs du Plan [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan/Objectif-10-Lancer-le-Programme-national-de-reduction-du-tabagisme> [cité 24 juill 2017].
36. Gibbs A, Thunnissen F. Histological typing of lung and pleural tumours: third edition. *J Clin Pathol.* 2001;54(7):498-9.
37. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60.
38. Lantuéjoul S, Salameire D, Brambilla E. Évolution de la classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Lett Cancérologue.* 2011;20(6):376–380.
39. Gounant V, Khalil A, Créquit P, Lavole A, Ruppert A-M, Antoine M, et al. Mise au point 2014 du cancer bronchique non à petites cellules (en dehors du dépistage). *J Radiol Diagn Interv.* 2014;95(7):708-12.

40. Eguchi T, Kadota K, Park BJ, Travis WD, Jones DR, Adusumilli PS. The New IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification: what the surgeon should know. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;26(3):210-22.
41. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer.* 2013;81(1):32-8.
42. Lantuejoul S. Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires et de leurs préneoplasies. *EMC - Pneumologie*, 2017; 14(1):1-13
43. Bennouna J, Bonnette P, Bréchet J-M, Cadranel J. Cancers broncho-pulmonaires : mise au point. *John Libbey Eurotext*, 2006, 212 p.
44. INCa (Institut National Du Cancer). 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, 2010, 25 p.
45. Gazdar A. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 2009;28(1):S24-31.
46. Degeorges A, Beau-Faller M, Antoine M, Cadranel J. Recherches de mutation du récepteur à l'EGF (EGFR) - Aspects pratiques dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC). *Potentiel d'Action*; 2010. 34 p.
47. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786-92.
48. Lena H, Corre R, Denis M. Un regard simple sur la biologie moléculaire du cancer bronchique : K-Ras. *Rev Mal Respir.* 2010;27(6):639-43.
49. Lantuejoul S, Mescam-Mancini L, McLeer-Florin A. Réarrangements du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules, *Correspondances en Onco-théranostic*, 2012, 1(3), pp 107-110.
50. Rapp UR, Korn C, Ceteci F, Karreman C, Luetkenhaus K, Serafin V, et al. Myc Is a Metastasis Gene for Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS ONE*, 4(6): e6029.doi:10.1371/journal.pone.0006029
51. Tredaniel J. *Le cancer du poumon.* Masson. 2004; 314 p.
52. Bertin F, Guerlin A, Laskar M. Formes cliniques des cancers thoraciques - Traitements des tumeurs de Pancoast-Tobias. *Revue des Maladies Respiratoire*, 23(5)-C3, 2006, pp 164-169.
53. Adjenou V, Chapiron C, Asquier E, Vinikoff C, Lemarié E, Brunereau L. Imagerie des complications neurologiques du carcinome bronchique. *Journal de radiologie*, 85(5)-C1,2004, pp 599-609.

54. INCa (Institut National Du Cancer). Cancers broncho-pulmonaires - Du diagnostic au suivi, INCa, 2016, 24 p.
55. INCa (Institut National Du Cancer). Cancer du poumon - Bilan initial. Recommandations et référentiels, Boulogne-Billancourt, 2011, 48p.
56. Fleury-Feith J, Bernaudin J-F. Les examens cytologiques en cancérologie bronchopulmonaire. Rev Mal Respir, 2011;28(2):254-65.
57. Febvre M. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique, en 2007. Revue des Maladies Respiratoires, 24(10), 2007, pp 1368-1392.
58. INCa (Institut National du Cancer). Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers: faits marquants et synthèse d'activité 2013. INCa, Bilans d'activité et d'évaluation, Boulogne-Billancourt, 2014. p 66.
59. INCa Institut National Du Cancer. Cancer bronchique à petites cellules - Référentiel national de RCP. INCa, 2015, p 20.
60. Thomas PA. Standards actuels de la chirurgie dans les cancers bronchiques. La revue du praticien, 59, 2009, pp 934-938.
61. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Brouchet L, et al. Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon: Recommandations de la SFCTCV: pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer du poumon. Rev Mal Respir. 2008;25(8):1031–1036.
62. Kantor G, Chauvet B, Lartigau E. La radiothérapie en France en 2010. La revue du Praticien, 61, 2011, pp 70-84.
63. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. Cancer/Radiothérapie, 20, 2016, pp 147-156.
64. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 2015;33(18):2100-5.
65. ARCAGY. Les bases théoriques de la chimiothérapie [En ligne] Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-bases-theoriques.html> [cité 10 août 2017].
66. Europa EU. RCP Pémétrexed (Alimta) [En ligne]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170206136998/anx\\_136998\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170206136998/anx_136998_fr.pdf) [cité 16 août 2017].
67. VIDAL Recos. Cancer du poumon - Prise en charge [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/4025/cancer\\_du\\_poumon/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/4025/cancer_du_poumon/prise_en_charge) [cité 17 août 2017].

68. VIDAL. TARCEVA 100 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/tarceva\\_100\\_mg\\_cp\\_pellic-69209.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/tarceva_100_mg_cp_pellic-69209.html) [cité 18 août 2017].
69. VIDAL. IRESSA 250 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/iressa\\_250\\_mg\\_cp\\_pellic-94245.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/iressa_250_mg_cp_pellic-94245.html) [cité 18 août 2017].
70. VIDAL. GIOTRIF 20 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/giotrif\\_20\\_mg\\_cp\\_pellic-134407-indications.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/giotrif_20_mg_cp_pellic-134407-indications.html) [cité 18 août 2017].
71. VIDAL. TAGRISSO 40 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/tagrisso\\_40\\_mg\\_cp\\_pellic-166262.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/tagrisso_40_mg_cp_pellic-166262.html) [cité 18 août 2017].
72. VIDAL. XALKORI 200 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/xalkori\\_200\\_mg\\_gel-123621.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/xalkori_200_mg_gel-123621.html) [cité 18 août 2017].
73. VIDAL ZYKADIA 150 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/zykadia\\_150\\_mg\\_gel-156843-indications.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/zykadia_150_mg_gel-156843-indications.html) [cité 18 août 2017].
74. VIDAL. AVASTIN 25 mg/ml sol diluer p perf. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/avastin\\_25\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-67861-pharmacodynamie.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/avastin_25_mg_ml_sol_diluer_p_perf-67861-pharmacodynamie.html) [cité 18 août 2017].
75. INCa (Institut National Du Cancer). Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP, INCa, 2015, 36 p.
76. Meddispar. Médicaments à prescription hospitalière - Critères. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-hospitaliere/Criteres#nav-buttons> [cité 10 mars 2018].
77. Berthozat C, Boulieu R, Charbonnel JF, Dumont J, Vallet E. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. Les Éd. Le Moniteur des pharmacies, Newsmed; 2014. 392 p.
78. VIDAL. NAVELBINE 20 mg caps molle. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/navelbine\\_20\\_mg\\_caps\\_molle-11526.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/navelbine_20_mg_caps_molle-11526.html) [cité 7 sept 2017].
79. Meddispar - NAVELBINE [En ligne]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/NAVELBINE-20-B-1/\(type\)/name/\(value\)/navelbine/\(cip\)/3400936594845#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/NAVELBINE-20-B-1/(type)/name/(value)/navelbine/(cip)/3400936594845#nav-buttons) [cité 7 sept 2017].
80. VIDAL. HYCAMTIN 0,25 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/hycamtin\\_0\\_25\\_mg\\_gel-85578.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/hycamtin_0_25_mg_gel-85578.html) [cité 7 sept 2017].

81. Meddispar. HYCAMTIN [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/HYCAMTIN-0.25-B-10/\(type\)/name/\(value\)/hycamtin/\(cip\)/3400938487657#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/HYCAMTIN-0.25-B-10/(type)/name/(value)/hycamtin/(cip)/3400938487657#nav-buttons) [cité 7 sept 2017].
82. VIDAL. CELLTOP 25 mg caps molle [En ligne]. Disponible sur:  
[https://evidal.vidal.fr/medicament/celltop\\_25\\_mg\\_caps\\_molle-3458-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/celltop_25_mg_caps_molle-3458-prescription_delivrance_prise_en_charge.html) [cité 7 sept 2017].
83. Meddispar. CELLTOP [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLTOP-25-B-40/\(type\)/name/\(value\)/celltop/\(cip\)/3400936575974#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLTOP-25-B-40/(type)/name/(value)/celltop/(cip)/3400936575974#nav-buttons) [cité 7 sept 2017].
84. Meddispar. GIOTRIF [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/GIOTRIF-40-B-28/\(type\)/name/\(value\)/giotrif/\(cip\)/3400927565878#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/GIOTRIF-40-B-28/(type)/name/(value)/giotrif/(cip)/3400927565878#nav-buttons) [cité 8 sept 2017].
85. Meddispar. TARCEVA [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/TARCEVA-100-B-30/\(type\)/name/\(value\)/tarceva/\(cip\)/3400936923461#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/TARCEVA-100-B-30/(type)/name/(value)/tarceva/(cip)/3400936923461#nav-buttons) [cité 8 sept 2017].
86. Meddispar. IRESSA [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/IRESSA-250-B-30/\(type\)/name/\(value\)/iressa/\(cip\)/3400939595078#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/IRESSA-250-B-30/(type)/name/(value)/iressa/(cip)/3400939595078#nav-buttons) [cité 8 sept 2017].
87. Meddispar. XALKORI [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/XALKORI-250-B-60/\(type\)/name/\(value\)/xal/\(cip\)/3400926762797#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/XALKORI-250-B-60/(type)/name/(value)/xal/(cip)/3400926762797#nav-buttons) [cité 8 sept 2017].
88. Meddispar. ZYKADIA [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZYKADIA-150-B-150/\(type\)/name/\(value\)/zykadia/\(cip\)/3400930015698#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZYKADIA-150-B-150/(type)/name/(value)/zykadia/(cip)/3400930015698#nav-buttons) [cité 7 sept 2017].
89. Omedit Haute Normandie. Fiches pour professionnels de santé - Chimiothérapies orales [En ligne]. Disponible sur: [http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches\\_professionnels\\_chimiotherapie\\_orale\\_444.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_444.htm) [cité 22 déc 2017].
90. Collin AH, Blanc A. Accompagner le patient cancéreux à l'officine. Le Moniteur des Pharmacies 3094(2), 2015, 16 p.
91. Abed S, Khoury C, Morand JJ. Radiodermites. EMC - Dermatologie 2016;11(3):1-8
92. Le Craz S, Bontemps F. Soins de support homéopathiques en oncologie. Le Moniteur des Pharmacies 2933(2), 2012, 16 p.
93. INCa (Institut National Du Cancer). Thorax - Effets secondaires [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Effets-secondaires/Thorax> [cité 23 févr 2018].

94. OMEDIT. Potentiel émétisants [En ligne]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5213.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5213.pdf) [cité 2 mai 2018].
95. VIDAL. ZOPHREN 4 mg cp pellic [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/zophren\\_4\\_mg\\_cp\\_pellic-18150-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/zophren_4_mg_cp_pellic-18150-posologie_et_mode_d_administration.html) [cité 2 mai 2018].
96. VIDAL. KYTRIL 2 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/kytril\\_2\\_mg\\_cp\\_pellic-9776-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/kytril_2_mg_cp_pellic-9776-posologie_et_mode_d_administration.html) [cité 2 mai 2018].
97. VIDAL. EMEND 125 mg/80 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/emend\\_125\\_mg\\_80\\_mg\\_gel-66060.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/emend_125_mg_80_mg_gel-66060.html) [cité 2 mai 2018].
98. VIDAL. PRIMPERAN 10 mg cp séc. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/primperan\\_10\\_mg\\_cp\\_sec-13719.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/primperan_10_mg_cp_sec-13719.html) [cité 2 mai 2018].
99. VIDAL. VOGALENE 15 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/vogalene\\_15\\_mg\\_gel-17834.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/vogalene_15_mg_gel-17834.html) [cité 2 mai 2018].
100. VIDAL. PLITICAN cp. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/plitican\\_cp-13380-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/plitican_cp-13380-posologie_et_mode_d_administration.html) [cité 2 mai 2018].
101. INCa (Institut National Du Cancer). Les traitements des cancers du poumon. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-poumon> [cité 7 sept 2017].
102. Cuilleron G, Mottard-Goerens A. Mieux dans mon assiette avec le cancer. Biogaran, 71 p.
103. VIDAL. Neupogen 30 MU/0,5 ml [En ligne]. Disponible sur : [https://evidal.vidal.fr/medicament/neupogen\\_30\\_mu\\_0\\_5\\_ml\\_0\\_6\\_mg\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-93993-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/neupogen_30_mu_0_5_ml_0_6_mg_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-93993-posologie_et_mode_d_administration.html) [cité 10 mai 2018].
104. VIDAL. Granocyte 34 MUI/ml. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/granocyte\\_34\\_mui\\_ml\\_pdre\\_solv\\_p\\_sol\\_inj\\_et\\_perf\\_en\\_seringue\\_preremplie-7852-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/granocyte_34_mui_ml_pdre_solv_p_sol_inj_et_perf_en_seringue_preremplie-7852-posologie_et_mode_d_administration.html) [cité 10 mai 2018].
105. VIDAL. Neulasta 6 mg sol inj. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/neulasta\\_6\\_mg\\_sol\\_inj-20488.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/neulasta_6_mg_sol_inj-20488.html) [cité 10 mai 2018].
106. Bakir-Khodja L, Belin N, Sakhri L, Calla JP, Chauvelot F, Les anémies et neutropénies chimio-induites. Le Moniteur des Pharmacies, 2926(2), 2012, 16 p.

107. GT Oncologie. Utilisation de l'érythropoïétine et de la darbepoïétine dans le traitement des anémies liées au cancer - Mise à jour 2018 [En ligne]. Disponible sur: <http://conseil-scientifique.public.lu/fr/publications/oncologie/erythropoietine-anemies-mise-a-jour-2018.html> [cité 13 mai 2018].
108. VIDAL. Paclitaxel 6 mg/ml [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/paclitaxel\\_mylan\\_pharma\\_6\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-82869-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/paclitaxel_mylan_pharma_6_mg_ml_sol_diluer_p_perf-82869-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html) [cité 21 mai 2018].
109. Résumé des Caractéristiques du Produit - Docétaxel [En ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm> [cité 17 août 2017].
110. Clairaz B, Desplaques PY, Teknetzian M. Les Anticancéreux, Le Moniteur des cas pratiques. Le Moniteur des pharmacies, 3115(2), 2016, 16 p.
111. Sicard J, Minighetti P, Rey J-B, Launay-Vacher V. CancerOfficine® 2012, Compte rendu du congrès américain de cancérologie, par des pharmaciens, pour des pharmaciens®. J Pharm Clin, 2012, 31(3),14 p.
112. VIDAL, Cisplatine 1 mg/ml [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/cisplatine\\_accord\\_1\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-104112-interactions.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/cisplatine_accord_1_mg_ml_sol_diluer_p_perf-104112-interactions.html) [cité 20 avr 2018].
113. Résumé des Caractéristiques du Produit - Gemcitabine [En ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0189719.htm> [cité 16 août 2017].
114. INCa (Institut National Du Cancer). Médicaments ciblant ALK: crizotinib, céritinib - INCa, 2016, 33 p.
115. Vital Durand D, Le Jeune C, Guide pratique des Médicaments, Dorosz, 33<sup>ème</sup> édition, 2014, pp 1806-1816.
116. VIDAL. Carboplatine 10 mg/ml [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/carboplatine\\_accord\\_10\\_mg\\_ml\\_sol\\_p\\_perf-103253-interactions.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/carboplatine_accord_10_mg_ml_sol_p_perf-103253-interactions.html) [cité 20 avr 2018].
117. VIDAL. Keytruda 50 mg [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/keytruda\\_50\\_mg\\_pdre\\_p\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf-160195.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/keytruda_50_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-160195.html) [cité 20 avr 2018].
118. VIDAL. Nivolumab 10 mg/ml [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/nivolumab\\_10\\_mg\\_ml\\_sol\\_diluer\\_p\\_perf\\_atuc-151124.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/nivolumab_10_mg_ml_sol_diluer_p_perf_atuc-151124.html) [cité 20 avr 2018].
119. INCa (Institut National du Cancer). Médicaments ciblant EGFR: erlotinib, géfitinib, afatinib, INCA, 2016, 40 p.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12 septembre 2018

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Coralie GAIFFE

**Sujet : LE CANCER DU POUMON :  
PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET  
ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS A  
L'OFFICINE.**Jury :

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités

Directeur : Mme Caroline PERRIN-SARRADO, Maître des conférences

Juges : Mme Pauline GILSON, Assistante hospitalo-universitaire  
M. Pierre GUEUTAL, Pharmacien d'officine

Vu,

Nancy, le 26 juillet 2018

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. Jean-Louis MERLIN Mme. Caroline PERRIN-SARRADO



Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,*Pr. Raphaël DUVAL*

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,

*Pierre MUTZENHARDT*

N° d'enregistrement :

N° d'identification :

**TITRE**

**LE CANCER DU POU MON : PHYSIOPATHOLOGIE,  
TRAITEMENTS ET ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS A  
L'OFFICINE.**

Thèse soutenue le 12 septembre 2018

Par Coralie GAIFFE

**RESUME :**

Le cancer du poumon se développe selon un processus long et multi-étapes, initié par des agents cancérigènes. Ses principaux facteurs de risque sont le tabagisme et les expositions professionnelles à des substances cancérigènes. Il est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. C'est un cancer de mauvais pronostic, c'est pourquoi il est important de le détecter à un stade précoce afin de mettre en place rapidement un protocole de soin. Cependant, les signes cliniques n'apparaissent souvent qu'à un stade avancé de la pathologie. La définition anatomopathologique et le stade du cancer établit en fonction de la taille de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire et de la présence ou l'absence métastatique, orientent la stratégie thérapeutique.

Les traitements des cancers broncho-pulmonaires associent chirurgie, radiothérapie et traitements médicamenteux. Les médicaments cytotoxiques n'étant pas sélectifs des cellules cancéreuses, ils génèrent beaucoup d'effets indésirables en détruisant les cellules saines à renouvellement rapide, comme les cellules de la moelle osseuse, du tube digestif ou des follicules pileux. Cependant, la prise en charge des cancers du poumon a été véritablement reconsidérée grâce à la découverte de l'immunothérapie et des thérapies ciblant les anomalies génétiques présentes dans les cancers du poumon. Toutefois, ces thérapies ciblées ont fait émerger des effets indésirables plus spécifiques, comme des éruptions cutanées, une toxicité ophtalmique ou une toxicité cardio-vasculaire. L'intensité des effets indésirables est variable selon la molécule et la dose utilisée, la sensibilité et l'état général du patient.

Face aux effets indésirables des traitements, le pharmacien d'officine possède une position stratégique dans la prise en charge du patient. Son rôle est de dispenser, en collaboration avec le médecin référent du patient, les traitements de première intention pour prévenir ou améliorer ces manifestations indésirables, associés à des conseils hygiéno-diététiques appropriés. Il doit également rester vigilant quant aux éventuelles interactions médicamenteuses et sensibiliser le patient à ne pas avoir recours à l'automédication. Le pharmacien d'officine est donc un acteur privilégié dans l'accompagnement des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire.

**MOTS CLES :** CANCER DU POU MON, CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES, CANCEROGENESE, PHYSIOPATHOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE, MUTATIONS, CHIMIOThERAPIE CYTOTOXIQUE, THERAPIES CIBLEES, EGFR, ALK, VEGFR, IMMUNOTHERAPIE, RADIOThERAPIE, EFFETS INDESIRABLES, TOXICITE, ANEMIE, NEUTROPENIE, ALOPECIE, CONSEILS, MESURES HYGIENO-DIETETIQUES, HOMEOPATHIE, TABAGISME, SOINS DE SUPPORT, PHARMACIEN, OFFICINE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Caroline PERRIN-SARRADO</u>	<u>Pharmacologie</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <b>x</b>
<u>Pauline GILSON</u>	<u>Cancérologie</u>	Thème <b>6</b>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle