

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 8 octobre 2015

Par Melle Marie-yasmine MBEKHTA

CANCER DU POUMON : CONSEILS A L'OFFICINE

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

Professeur de pharmacologie et de pharmacie clinique, université Lille II

Assesseur : Madame le Docteur Anne GARAT

Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Membres extérieurs : Monsieur ALAPINI

Président du Conseil de l'Ordre Régional des Pharmaciens du Nord pas de calais,
Titulaire de la pharmacie du Palais à Dunkerque

Monsieur Arnaud BARON

Titulaire de la pharmacie Carnot à Wattrelos



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie

Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon Président et Conseiller de thèse,

MONSIEUR Jean-Louis CAZIN

Professeur de Pharmacologie et de pharmacie clinique à la faculté des sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université de Lille II),

Docteur ès Sciences Pharmaceutiques,

Chef du département de Pharmacie Clinique au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de
lutte contre le cancer de la Région Nord-Pas-De-Calais)

Conseiller ordinal élu à l'Ordre National des Pharmaciens section H

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse,

Je vous remercie pour votre patience et pour tous vos conseils à l'élaboration de cette thèse,

Je vous prie de trouver, ici, l'expression de mon profond respect

A mon Assesseur,

Madame Anne GARAT

Maitre de Conférence des Universités,
Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Merci pour le temps et l'attention que vous avez porté à mon travail de thèse,
Et d'avoir accepté de faire partie de mon jury,

Aux membres extérieurs,

Monsieur David Alapini,

Président du Conseil de l'Ordre Régional des Pharmaciens du Nord pas de calais,
Titulaire de la pharmacie du Palais à Dunkerque

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury,
veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance

A Mr Arnaud BARON,

Titulaire de la Pharmacie CARNOT à Wattrelos,

Un simple merci ne suffirait pas pour exprimer tout ce que vous m'avez apporté.
Grâce aux responsabilités que vous m'avez confiées, j'ai pu m'épanouir et évoluer dans ma
vie professionnelle,
Je vous suis très reconnaissante pour toute la patience et la confiance dont vous avez fait
preuve envers moi,
Merci d'avoir accepté d'être dans ce jury de thèse

Je dédie cette thèse à ma mère, dont le courage et la force de caractère face aux moments difficiles m'impressionneront toujours.

A mon père, pour m'avoir toujours appris à quel point le travail était important pour réussir.
Et pour tout le reste, merci

A ma sœur, merci pour ton soutien indéfectible même à distance

A Vincent, pour tout ce que tu m'apportes et pour cette nouvelle étape de notre vie qui va bientôt commencer

A Mathilde, un immense merci pour tout, depuis le début.

A ma famille et ma belle-famille, pour votre présence
Et à Liliane, merci de m'avoir aidé à organiser cette journée de soutenance

Aux ADR et surtout Julie, pour tous les bons moments passés et à venir

A l'équipe de la pharmacie Carnot : Emilie, Claire, Pierre, Isabelle, Fabienne,
Surtout Monique, merci pour la bonne humeur et les rires qui me manquent déjà
Et plus particulièrement à Souria, merci pour cette magnifique amitié qui ne fait que commencer

A Mme Verrier et Anne-Laure, merci d'avoir eu la patience au tout début de m'apprendre et de me guider

A tous mes amis et proches merci pour votre présence et votre amitié

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	9
SOMMAIRE	12
Liste des figures et tableaux	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : LE CANCER DU POUMON	19
I. Epidémiologie	20
1. Monde	20
1.1. Incidence	20
1.2. Mortalité	21
2. France	21
1.3. Incidence	22
1.4. Mortalité	22
II. Classifications	23
1. Classification histologique	23
1.1. Le mésothéliome pleural malin (environ 5% des cas)	23
1.1. CBNPC = Cancer bronchique non à petites cellules : (85%)	24
1.1.1. Le carcinome épidermoïde (EPI)	24
1.1.2. Le carcinome à grandes cellules :	24
1.1.3. L'adénocarcinome bronchique (ADK):	24
1.2. Cancer bronchique à petites cellules (15 à 20%)	25
2. Classification clinique des cancers pulmonaires	25
III. Facteurs de risque	27
1. Tabac	27
1.1. Composition	27
1.1.1. Agents cancérigènes	27
1.1.2. Nicotine	28
1.1.3. Groupe des poisons du sang : monoxyde de carbone	29
1.1.4. Groupe des irritants :	29
1.2. Le tabagisme passif	30
1.3. Le tabagisme féminin	30
2. Le cannabis	31
3. L'amiante	31
4. Autres	32
IV. Diagnostic	33
1. Symptômes, premiers examens	33
2. Bilan d'extension	33
2.1. Scanner thoraco-abdominal	33
2.2. IRM cérébrale	33
3. Facteurs pronostiques	34
V. Traitements	35
1. Les méthodes	35
1.1. Chirurgie	35
1.2. Médicamenteuses	36

1.2.1. Chimiothérapies.....	36
1.2.2. Thérapies ciblées	37
1.3. Radiothérapie.....	38
2. Les différents protocoles selon le stade (référentiel INCa).....	38
PARTIE 2 : PREVENTION DES RISQUES ET AIDE A L'ARRET DU TABAC.....	41
I. Déclinaison à l'échelon national	42
1. En France.....	42
1.1. Plan cancer 2014-2019.....	42
1.2. Augmentation du prix des cigarettes	43
1.3. Images « chocs » et messages sur les paquets de cigarettes	44
1.4. Uniformisation des paquets	44
1.5. Interdiction de fumer dans les lieux publics.....	45
1.6. Campagnes télévisées et radios	46
1.7. Journée sans tabac	47
1.8. Tabac info services (Annexe)	47
2. A l'étranger.....	48
2.1. Le cas de la Norvège.....	48
II. Déclinaison à l'échelle locale.....	48
1. Aide du pharmacien d'officine	48
1.1. Substituts nicotiques.....	48
1.1.1. Gommages à mâcher.....	48
1.1.2. Les comprimés	49
1.1.3. Les patchs	50
1.1.4. Inhalateurs	51
1.1.5. Champix* Varenicline.....	52
1.1.6. Zyban* Bupropion (Amfébutamone)	53
1.1.7. La cigarette électronique	54
2. Hors officine	56
2.1. Aide de la CPAM	56
2.2. Evaluation de la situation	56
2.3. Consultations, tabacologues	59
2.4. Groupes de soutien et de paroles, Thérapies Cognitives et Comportementales.....	60
2.5. Autres stratégies	60
PARTIE 3 : THERAPIES CIBLEES POUR LE CBNPC PAR VOIE ORALE	61
I. Les bases du traitement personnalisé des cancers bronchiques non à petites cellules.....	62
1. Recherche des mutations.....	62
1.1. Plateformes de recherches en France	62
1.2. Méthodes de biologie moléculaire effectuées sur le tissu tumoral et séquençage du gène cible	63
1.3. Choix du traitement selon le profil génétique.....	64
2. Les différentes mutations dans le CBNPC en 2015	65
2.1. EGFR	65
2.2. ALK	67
2.3. KRAS	68
2.4. Autres mutations.....	69
II. Classement des molécules utilisées par signatures moléculaires	69
1. Inhibiteurs de tyrosine kinase	69
2. Anti EGFR.....	70
2.1. Erlotinib TARCEVA	70
2.2. Gefitinib IRESSA.....	71
2.3. Résistance à ces molécules	71

2.4. Inhibiteurs de Tyrosine kinase de deuxième génération	72
2.4.1. Afatinib giotrif.....	72
2.4.2. Dacomitinib.....	73
2.5. TKI EGFR 3ème génération	73
2.5.1. AZD9291	73
2.5.2. Rociletinib	73
3. Anti ALK.....	74
3.1. Crizotinib Xalkori	74
3.2. 2ème génération anti ALK.....	75
3.2.1. Alectinib.....	75
3.2.2. Ceritinib Zykadia	75
4. Anti KRAS et BRAF	76
4.1. Selumetinib	76
5. Autres signatures moléculaires (HER2, BRAF).....	76
6. Cas des signatures moléculaires sans médicaments encore mis sur le marché et des tests compagnons	77
III. Application à l'officine, aide à la dispensation.....	77
1. Conseils indispensables pour chaque médicament à donner aux patients, Fiches d'aide à la dispensation (Annexes)	78
1.1. Erlotinib TARCEVA	78
1.2. Gefitinib IRESSA.....	78
1.3. Afatinib GIOTRIF	78
1.4. Crizotinib XALKORI.....	78
2. Problème de l'adhésion du patient.....	78
CONCLUSION	81
ANNEXES	83
Annexe 1 Référentiel INCa stade I et II	84
Annexe 2 : Référentiel INCa Stade III.....	85
Annexe 3 : Référentiel INCa Stade III avec N2 prouvé	86
Annexe 4 : Référentiel INCa Stade IV carcinome épidermoïde métastatique.....	87
Annexe 5 : Référentiel INCa Stade IV carcinome non épidermoïde métastatique.....	88
Annexe 6 : Page d'accueil de tabac info services.....	89
Annexe 7 : Test de Horn	90
Annexe 8 : Test de Richmond	91
Annexe 9 : Echelle HAD.....	92
Annexe 10 : Fiche médicament TARCEVA.....	93
Annexe 11 : Fiche médicament IRESSA.....	94
Annexe 12 : Fiche médicament GIOTRIF.....	95
Annexe 13 : Fiche médicament XALKORI.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	97

Liste des figures et tableaux

Figures :

<i>Figure 1 : Autopsie d'un meurtrier : substances cancérigènes du tabac.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 2 : Agents classés par les monographies du CIRC.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 3 : Liste des causes principales du cancer pulmonaire d'origine professionnelles.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 4 : Schéma d'une chambre implantable.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 5 : Ventes de cigarettes (en milliards d'unités) et prix du paquet de 20 de la marque la plus vendue.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 6 : Proportion d'utilisateurs de la cigarette électronique selon l'âge en 2014.....</i>	<i>54</i>
<i>Figure 7 : Statut tabagique des vapoteurs.....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 8 : Test de Fagerström.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 9 : Test HONC.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 10 : test DETA.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 11 : Test pour le cannabis.....</i>	<i>59</i>
<i>Figure 12 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 13 : Les différentes mutations dans le CBNPC.....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 14 : Schéma simplifié de la voie RAS/MAPK.....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 15 : Mutations de l'EGFR conférant une sensibilité accrue ou une résistance aux ITK-EGFR.....</i>	<i>66</i>
<i>Figure 16 : Schéma de la translocation EML4-ALK, illustrant l'inversion de la partie aminoterminal d'EML4 et sa fusion avec la partie du gène ALK codant pour le domaine tyrosine kinase.....</i>	<i>67</i>

Tableaux :

<i>Tableau 1 : Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer du poumon de 1980 à 2012 selon le sexe.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 2 : Evolution de la mortalité (taux standardisé monde) par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012.....</i>	<i>21</i>

<i>Tableau 3 : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides.....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 4 : Classification par stades</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 5 : Résultats des tests de fumage selon les paramètres de la norme ISO 3308 avec un filtre carton.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 6 : Composés présents dans les émissions provenant de la combustion de bois ou de charbon.....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 7 : Echelle de Performans status de l’OMS.....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 8 : Facteurs pronostiques pour les cancers pulmonaires.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 9 : Etudes Sandler et Reck.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 10 : Activité en 2013 dans le cancer du poumon.....</i>	<i>63</i>

INTRODUCTION

Avec le développement des examens de dépistage de plus en plus précoces de certains cancers, le taux de mortalité dû à cette maladie tend à diminuer.

Dans cette thèse, nous étudierons le cas d'un cancer qui ne présente pas de test de dépistage, et dont la mortalité augmente de façon dramatique en France et dans le monde, il s'agit du cancer du poumon.

Etant diagnostiqué très tard à cause des symptômes indifférenciés, les patients atteints de ce cancer sont en grande majorité au stade métastatique, ce qui entraîne un pronostic très sombre.

La lutte contre ce cancer est devenue un véritable enjeu de santé publique, étant donné que son principal facteur de risque est évitable, il s'agit du tabac.

Ce travail de thèse s'articulera en trois parties, avec une orientation officinale.

Tout d'abord la présentation de la maladie, puis la mise en œuvre de la lutte contre le tabac, que ce soit au niveau national, local ou officinal.

Enfin, nous étudierons les traitements de ce cancer susceptibles d'être rencontrés en pharmacie de ville, à savoir les thérapies ciblées, et le rôle fondamental du pharmacien d'officine dans la dispensation de ces médicaments. Le suivi du patient et en particulier son adhésion, très importante dans ce type de maladie.

PREMIERE PARTIE : LE CANCER DU POUMON

Le but de cette première partie est d'expliquer en détail tous les aspects du cancer du poumon, afin de bien comprendre la suite :
Comment tenter de diminuer sa survenue (dans la deuxième partie) et comment les nouveaux traitements disponibles à l'officine peuvent changer la prise en charge du malade (dans une troisième partie).

Nous commencerons d'abord par l'épidémiologie de ce cancer dans le monde et en France, pour bien présenter le problème de santé publique qu'il représente, que ce soit dans le présent et pour le futur.

La classification histologique et la classification clinique seront présentées pour décrire tous les types de cancer désignés par le terme « cancer du poumon », ainsi que les différents stades de la maladie.

Pour introduire les différentes façons de lutter contre ce cancer, nous étudierons les différents facteurs de risque, pour comprendre la prévention possible (à voir dans la partie 2)

Pour clore cette partie, nous verrons le diagnostic et les traitements possibles du cancer du poumon.

I. Epidémiologie

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier en France et dans le monde, bien qu'il ne soit pas le plus fréquent. Cette mortalité élevée par rapport aux autres types de cancers s'explique en grande partie car il n'existe pas de tests de dépistage (il en existe aujourd'hui pour le cancer colorectal, du sein, du col de l'utérus, de la prostate), ce qui permettrait de dépister ce cancer plus tôt et ainsi avoir une meilleure chance de survie grâce aux traitements.

Le seul travail en amont possible est donc la prévention des facteurs de risque.

Nous étudierons l'incidence, qui correspond à la mesure du risque pour un individu de contracter la maladie pendant une période donnée et la mortalité, soit le nombre de décès dus à la maladie pendant une période donnée pour le cancer du poumon, tout d'abord dans le monde puis en France.

1. Monde

1.1. Incidence

Pour le cancer du poumon, le taux d'incidence dans le monde standardisé en 2012 était de 51,7 pour 100 000 hommes et de 18,6 pour 100 000 femmes.

Ce qui représente pour la seule année 2012, presque 5 millions de personnes atteintes de la maladie dans le monde.

Année	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Homme	50	52.2	52.9	52.8	52.2	51.7
Femme	3.5	5.7	9.7	12.8	16.8	18.6

Tableau 1 : Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer du poumon de 1980 à 2012 selon le sexe (1)

Dans ce tableau de l'évolution de l'incidence dans le monde, on remarque que chez les hommes, le taux est assez stable dans le temps depuis les années 1980. Ce qui est surtout très marquant ici, c'est la très nette augmentation de cette incidence chez les femmes. On est passé de 3,5 à 18,6 en à peine 30 ans ... Cette expansion s'explique par l'augmentation du tabagisme féminin. (Cf. partie 1. III. 1.Tabac)

1.2. Mortalité

Le cancer du poumon est donc la première cause de décès par cancer en France et dans le monde, deux sexes confondus.

La mortalité estimée en 2012 est de 37,0 pour 100 000 hommes et de 12,9 pour 100 000 femmes.

Ce qui correspond à environ 3,5 millions de morts en 2012 pour ce seul cancer dans le monde.

Année	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Homme	43.2	47.7	46.3	43.3	39	37
Femme	4	5.2	7.6	9.4	11.8	12.9

Tableau 2 : Evolution de la mortalité (taux standardisé monde) par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 (1)

Au niveau de la mortalité chez les hommes, à partir de 2005, elle commence à diminuer tout doucement passant de 46,3 en 2000 pour atteindre 37 en 2012 (ce qui équivaut à 250 000 morts en moins 12 ans après)

Alors que chez les femmes, l'effet inverse est en train de se produire, la mortalité passe de 9,4 en 2005 à 12,9 en 2012.

En 30 ans, le nombre de décès par an pour les femmes dans le monde est passé de 170 000 à 900 000 soit multiplié par 5 ... (Ces chiffres sont rapportés à la population mondiale de chaque année)

L'incidence et la mortalité amorcent toutes les deux une baisse chez les hommes depuis 2005, elles ne cessent d'augmenter chez les femmes.

2. France

Localisations	Incidence- Effectif	Contribution à l'ensemble des cancers (en %)	Mortalité – Effectifs
Prostate	53 465	15,0	8 876
Sein	48 763	13,7	11 886
Colon-rectum	42 152	11,9	17 722
Poumon	39 495	11,1	29 949
Tous cancers	355 534	100,0	148 378

Tableau 3 : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides (2)

Le ratio incidence/mortalité est très faible pour ce cancer, en effet pour 39495 cas incident, 29949 décès sont rapportés en France en 2012. Il est surtout très faible en comparaison des autres cancers majeurs en France, ainsi que l'on peut voir dans le tableau ci-dessus. Cela signifie donc que le nombre de nouveaux cas par an est presque égal au nombre de décès pour la même année ...

1.3. Incidence

En France en 2012, 39495 nouveaux cas estimés de cancer du poumon ont été recensés (28211 hommes et 11284 femmes).

Chez la femme en France, la progression est constante (incidence multiplié par 7 ces 30 dernières années).

Ce cancer est le 2ème cancer incident chez l'homme et le 3ème chez la femme.

1.4. Mortalité

En 2012, 29949 décès par cancer du poumon estimés en France métropolitaine (21326 hommes et 8623 femmes)

La survie nette pour le cancer bronchique est dramatique, elle est de 14% à 5 ans et de 9% à 10 ans. (3)

Les meilleurs taux de survie sont observés pour les stades les plus précoces, qui sont les plus rares.

II. Classifications

1. Classification histologique

Quand on parle de cancer du poumon, il s'agit en fait d'un groupe de cancers très différenciés :

Il y a le mésothéliome, le cancer bronchique à petites cellules et le cancer bronchique non à petites cellules. (4)

Ce sont des types de cancers très différents, que ce soit dans leur apparition (facteurs de risque différents) et surtout dans leur réponse aux traitements.

Classifier le type de cancer de chaque patient est donc indispensable pour pouvoir lui procurer le traitement le plus adapté et le plus efficace.

1.1. Le mésothéliome pleural malin (environ 5% des cas)

Il s'agit d'un type de cancer du poumon rare, qui démarre dans la membrane qui recouvre et protège la plupart des organes, appelé le mésothéliome.

Le mésothéliome situé autour des poumons est appelé pleural. Il est constitué de deux couches, séparées par un liquide afin de permettre le glissement des organes pendant la respiration. (5) Lorsqu'il y a une progression de la maladie, il y a une accumulation de fluide, la pleurésie, qui se produit chez 95% des patients atteints.

C'est ce symptôme qui les amène à consulter, il est caractérisé par un hoquet douloureux qui dure parfois, un point de côté d'apparition progressive variant avec la respiration, une toux sèche et un essoufflement.

La pleurésie est le symptôme principal de ce type de cancer, mais il est aussi retrouvé dans des infections (bactériennes, virales) ou dans l'insuffisance cardiaque. Il n'est donc pas nécessairement synonyme du cancer bronchique.

Chez 80% des patients traités pour un mésothéliome, une exposition ancienne à l'amiante (au moins 15 ans auparavant) est retrouvée. Le tabac n'a lui aucune incidence dans ce cancer.

Cette exposition doit être systématiquement recherchée et déclarée selon la procédure en vigueur, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire depuis janvier 2012.

La chimiothérapie constitue le traitement de référence du mésothéliome pleural malin, malgré tout le taux de survie à 5 ans est estimé à 7%, ce qui en fait un des cancers les plus sombres au niveau du pronostic. (6)

1.1. CBNPC = Cancer bronchique non à petites cellules : (85%)

1.1.1. Le carcinome épidermoïde (EPI)

Il représente environ 40% de l'ensemble des cancers bronchiques non à petites cellules. Il est fortement lié au tabac.

Il est souvent à l'origine d'une formation tumorale qui obstrue les grosses bronches, saigne et s'infecte facilement.

Les symptômes retrouvés le plus souvent sont des expectorations sanguinolentes (dus à ces saignements), ou des pneumonies à répétition.

Son développement se fait par extension vers les structures voisines pour donner des métastases.

Il existe trois sous-catégories pour les carcinomes épidermoïdes (papillaires, à cellules claires et basaloïdes)

1.1.2. Le carcinome à grandes cellules :

20% des cancers bronchiques non à petites cellules sont de ce type, il s'agit du moins fréquent et 90% d'entre eux seraient liés au tabac.

Ce cancer présente une prolifération de cellules de grandes tailles, il a un potentiel évolutif agressif et un mauvais pronostic, en effet la croissance des cellules cancéreuses est très rapide par rapport aux autres formes de cancers bronchiques non à petites cellules.

Il y a trois sous types : basaloïde, carcinoïde, à cellules claires.

1.1.3. L'adénocarcinome bronchique (ADK):

Il représente 40% des CBNPC. Jusqu'à présent, cette forme de cancer bronchique était le plus souvent observée chez les non-fumeurs et les femmes mais il est de plus en plus fréquent même chez les fumeurs. Il démarre de petites structures glandulaires bronchiques, les lésions se situent plutôt en périphérie du poumon.

Il existe plusieurs sous types d'adénocarcinomes : acineux, papillaire, micropapillaire et solide.

C'est ce type de cancer visé par les thérapies ciblées, et qui sera étudié dans ce travail de thèse (Cf. partie 3. Thérapies ciblées pour le CBNPC par voie orale) (7)

1.2. Cancer bronchique à petites cellules (15 à 20%)

Il s'agit du cancer du poumon le plus lié au tabac (95% des cas).

Ces tumeurs sont dites neuroendocrines car elles se développent à partir de cellules présentes à l'état normal et qui tapissent l'épithélium bronchique.

Le temps de multiplication des cellules malignes dans ce type de cancer est très rapide. Des métastases apparaissent rapidement plus particulièrement au niveau des os et de la moelle osseuse, du foie, des glandes surrénales et du cerveau. Cette caractéristique rend inutile une approche thérapeutique chirurgicale.

Il présente aussi comme particularité, d'être un cancer très chimio et radiosensible, malgré cela, il est la cible de très nombreuses rechutes et difficile à stabiliser. (8)

2. Classification clinique des cancers pulmonaires

La classification histologique donnant lieu à de nombreuses confusions pour les cliniciens, une nouvelle classification a été mise en place, il s'agit de la classification TNM.

Elle tient compte de trois critères différents :

- La taille de la tumeur primitive = T,
- L'absence ou la présence de ganglions lymphatiques métastatiques (et leur localisations)= N
- Et enfin les métastases à distance = M

Pour le critère T, à savoir la taille de la tumeur primitive, il existe 6 possibilités de classements :

TX lorsque celle-ci ne peut être évaluée (la tumeur est démontrée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou dans le liquide de lavage bronchique).

T0 lorsque il n'y a pas de tumeur primitive décelable.

T1 est noté pour les tumeurs <3 cm dans sa plus grande dimension

(Avec T1a lorsqu'elle est <2 cm et T1b lorsqu'elle est >2 cm)

T2 dans le cas où elle est >3 cm mais <7 cm

(Avec T2a pour les tumeurs entre 3 et 5 cm et T2b pour celles entre 5 et 7 cm)

T3 pour celles >7 cm

T4 pour les tumeurs de toutes tailles envahissant l'une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène.

Pour les ganglions,

NX lorsque les renseignements sont insuffisants pour évaluer l'atteinte des ganglions

N0 lorsque il n'y a pas de ganglions lymphatiques régionaux métastatiques.

N1 pour la présence de métastases dans les ganglions péri-bronchiques du même côté que la tumeur primitive et des ganglions intra-pulmonaires.

N2 pour les métastases dans les ganglions lymphatiques du même côté que la tumeur primitive

N3 lorsqu'ils se trouvent du côté opposé à la tumeur.

Les métastases (M),

M0 pas de signes de métastases

M1 Présences de métastases à distance

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

Tableau 4 : Classification par stades (9)

Grâce à cette classification, on peut déterminer le stade du cancer (allant de I à IV) ce qui sera déterminant pour la décision du traitement à adopter pour le patient (Cf. partie Traitements). (9)

III. Facteurs de risque

Si certains facteurs de risque du cancer du poumon sont aujourd'hui bien identifiés comme le tabac ou l'amiante, d'autres le sont beaucoup moins et portent encore à polémique et à de nombreuses recherches (pollution, cannabis ...).

1. Tabac

Le tabac est la première cause évitable de mortalité par cancer en France et dans le monde. Il est responsable de 81% des décès par cancer du poumon en France.

Afin de bien comprendre les causes de la dépendance au tabac et de son effet cancérigène, nous allons étudier les composants impliqués.

Nous verrons ensuite l'effet du tabagisme passif et le tabagisme féminin.

1.1. Composition

1.1.1. Agents cancérigènes

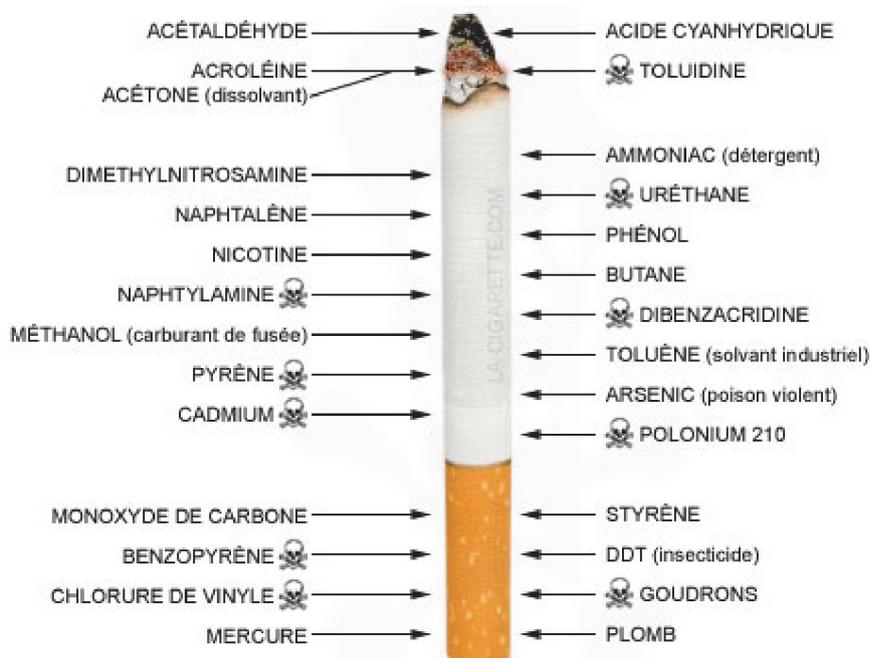


Figure 1 : Autopsie d'un meurtrier : substances cancérigènes du tabac (10)

Dans la **fumée de cigarette**, il y a :

6 substances de classe 1,

5 de classe 2A,

9 de classe 2B

Et un émetteur radioactif (le polonium)

Pour rappel :

- Groupe 1 : agent cancérigène
- Groupe 2A : agent probablement cancérigène,
- Groupe 2B : agent peut-être cancérigène,
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérigénicité,
- Groupe 4 : agent probablement pas cancérigène.

Figure 2 : Agents classés par les monographies du CIRC (11)

On observe différents groupes de constituants dans la cigarette : La nicotine, les irritants, les cancérigènes, le monoxyde de carbone.

1.1.2. Nicotine

Une cigarette contient entre 1 et 3 mg de nicotine, elle n'est pas cancérigène, mais entraîne la dépendance.

Elle est absorbée au niveau des alvéoles pulmonaires et met 7 secondes à atteindre le cerveau.

Son métabolisme est à 80% hépatique et les métabolites se retrouvent dans les urines, en particulier la cotinine qui sert pour le dépistage (permet de détecter s'il y a eu consommation dans les 8 derniers jours.)

La nicotine se fixe sur des récepteurs à l'acétylcholine, (appelés récepteurs nicotiques), et entraîne la libération de nombreux neurotransmetteurs, notamment la dopamine, ce qui stimule le centre de la récompense dans le cerveau.

A forte dose, elle a une action propre sur le système cardiovasculaire, et sur d'autres organes :

Accélération du rythme cardiaque, troubles du rythme, une vasoconstriction centrale et périphérique, une action athérogène, une bronchoconstriction et une augmentation du mucus.

A faible dose, on observe déjà une augmentation du transit, nausées, vomissements, diminution de la sensation de faim. (12)

1.1.3. Groupe des poisons du sang : monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone entraîne une hypoxie, ce qui conduit à terme à une insuffisance respiratoire, des risques ischémiques, une diminution de la capacité d'effort, une hypotrophie fœtale.

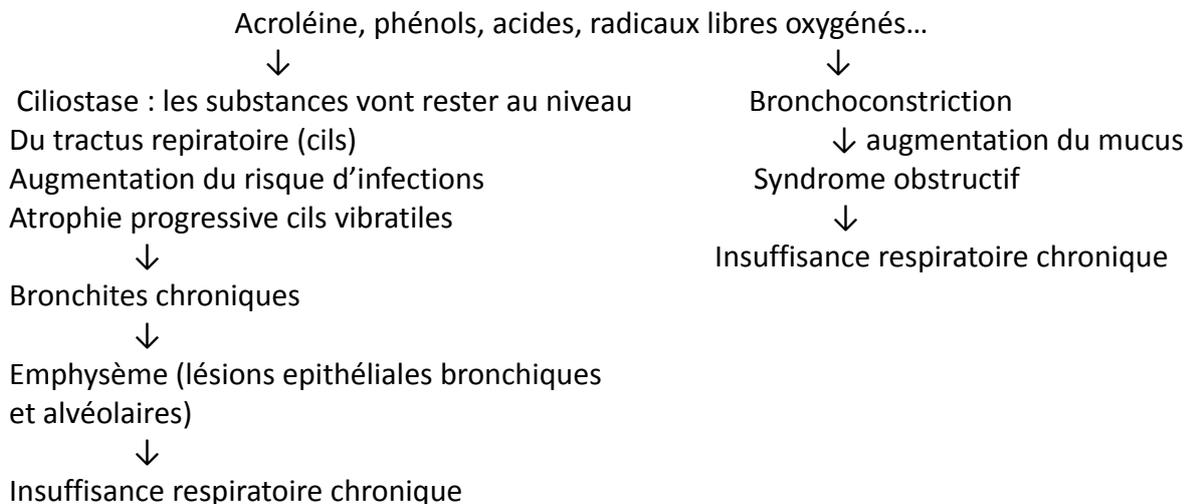
Pour le fumeur, la quantité de monoxyde de carbone qui passe dans le sang est plus ou moins importante selon l'intensité et la profondeur de l'inhalation.

Une fois dans le sang (il y passe au niveau des alvéoles bronchiques), il va se fixer sur l'hémoglobine, en prenant la place de l'oxygène de façon irréversible (son affinité pour l'hémoglobine est 230 fois plus forte que l'oxygène).

Cette liaison forme une molécule stable : la carboxyhémoglobine, son taux moyen chez le fumeur est de 4% (1% chez les non-fumeurs).

Dès que ce taux atteint les 5%, des effets peuvent se produire au niveau du système nerveux, du flux sanguin et de la fréquence cardiaque et pulmonaire. (13)

1.1.4. Groupe des irritants :



Ces effets sont longtemps réversibles sauf au stade de l'emphysème et de l'insuffisance respiratoire chronique où les lésions sont irréversibles.

Les agents irritants dans la fumée inhibent aussi le mouvement des cils de la muqueuse du système respiratoire et peuvent même les détruire. (12)

1.2. Le tabagisme passif

Il fait 5000 morts par an en France.

Lorsque l'on fume 20 cigarettes à côté d'un non-fumeur, c'est comme s'il fumait une demi cigarette.

Pour un adulte qui subit un tabagisme passif quotidien, il y a un excès de risque de maladies coronariennes, augmentation du risque d'AVC, de bronchites chroniques, et augmentation du risque de certains cancers tels que bronchiques et ORL.

Lorsqu'une personne fume une cigarette, il y a trois formes de courants distincts dans la fumée :

- Le courant principal est le tabagisme actif, à savoir la fumée inhalé par le fumeur et qui arrive aux poumons,
- Le courant latéral ou secondaire correspond à la combustion de la cigarette entre deux bouffées, il s'agit d'une réaction de pyrolyse qui contamine l'environnement.
- Le courant tertiaire, la fumée expirée par le fumeur, c'est la moins toxique car elle a déjà été filtrée par les poumons.

Le tabagisme passif correspond à l'addition du courant secondaire et tertiaire. (12)

1.3. Le tabagisme féminin

C'est un phénomène qui a commencé pour les femmes nées entre 1945 et 1965, une période d'émancipation féminine qui a permis leur entrée dans le tabagisme. La tranche d'âge 45-65 ans semble être la période propice où les femmes reprennent le tabac.

En 2010, 53% des femmes âgées de 15 à 85 ans ont fumé au moins une fois dans leur vie, 28% d'entre elles se déclaraient fumeuses (contre 36% chez les hommes)

Concernant les femmes enceintes, 24% admettaient fumer quotidiennement pendant leur grossesse.

Cette population est très sensible pour trouver la motivation à l'arrêt du tabac. Faire comprendre aux femmes enceintes et aux femmes souhaitant tomber enceinte l'enjeu pour le bébé et pour la fertilité peut être un déclic.

En leur signalant que 35% des grossesses extra-utérines seraient dues au tabac, que le risque de fausse couche en début de grossesse est trois fois plus important, et que le tabac est une cause d'accouchement prématuré. (14)

2. Le cannabis

Les données sont assez discordantes au niveau de la relation entre le cannabis et le cancer du poumon. En effet la grande majorité des fumeurs de cannabis, y associe du tabac. Il est donc très compliqué de différencier les effets imputables à chaque substance.

Ceci étant, des études montrent que le tabac et le cannabis ont des effets qui s'additionnent au niveau pulmonaire. Il est démontré que la fumée du cannabis est plus toxique que celle du tabac, expliqué aussi par l'absence de filtre pour le premier.

De plus, des biopsies bronchiques effectuées sur des fumeurs de cannabis réguliers ont démontrées une inflammation de ces tissus et la marijuana est connue pour stimuler les MAP kinases, qui jouent un rôle important dans la croissance des cellules cancéreuses.

Ce pouvoir cancérigène n'est pas démontré dans le cancer du poumon en particulier, de très nombreuses études ont été effectuées, qui se contredisent plus ou moins à ce sujet.

	Nicotine (en mg par cigarettes)	Goudrons (en mg par cigarettes)	CO (en mg par cigarettes)	Benzène (en µg par cigarette)	Toluène (en µg par cigarette)
Herbe + tabac	1,8	57	64	12	11
Résine + tabac	2,41	72	78	20	15
Herbe pure	-	58	60	10	9
Marlboro rouge®	0,8	10	10	10	5

Tableau 5 : Résultats des tests de fumage selon les paramètres de la norme ISO 3308 avec un filtre carton (16)

On remarque dans ce tableau que la différence entre herbe + tabac et herbe pure est faible, on est quasiment sur les mêmes proportions de goudrons, monoxyde de carbone, de benzène ou encore de toluène. (15)

3. L'amiante

L'amiante est un minéral connu depuis très longtemps et utilisé pour ses propriétés isolantes, il est notamment protecteur contre la chaleur et le bruit.

Celui-ci produit des fibres de longueur variables, pouvant être jusqu'à 2000 fois plus fines qu'un cheveu, qui restent en suspension dans l'air.

Le danger provient de l'inhalation de ces fibres. En effet même une faible inhalation de celles-ci peut entraîner un cancer de la plèvre, aussi appelé mésothéliome pleural malin.

Ces dépôts de fibres se font au niveau pulmonaire, et peuvent, avec le temps, engendrer des anomalies des chromosomes, conduisant à une cancérisation des cellules.

Cette cancérisation est très longue, en moyenne un mésothéliome se déclare 20 à 40 ans après le contact avec l'amiante.

L'amiante n'a été interdit officiellement qu'en 1997, ce qui suppose que de nombreux cas de cancers liés à celui-ci sont encore à prévoir dans les années à venir. (17)

4. Autres

L'Institut National de Recherche et de Sécurité estime que pour le cancer du poumon, 15% des cas seraient d'origine professionnelle. Si cette exposition est associée au tabagisme, le risque est multiplié de 20 à 50%. (18)

Amiante
 Arsenic
 Béryllium
 Bis(chlorométhyl)éther (BCME) et chlorométhylméthyléther (technique)
 Cadmium
 Chrome (certains composés hexavalents)
 Gaz moutarde (dans sa fabrication)
 Nickel (raffinage)
 Production de coke et gazéification du charbon
 Production d'aluminium
 Radon
 Sidérurgie
 Silice cristalline (quartz, cristobalite)
 Suie et goudron
 Travail dans les mines de fer (avec exposition au radon)

Figure 3 Liste des causes principales du cancer pulmonaire d'origine professionnelles (4)

Pour la pollution, de très nombreuses études sont en cours, particulièrement en Asie, mais les résultats sont encore indéterminés, en effet pour analyser les relations entre les produits polluants extérieurs et le cancer du poumon, il faut beaucoup de temps pour étudier les effets.

Polycyclic aromatic hydrocarbons, organic compounds or metals	Emission source	Carcinogenicity assessment		
		IARC Group	Humans	Animals
Benz(a)anthracene	Wood and coal	2B*	Inadequate	Sufficient
Benzo(b)fluoranthene	Coal	2B	Inadequate	Sufficient
Benzo(a)pyrene	Wood and coal	1	Inadequate	Sufficient
Cyclopenta(c,d)pyrene	Coal	2A	Inadequate	Sufficient
Benzene	Wood and coal	1	Sufficient	Sufficient
Formaldehyde	Wood and coal	1	Sufficient	Sufficient
Arsenic	Wood and coal	1	Sufficient	Sufficient

Tableau 6 : Composés présents dans les émissions provenant de la combustion de bois ou de charbon (19)

Ce tableau évoque les polluants intérieurs, utilisés pour le chauffage au bois et au charbon, il met en évidence quatre composants chimiques de classe 1 (cancérogènes), et des molécules de classe 2A et 2B probablement et peut être cancérogène.

Cette étude a été effectuée en Asie de l'Est, mais est applicable en Europe et en France si ces molécules sont utilisées. (19)

IV. Diagnostic

1. Symptômes, premiers examens

Les symptômes du cancer du poumon sont très vastes et surtout très indifférenciés. En effet il peut s'agir d'un simple amaigrissement, d'une altération de l'état général, signes d'ailleurs imputables à beaucoup de types de cancer, ainsi qu'à d'autres maladies plus ou moins graves. Certains patients présentent une toux persistante malgré de nombreux traitements ou une gêne respiratoire, ou encore une hémoptysie (les patients toussent du sang). Il est d'autant plus difficile à l'officine d'orienter un patient présentant ce type de symptômes, car il s'agit en majorité de troubles bénins.

Le plus fréquemment, les diagnostics de cancer du poumon se font à cause de symptômes dus aux métastases (osseuses, cérébrales, hépatique ou surrénaliennes: ces zones sont privilégiées par les métastases de ce cancer). Ces problèmes de diagnostics tardifs expliquent en grande partie la mortalité très élevée de ce cancer.

Lorsque le premier symptôme est une gêne respiratoire ou une toux persistante, le premier examen effectué est souvent une radio pulmonaire. Si les symptômes sont éloignés de la zone pulmonaire (métastases) d'autres examens seront effectués (si des métastases osseuses sont présentes une scintigraphie osseuse peut être effectuée).

Il est aussi possible que soit effectué une fibroscopie bronchique, ce qui permet en plus de l'observation de la trachée, des bronches et de leurs ramifications, de réaliser des biopsies (prélèvements) afin d'analyser les tissus et de déterminer le cancer (s'il est présent).

2. Bilan d'extension

Le bilan d'extension permet d'évaluer l'extension du cancer aux organes proches et/ou lointains, une fois que celui-ci est détecté.

2.1. Scanner thoraco-abdominal

Il s'agit d'un examen radiologique qui permet d'effectuer des coupes transversales du corps humain pour étudier la tumeur, certains ganglions, les métastases intra thoraciques, surrénaliennes et hépatiques. Il permet d'apprécier la taille et la localisation de la tumeur, le tout en un seul examen.

2.2. IRM cérébrale

Elle vient en complément, en effet le scanner ne permet pas de voir si il y a présence de métastases cérébrales. Les cancers pulmonaires se diffusant souvent au niveau du cerveau, il est important d'avoir cet examen permettant de vérifier leur présence ou non avant de démarrer un traitement.

Une fois ces données acquises, on peut évaluer le stade du cancer dont souffre le patient, grâce à la classification TNM et ainsi évaluer le traitement le plus indiqué. Ces discussions auront lieu lors d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) avec tous les acteurs professionnels de santé gravitant autour du malade.

3. Facteurs pronostiques

Grâce à certaines données, les praticiens peuvent se référer à un tableau établissant les pronostics des décès à 1 an, 2 ans et 4 ans. Il s'agit uniquement de données basées sur les statistiques. Selon l'âge, le sexe, le performans status, l'histologie du cancer, et son stade. (4)

Le performans status ou indice de performance est une échelle de score allant de 1 à 4, établie selon la capacité du patient à mener une vie indépendante, déterminer son état général.

Score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi. Incapable de travailler et alité <50 % de son temps.
3	Capable de seulement quelques soins personnels ou activités. Alité ou chaise >50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence.

Tableau 7 : Echelle de Performans status de l'OMS (20)

Afin de déterminer ce facteur pronostique, on attribue donc le nombre de points correspondant au cas du patient :

Âge	<70 ans / >70 ans	0 / 1
Sexe	homme / femme	1 0
PS	0 / 1 / 2 / 3 / 4	0 / 3 / 5 / 8 / 10
Histologie	EPI / ADK	0
	CBA, autres, mixtes	0
	Grandes cellules	1
Stades	I / II / III / IV	0 / 3 / 6 / 8

	Décès à 1 an	Décès à 2 ans	Décès à 4 ans
0-1	10,00%	20,00%	35,00%
2 4	25,00%	43,00%	59,00%
5 7	34,00%	59,00%	77,00%
8 10	52,00%	76,00%	88,00%
11 14	73,00%	89,00%	97,00%
15 22	90,00%	96,00%	99,00%

Tableau 8 : Facteurs pronostiques pour les cancers pulmonaires (4)

Exemple : Si le patient est un homme (1 point) de 50 ans (0 point), avec une activité normale (score 0 au PS donc 0 point), qui souffre d'un cancer bronchique épidermoïde (0 point) de stade III (6 points). Son facteur pronostique est donc de 7, son risque de décès à 1 an est estimé à 34%, à 2 ans 59% et à 4 ans 77%.

Ce facteur pronostique n'influence pas le traitement qui sera instauré pour les patients, il permet juste de proposer une statistique aux médecins.

V. Traitements

Nous étudierons ici les traitements pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). En effet il serait très long de décrire les protocoles pour tous les types de cancers bronchiques, dans ce travail il sera donc détaillé le type de cancer qui nous intéresse pour la suite.

1. Les méthodes

1.1. Chirurgie

Elle n'est plus la méthode de référence dans les CBNPC, en effet des lobectomies ou pneumonectomie sont encore réalisées, ainsi que des curages pour les ganglions touchés, mais que dans certains stades I ou II ou plus exceptionnellement pour certains stades III. Cette chirurgie a un but précis, il s'agit de retirer l'intégralité de la tumeur, ainsi que les ganglions touchés. Grâce à cette intervention, on espère une guérison. Mais cette chirurgie est assez lourde, les médecins vont étudier les critères d'opérabilité du patient : il s'agit de l'état général du patient (souvent calculé grâce au PS), de l'indice de masse corporel (s'il est trop faible ou trop élevé, cela peut compliquer la chirurgie), la fonction respiratoire du patient, le bilan cardiovasculaire et l'arrêt du tabac (il doit se faire 6 à 8 semaines au moins avant la chirurgie pour éviter l'augmentation du risque de complications, et après la chirurgie pour permettre une meilleure cicatrisation).

Il y a deux grands types de chirurgie : la lobectomie et la pneumonectomie

La première consiste à retirer un lobe pulmonaire, voir même deux lobes contigus où se situe la tumeur, cette opération laisse une cicatrice extérieure et nécessite une hospitalisation d'une dizaine de jours (sans complications).

La seconde est l'ablation totale du poumon où se loge la tumeur, l'hospitalisation dure en moyenne deux semaines.

Pour ces deux opérations, les ganglions touchés sont également retirés pendant l'opération. Suite à celles-ci, le patient devra effectuer des séances de kinésithérapie afin d'éliminer les sécrétions bronchiques et de réapprendre à respirer. (21)

1.2. Médicamenteuses

1.2.1. Chimiothérapies

Les chimiothérapies restent le traitement de référence pour beaucoup de stades du cancer du poumon non à petites cellules, il s'agit de médicaments anticancéreux (agissant sur les mécanismes de division cellulaire, ce qui permet de détruire les cellules cancéreuses dans tous le corps) qui sont injectés par perfusion dans les veines (le plus souvent).

Dans le cas du CBNPC, le protocole le plus utilisé est à base de platine (cisplatine ou carboplatine) associés à un autre agent de chimiothérapie, parmi lesquels : Vinorelbine (Navelbine*), paclitaxel (Taxol*), docetaxel (Taxotère*), etoposide, gemcitabine (Gemzar*), pemetrexed (Alimta*).

Il y a certaines associations de référence pour ce type de cancer (depuis 2000) :

Cisplatine – Vinorelbine
Cisplatine – Gemcitabine
Cisplatine – Paclitaxel
Carboplatine – Paclitaxel
Cisplatine – Docétaxel

Il faut également prendre en compte les contre-indications et les toxicités de ces molécules : Le cisplatine est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance auditive préexistante, de poly-neuropathie ou d'un état général diminué. Le carboplatine quant à lui, présente une grande hématotoxicité. (21)

Depuis 2006, il existe en plus :

L'association Cisplatine – Pemetrexed utilisé en chimiothérapie standard pour les adénocarcinomes.

Ainsi que la réflexion de l'adjonction de Bevacizumab (Avastin) au protocole, en effet des études ont montré qu'avec cet ajout, on obtient une augmentation de la survie sans progression du cancer et de la médiane de survie (22) :

Etudes	Protocole	Survie sans progression (mois)	Médiane de survie (mois)
Sandler	Carboplatine- Paclitaxel	4,5	10,3
	Ajout Avastin	6,2	12,3
Reck	Cisplatine- Gemcitabine	6,1	13,1
	Ajout Avastin 7,5	6,7	13,6

Tableau 9 : Etudes Sandler et Reck (22)

L'avastin est un anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il n'est toutefois pas utilisé très fréquemment car il est utilisé en combinaison à des produits qui ne sont pas les protocoles standard de chimiothérapie pour un adénocarcinome.

Les chimiothérapies sont principalement réalisées en hôpital de jour, c'est-à-dire que les patients ne passent pas la nuit à l'hôpital, le plus souvent, ils reçoivent le traitement et rentrent chez eux le soir. Avant chaque séance, le médecin vérifie l'état général du patient et les résultats sanguins. S'ils sont satisfaisants, la chimiothérapie peut être débutée. On évite d'injecter les produits dans les veines du bras, afin de ne pas les abimer avec les piqûres répétées et surtout pour éviter les douleurs dues à celles-ci.

On pose un PAC (Port à Cath), qui est constitué d'une chambre implantable, d'un cathéter, placés sous la peau au niveau du thorax, et relié à une veine (son installation se fait sous anesthésie locale)

Les cures de Chimiothérapies sont réalisées de façon hebdomadaire ou toutes les 3 à 4 semaines. (21)

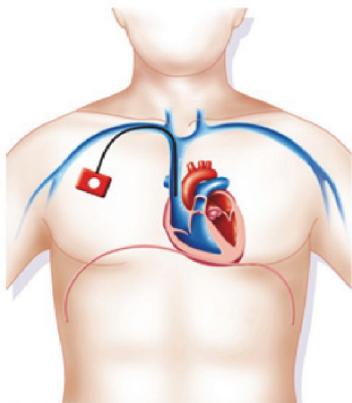


Figure 4 : Schéma d'une chambre implantable (23)

1.2.2. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont utilisées dans les CBNPC de stade IV, en association parfois à la chimiothérapie. Ce sont des médicaments utilisés par voie orale, et qui agissent sur des mutations très précises de certains cancers, en bloquant des mécanismes de croissance propres aux cellules cancéreuses.

Leur utilisation est discutée lors de la RCP, selon différents critères.

Ce traitement sera développé dans la partie 3, page 60.

1.3. Radiothérapie

Cette technique utilise des rayons de particules de haute énergie (des faisceaux de photons ou de rayons X) pour détruire les cellules cancéreuses. Malheureusement il détruit aussi les cellules saines, celles-ci ont le pouvoir de se régénérer contrairement aux cellules cancéreuses qui meurent. Pour certains stades I et II où une intervention chirurgicale n'est pas indiquée, la radiothérapie permet de traiter la maladie et peut avoir des effets positifs se rapprochant des résultats obtenus avec la chirurgie. (21)

Les séances durent en moyenne 15 à 20 minutes, le calcul des doses de radiation pour chaque patient est discuté après avoir effectué le scanner. On étale ces séances sur 6 à 8 semaines avec 4 à 5 séances hebdomadaires.

Il existe différents types de radiothérapies, la plus utilisée pour les cancers bronchiques est la radiothérapie conformationnelle 3D. Elle utilise des images en trois dimensions de la tumeur et des organes avoisinants obtenues grâce au scanner. Avant chaque irradiation, une simulation s'opère afin de vérifier le faisceau (sa forme) et la dose délivrée. Il est en effet primordial d'éviter au maximum les tissus sains

La radiothérapie est utilisée parfois seule, mais le plus souvent en association à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. L'association à la chirurgie peut se faire lorsque celle-ci a éliminé toute trace de maladie visible, mais que les marges sont atteintes ou sur le point d'être atteintes. La radiothérapie peut donc être utile dans la région où l'on soupçonne la présence de petites quantités de cellules cancéreuses.

La radiothérapie peut aussi être utilisée en médecine palliative pour traiter localement une tumeur incurable, mais uniquement les symptômes (toux, crachement de sang, douleur thoracique...), de courtes séances de radiothérapies permettent de traiter la tumeur et les ganglions lymphatiques.

Les effets indésirables de la radiothérapie pour le cancer du poumon sont le plus souvent : une grande fatigue, des rougeurs de la peau sur les zones irradiées (type coup de soleil), des effets sur l'œsophage (difficultés à avaler), et sur la trachée (toux, petits crachats de sang...)

2. Les différents protocoles selon le stade (référentiel INCa)

Nous allons maintenant étudier les différents traitements mis en place selon les stades de ce cancer, il s'agit du référentiel mis en place par l'Institut National du Cancer validée en 2014.

Pour chaque stade, les différentes possibilités de traitement sont définies dans des arbres décisionnels, même si la RCP reste l'élément indispensable, car chaque patient et chaque cancer est un cas unique. (24)

Stade I et II (Annexe 1)

La référence reste la chirurgie, même si elle n'est effectuée que pour 25% des cas.

Stade Ia : pas de chimiothérapie ni de radiothérapie adjuvante

Stade Ib : pas de radiothérapie péri-opératoire et discussion sur la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

Si la tumeur est opérable, une exérèse la plus complète possible est effectuée, ainsi qu'un curage ganglionnaire. La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques. Une chimiothérapie préopératoire peut être proposée chez certains patients après la RCP en privilégiant une association avec un sel de platine.

Dans le cas où une chimiothérapie est nécessaire après la chirurgie, celle-ci devra être effectuée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical (il n'a pas été démontré de bénéfices à commencer la chimiothérapie au-delà de 8 semaines).

Si la tumeur est inopérable, et en l'absence de contre-indications, la radiothérapie sera le plus souvent mise en place.

Stade III (Annexe 2)

La chirurgie est utilisée chaque fois que possible, (avec curage ganglionnaire médiastinal systématique), les stades IIIB sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers. La résecabilité est discutée pour les stades IIIA en fonction de l'envahissement ganglionnaire (N2).

Pour les non opérables, on réalise une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet. La première doit être composée de 2 à 4 cures à base d'un sel de platine en association à la radiothérapie.

Cette association est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1 sans comorbidités, de moins de 70 ans. La chimiothérapie doit être à base d'un sel de platine mais sans Gemcitabine ou Avastin

Stade III avec N2 prouvé (Annexe 3)

Deux possibilités :

La chimiothérapie pour diminuer la charge tumorale avant la chirurgie avec +/- radiothérapie adjuvante

Ou Chirurgie d'abord suivie d'une chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie adjuvante

Si la résection est incomplète, la radiothérapie est recommandée, si la résection est complète, la radiothérapie reste possible.

Stade IV (40% des cas)

Le stade IV est caractérisé par la présence de métastases, l'étude du stade mutationnel est effectuée afin de pouvoir proposer si cela est possible un traitement plus ciblé pour le patient. Si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, il n'y a pas d'indications d'inhibiteurs de tyrosine kinase en première ligne, le patient sera traité par chimiothérapie. On réalise 4 à 6 cures (moins en cas de progression ou d'intolérance), au bout de 4 cures, si la maladie se stabilise, la chimiothérapie sera stoppée.

Il y a deux possibilités : soit il s'agit d'un carcinome épidermoïde métastatique (Annexe 4), ou d'un carcinome non épidermoïde métastatique (Annexe 5).

Dans le premier cas, suite à une chimiothérapie d'induction (4 à 6 cures), un traitement de maintenance sera discuté en RCP, soit un des médicaments utilisé en première ligne est réutilisé (réservé aux patients de PS 0 ou 1), ou on utilise une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées en première ligne.

Lors d'un cas de carcinome non épidermoïde métastatique, un traitement de première ligne de chimiothérapie est instauré, si la maladie se stabilise, on passe à la surveillance de la tumeur et une maintenance par erlotinib est possible.

S'il y a une progression de la maladie après le traitement de première ligne, un traitement sera discuté en RCP.

PARTIE 2 : PREVENTION DES RISQUES ET AIDE A L'ARRET DU TABAC

Après avoir présenté en détails le cancer du poumon, et surtout sa mortalité, il paraît important de tenter de neutraliser le facteur de risque le plus important de cette maladie, à savoir le tabac.

Celui-ci étant un facteur évitable, nous allons dans un premier temps étudier les différents moyens mis en œuvre au niveau national pour lutter contre le tabac, en France, que ce soit les campagnes de prévention, les aides pour le sevrage tabagique et l'étude du plan cancer 2014-2019 qui donne une grande place au tabac.

Nous prendrons ensuite l'exemple d'un autre pays dans l'union européenne avec une façon différente de traiter ce problème et les résultats obtenus.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les moyens d'aider les personnes tabaco-dépendantes à arrêter de fumer, que ce soit à l'officine, au niveau médical ou paramédical.

Nous observerons donc ce qui se passe à l'échelle officinale, l'aide du pharmacien à l'arrêt tabagique et les outils dont il dispose (médicamenteux, conseils, soutien ...). Les substituts nicotiques (gommes, comprimés, patchs, inhalateurs), les médicaments, et la cigarette électronique (vendue dans d'autres magasins).

L'aide médicale est également très importante dans ce processus d'arrêt, que ce soit au niveau des tabacologues, du médecin traitant ou même de psychothérapie. Dans ce cas, nous verrons les différents tests utilisés par ces professionnels et les conclusions qu'ils en tirent.

Puis les autres thérapies qui sont alternatives, mais peuvent être intéressantes dans certains cas.

I. Déclinaison à l'échelon national

1. En France

1.1. Plan cancer 2014-2019

Le premier plan cancer a été annoncé en 2003, et s'étendait sur 4 ans, celui qui débute en 2014 est le troisième et va durer 5 ans. Ces plans s'articulent autour de grands objectifs précis, avec de nombreux moyens pour les mettre en œuvres. (25)

Celui qui est mis en place actuellement est composé de trois grands axes :

- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche

Dans la première partie, il y a un point intéressant concernant le dépistage futur du cancer du poumon chez les fumeurs. En effet, des récents travaux ont montré l'intérêt d'effectuer un scanner à faible dose régulièrement dans cette catégorie de personnes. Pour l'instant cette méthode n'est pas utilisée car il reste de nombreuses recherches à faire, telles que la faisabilité, les modalités de réalisation, les populations cibles, la périodicité des examens et les conduites à tenir en cas de lésions.

Début 2015, l'Institut National du Cancer a lancé un appel à projet sur ce dépistage possible.

Au niveau du tabac, la troisième partie de ce plan cancer met en place le PNRT, à savoir le Programme National de Réduction du Tabagisme. Il cible particulièrement les jeunes en évitant leur entrée dans le tabac, favoriser l'arrêt du tabac pour tous et particulièrement les personnes déjà atteintes d'un cancer (du poumon ou autre).

Tout d'abord, éviter l'entrée dans le tabagisme, en priorité chez les jeunes. Le plan cancer s'appuie sur plusieurs orientations fortes :

- Renforcer l'application de la loi interdisant la vente de tabac aux mineurs et de la loi interdisant de fumer dans les lieux fréquentés par des jeunes (bar, discothèques, établissements scolaires...)
- Réduire l'attractivité des produits du tabac
- Améliorer l'efficacité des mesures contre le tabagisme passif
- Mobiliser l'ensemble du système éducatif afin de sensibiliser les jeunes aux dangers du tabac et leur faire connaître les solutions d'aide à l'arrêt.

Un autre objectif du plan cancer III dans la lutte contre le tabac est de faciliter l'arrêt du tabagisme pour les fumeurs réguliers. En effet la moitié d'entre eux environ souhaitent arrêter de fumer. Pourtant en 2008, seuls 27,5% d'entre eux déclaraient avoir reçu des conseils pour cesser de fumer par leur médecin, au cours d'une visite de routine dans les six derniers mois. Il y a donc encore un travail à effectuer auprès des professionnels de santé pour détecter la volonté du patient à l'arrêt et encadrer cette démarche afin qu'il n'y ait pas

de rechutes dans le tabagisme. Ce travail nécessite bien sûr des outils pour améliorer ces interventions.

Le PNRT s'appuiera donc d'après ce plan, en trois grands objectifs :

- Renforcer l'implication des professionnels de santé libéraux (médecins traitants, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes) et salariés (médecins du travail, infirmières scolaires), ainsi que des établissements de santé dans la démarche d'arrêt du tabagisme.

- Permettre une meilleure organisation et une meilleure prise en charge des patients souhaitant arrêter de fumer en proposant un seul numéro permettant d'être orienté vers le professionnel le plus proche pour établir un programme personnalisé d'arrêt du tabac.

- Tripler le montant du remboursement par la CPAM pour certaines catégories de patients (Cf. partie 2.1.)

1.2. Augmentation du prix des cigarettes

La politique d'augmentation du prix du tabac est considérée comme la mesure la plus efficace et la moins coûteuse pour lutter contre le tabagisme, notamment chez les jeunes. Depuis 2005, le prix des cigarettes n'avait pas beaucoup évolué et le tabagisme avait progressé, la politique d'augmentation de prix a débuté en 2012.

Dans le plan cancer 2014-2019, il est décidé d'affecter toute augmentation des recettes à un fond dédié à la recherche pour le cancer, à sa prévention et à l'amélioration de sa prise en charge.

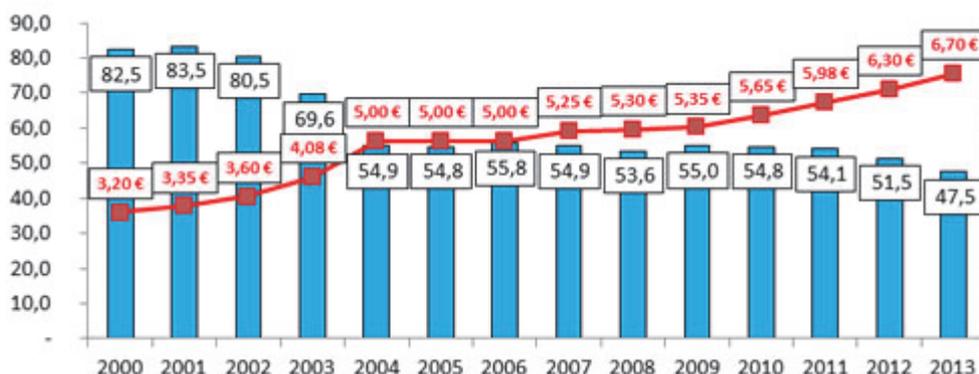


Figure 5 : Ventes de cigarettes (en milliards d'unités) et prix du paquet de 20 de la marque la plus vendue (26)

Sur ce graphique, qui permet de mettre en relation le prix du paquet de cigarettes et le nombre de ventes de cigarettes, on peut observer différentes choses. Tout d'abord, on remarque que la plus grande diminution de vente de paquets en une année a lieu en 2004, cette baisse s'explique par le fait qu'entre 2003 et 2004 le prix du paquet a connu sa plus grande hausse, passant de 4,08€ à 5€. Dès que les prix stagnent, par exemple entre 2004 et 2006, le nombre de paquets vendu se stabilise ou augmente.

Cette constatation permet de voir le rôle important joué par le prix des paquets de cigarette sur le nombre de ventes. (26)

1.3. Images « chocs » et messages sur les paquets de cigarettes

Depuis avril 2011, des images viennent s'ajouter aux textes inscrits sur les paquets de cigarettes (présents depuis 2010). (27)

Sur le devant du paquet, l'un des deux messages : « fumer tue » ou « fumer nuit gravement à votre santé et à celle de votre entourage »

Quatorze clichés en couleurs ont été choisis sur une liste proposée par l'union européenne, avec les coordonnées de tabac info services inscrites.

Au dos du paquet, l'un des quatorze messages :

Les fumeurs meurent prématurément

Fumer bouche les artères et provoque des crises cardiaques et des attaques cérébrales

Fumer provoque le cancer mortel du poumon

Fumer pendant la grossesse nuit à la santé de votre enfant

Votre médecin ou votre pharmacien peuvent vous aider à arrêter de fumer

Protéger les enfants : ne leur faites pas respirer votre fumée

Fumer crée une forte dépendance, ne commencez pas

Arrêter de fumer réduit les risques de maladies cardiaques et pulmonaires mortelles

Fumer peut entraîner une mort lente et douloureuse

Faites-vous aider pour arrêter de fumer, téléphonez au 113 (appel gratuit)

Fumer peut diminuer l'afflux sanguin et provoque l'impuissance

Fumer provoque un vieillissement de la peau

Fumer peut nuire aux spermatozoïdes et réduit la fertilité

La fumée contient du benzène, des nitrosamines, du formaldéhyde, et du cyanure d'hydrogène

Ces messages et ces clichés sur les paquets ont été mis en place pour permettre une réflexion du fumeur lorsqu'il en achète, ceci étant, on remarque sur le graphique précédent qu'à partir de ces dates, il n'y a pas vraiment d'inflexion marquante, le prix joue un rôle beaucoup plus important dans la baisse des ventes.

1.4. Uniformisation des paquets

En avril 2015, l'Assemblée Nationale a voté un amendement, il s'agit d'un article additionnel : (28)

« Les unités de conditionnement, les emballages extérieurs et les suremballages de cigarettes et du tabac à rouler, le papier à cigarette et le papier à rouler les cigarettes sont neutres et uniformisés. »

« Un décret en conseil d'Etat fixe leurs conditions de neutralité et d'uniformisation, notamment de forme, de taille, de texture et de couleur, et les modalités d'inscription des marques et dénominations commerciales sur ces supports »

Cet amendement entrera en vigueur le 20 mai 2016.

Cette disposition a plusieurs objectifs :

- Tout d'abord elle a pour mission de diminuer l'attrait que peuvent représenter la marque et son logo, particulièrement pour les femmes et les jeunes (les plus grandes cibles marketing pour les industriels du tabac)
- Elle va permettre aussi de renforcer les messages sanitaires présents sur les paquets, pour peut-être à long terme modifier les comportements.
- Et surtout elle évitera ainsi les messages inscrits sur certains paquets, laissant à croire aux fumeurs qu'ils contiennent un effet moins nocif du produit de tabac utilisé (comme les cigarettes « lights » par exemple, qui sont plus fortement inhalées et causent des lésions à des niveaux plus profonds).

La France suit ainsi les traces de l'Australie (en 2012), et sera accompagnée par l'Irlande, le Royaume-Uni et la Norvège.

1.5. Interdiction de fumer dans les lieux publics

Depuis le 1er février 2007, il est interdit de fumer dans tous les lieux fermés et couverts accueillant du public ou qui constituent des lieux de travail, dans les établissements de santé, dans l'ensemble des transports en commun, et dans tous les établissements scolaires publics et privés (...).

Pour les lieux de convivialité (bars, discothèques, restaurants casinos, hôtels...) la date d'application de la mesure a été fixée au 1er janvier 2008.

En 2012, soit environ cinq ans après le début de l'application de cette mesure, on constatait :

Que pour les restaurants 94% des non fumeurs et 88% des fumeurs se déclaraient favorables à cette interdiction et pour les bars respectivement 88% et 77%.

Il y a eu une nette augmentation par rapport à 2008, en effet les chiffres étaient de 90% et 77% pour les restaurants et 82% et 61% pour les bars.

On remarque qu'au cours des années le niveau d'adhésion des fumeurs rejoint presque celui des non fumeurs. (29)

1.6. Campagnes télévisées et radios

Depuis 1976, l'INPES (anciennement CFES) met en place des spots télévisés anti-tabac, à la suite de la promulgation de la loi Veil (cette loi autorise uniquement la publicité pour le tabac à la presse écrite, interdit le parrainage d'événements sportifs par les industriels du tabac, et les emballages doivent comporter un message sanitaire). (30)

Entre 1976 et 1991, les campagnes sont surtout tournées vers les jeunes (à cette époque 46% des 12-18 ans fument), pour faire passer le message qu'il n'y a pas besoin de fumer pour s'amuser ou séduire et que le sport et la cigarette ne font pas bon ménage. Le but étant de sensibiliser les jeunes avant qu'ils ne commencent à fumer.

Ces premières campagnes sont efficaces car elles sont accompagnées de mesures législatives et réglementaires efficaces (loi Veil, formation des professionnels de santé, apparition des substituts nicotiques ...)

A partir de 1991, la loi Evin est mise en place (arrêt de la publicité pour le tabac, interdiction de fumer dans les lieux collectifs, diminution de la teneur maximale en goudron dans les cigarettes ...), suite à celle-ci, les spots télévisés visent plutôt à démythifier le fumeur en attaquant les grands symboles des industries du tabac (le cow-boy Marlboro, Joe Camel l'emblème de Camel ...).

Cette campagne a fait sensation car il y a eu des procès intentés par les industriels contre le CFES et l'assurance maladie pour dénigrement et détournement de marque (les industriels ont perdus).

Entre 1993 et 1996, changement de vision des choses, on s'étend surtout sur la vision positive du non-fumeur qui est une personne dynamique, surtout auprès des jeunes. Leur faire comprendre que pour « être fort » il faut avoir essayé, et surtout pris la décision d'arrêter de soi-même, par sa seule force de caractère.

Entre 1997 et 2001, les messages sont centrés sur l'aide à l'arrêt du tabac et la valorisation de cet arrêt. Les films publicitaires dépeignent les anciens fumeurs comme des « héros » avec un duel intérieur qui tentent de lutter contre la tentation de reprendre le tabac. Ces campagnes font percevoir l'arrêt comme une véritable victoire, une fierté pour l'ancien fumeur.

A partir de l'an 2000, la population féminine est plus particulièrement visée, afin de casser le côté « glamour » donné au tabac par les industriels.

Entre 2001 et 2003, on se penche sur la toxicité de la cigarette, on accentue contre le tabagisme féminin, en rappelant les effets sur la beauté (peau, dents, haleine ...) et envers les jeunes en leur montrant le faux effet de liberté à fumer proclamé par les industriels du tabac.

Depuis 2004, l'enjeu est de faire comprendre que le fumeur ne prend pas seulement de risques avec sa santé mais aussi avec celle des autres. On continue aussi à répéter les dangers et surtout les maladies auxquels le fumeur s'expose.

1.7. Journée sans tabac

Cette journée existe depuis 1988, à l'initiative de l'OMS. (31)

Le 31 mai est donc la journée mondiale sans tabac, et de nouvelles missions sont mises en place chaque année.

En 2015, elle est principalement centrée sur le commerce illicite du tabac, en appelant les pays à coopérer tous ensemble pour y mettre fin.

Une cigarette sur dix dans le monde serait issue du commerce illicite, et représente un manque à gagner pour l'union européenne de plus de dix milliards d'euros chaque année (recettes fiscales et douanières).

Les objectifs de cette journée pour l'année 2015 sont :

- Sensibiliser, surtout les populations à risque telles que les jeunes et les personnes avec des faibles revenus, aux véritables risques pour la santé que représente les produits illicites du tabac, malgré leur coût réduit.
- Montrer la façon dont l'industrie du tabac joue un rôle dans ce commerce illicite
- Illustrer l'enrichissement de ce commerce qui finance ensuite des actions criminelles telles que trafic d'armes, d'êtres humains ou encore le terrorisme
- Promouvoir la ratification d'un protocole pour l'élimination du commerce illicite des produits du tabac.

1.8. Tabac info services (Annexe 6)

Créé en 1998, ce service géré par l'INPES est présent sur internet, dispose d'un numéro de téléphone, le 3989 et maintenant d'une application pour smartphone. (32)

Le 3989 met les personnes souhaitant arrêter de fumer en lien avec des tabacologues, pour permettre un dialogue entre le patient et un professionnel, en gardant l'anonymat d'un appel téléphonique. Il existe ensuite un suivi par ces médecins, qui rappellent à des moments convenus les patients afin de ne pas perdre la volonté et de ne pas reprendre le tabac.

Le site internet permet de trouver un tabacologue près de chez soi, de calculer ce que coûte la consommation de tabac par mois, par an et sur 5 ans au fumeur, de poser des questions sur l'arrêt, les méthodes de sevrage tabagique, de découvrir des témoignages de personnes ayant arrêté de fumer ou étant en sevrage, d'aider un proche à le faire, et d'aider les femmes enceintes à arrêter la cigarette.

2. A l'étranger

2.1. Le cas de la Norvège

En Europe, le pays présentant le prix le plus élevé pour un paquet de cigarette est la Norvège (environ 12€, soit presque le double du prix en France). Ce qui en fait également l'un des pays les plus cher au monde pour la vente de cigarette.

Le 1er janvier 2004, la Norvège a totalement interdit le tabac dans les lieux où l'on sert des produits alimentaires ou des boissons, les zones fumeurs y sont aussi interdites, de même que les salles prévues à cet effet sont interdites.

Le 1er janvier 2010, le pays vote une loi visant à limiter la disponibilité des produits du tabac dans les commerces, afin de réduire les achats impulsifs en les rendant moins visibles. Ces produits sont donc entreposés dans des armoires opaques, ou sous un comptoir.

Dans les écoles, une formation sur les effets du tabac est effectuée à tous les âges.

En 2014, il n'y avait plus que 13% de fumeurs quotidiens dans la population norvégienne (contre 26% en 2004 et 43% en 1973). (33)

II. Déclinaison à l'échelle locale

1. Aide du pharmacien d'officine

1.1. Substituts nicotiniques

1.1.1. Gommages à mâcher

Il s'agit des marques nicorette*, Nicotinell*, Niquitin*.

Présentation : Ce sont des gommages qui existent sous deux dosages : 2 et 4 mg (mais la véritable dose de nicotine libérée n'est que de 40%), elles sont aromatisées (menthe fraîche, glaciale, fruits...) et sans sucres. Elles sont réservées à l'adulte de plus de 15 ans (Nicotinell* réservé aux plus de 18 ans).

Mode d'action : la nicotine est fixée sur une résine échangeuse d'ions, pour permettre sa libération lente et progressive de la matrice. Ces résines sont tamponnées par des ions bicarbonates et sont donc liposolubles ce qui facilite le passage au niveau de la muqueuse buccale. Cela évite l'effet de premier passage hépatique, ce qui entraînerait 90% de destruction de la nicotine.

Posologie : elle est adaptée selon le degré de dépendance, au rythme d'une gomme par envie de fumer ce qui donne une moyenne de 10 gommes par jour. Les doses maximales pour les gommes à 2 mg sont de 25-30 par jour et 15 par jour pour les 4 mg. Au bout de 2 mois de traitement, on diminue de façon progressive (aux environs de 4 gommes par jour) puis arrêt complet après 3 ou 4 mois. Il ne faut pas dépasser 6 mois de traitement.

Le patient est actif sur son sevrage tabagique, car c'est lui qui prend la décision de prendre une gomme, il recrée ainsi partiellement le geste de la cigarette.

Effets indésirables possibles : Hypersalivation, irritations, hoquets, et si consommation excessive, céphalées, nausées et palpitations.

On ne conseillera pas les gommes à mâcher en cas d'infections ou d'inflammation buccale, d'ulcère gastroduodéal évolutif et chez les porteurs d'appareils dentaires.

Conseils :

Lorsque le patient commence le sevrage tabagique par les gommes, il doit arrêter de fumer totalement, ou alterner les deux jusqu'à ce que les gommes remplacent la cigarette.

Il faudra répartir les gommes dans la journée.

Expliquer au patient que les gommes ont un délai d'action de quelques minutes.

Ralentir la mastication si sensations de picotements ou de brûlures.

Ne pas interrompre brutalement le traitement et le suivre au moins 2 mois.

Bien expliquer au patient la technique de mastication : il faut d'abord casser la matrice avec les dents puis alterner entre 10 mastications et des pauses de 2 minutes. On garde la gomme 20 à 30 minutes en bouche.

1.1.2. Les comprimés

Il y a deux types de comprimés : les sublingaux et à sucer.

- Les comprimés sublingaux :

Nicorette* microtab 2 mg

Présentation : Il s'agit d'un analogue des gommes 2 mg mais avec un rendement d'environ 100%, elle se place sous la langue pour une libération progressive sur une durée de 30 minutes.

Posologie : si dépendance moyenne : 1 comprimé par heure ou toutes les 2h.

Si dépendance forte, 2 comprimés par heure

La dose maximale est de 30 comprimés par jour

Ces gommes sont réservées aux plus de 18 ans et présentent une bonne alternative pour les porteurs d'appareils dentaires.

- Les comprimés à sucer :

Niquitin* (2-4mg), Niquitin minis* (1,5-4mg), nicotinell*(1mg), nicopass* (1,5mg)

Ils sont à la menthe et sans sucres, réservés aux plus de 18 ans. Ils sont moins gros que les gommes à mâcher mais plus gros que les comprimés sublingaux.

Posologie : un comprimé par envie avec environ 10 par jour et maximum 15 pour le dosage à 1,5 mg, 11 pour le dosage à 4 mg et 30 pour Nicotinell* 1mg.

Il faudra diminuer progressivement les doses (1 à 2 comprimés par jour) à partir de 3 mois ou avant selon les patients, et arrêter le traitement maximum au bout de 6 mois.

Ils sont à placer entre la gencive et la joue et il faut changer de côté toutes les 5 minutes. Au bout de 30 minutes, le comprimé est dissout. (Niquitin mini* ne met que 10 minutes)

Conseils pour les deux sortes de comprimés :

Il ne faut pas croquer ou avaler les comprimés

On peut conseiller les comprimés aux patients souhaitant une abstinence ponctuelle (hospitalisation, voyage, réunions...) ou pour la diminution progressive du tabac.

Les effets indésirables sont les mêmes que pour les gommes.

1.1.3. Les patchs

Nicopatch*, Nicotinell TTS*, Nicorette*, Niquitin clear*

Pour les 2 premiers, on n'oubliera pas de retirer le film protecteur avant d'appliquer le patch. Ces deux marques de patchs contiennent de l'acrylique et il y a donc un risque d'allergie (érythème) chez certaines personnes.

On préfère conseiller les patchs pour les fumeurs fortement dépendants (souvent plus de 20 cigarettes par jour), il s'agit d'une méthode passive et pratique, pour ceux qui ne veulent plus penser à leur sevrage.

Mode d'action : la nicotine est délivrée de façon progressive au niveau des capillaires sanguins, puis dans la circulation générale. Il y a une libération constante de cette nicotine, ce qui permet de maintenir un taux au-dessus du seuil d'apparition des symptômes de manque.

Posologie : Elle est calculée en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour par le patient, on considère qu'une cigarette fumée correspond à 1mg. Par exemple si le patient fume 30 cigarettes par jour, on lui conseillera un patch à 21mg et un patch à 7mg. On peut ensuite ajuster en ajoutant des comprimés ou des gommes à mâcher si ce n'est pas suffisant.

Conseils : On applique le patch le matin, sur le haut du bras, le thorax ou les hanches, et on change tous les jours le site d'application. La peau doit être saine, sèche et sans poils (ils doivent être coupés et non rasés pour éviter les lésions).

Ils résistent aux douches et aux bains.

Ils sont réservés aux plus de 15 ans et doivent être utilisés sur une période maximale de 6 mois.

Il faut un arrêt du tabac absolu lorsque l'on utilise les patchs.

Ne surtout pas les laisser à la portée des enfants même après utilisation (risque grave d'intoxication)

Ne pas découper les patchs (on casse la matrice et ils ne sont plus efficaces)

Respecter les contre-indications (fumeurs occasionnels et affections cutanées (eczéma, psoriasis, brûlures)

Conserver la même marque pendant tout le traitement (pour éviter les variations de dosages)

On pourra diminuer le dosage progressivement sur 3-4 semaines.

Effets indésirables :

Locaux : prurit, démangeaisons, brûlures, érythèmes

Généraux : troubles digestifs avec augmentation de l'appétit et donc du poids, constipation

- Pour les patchs, il est très important pour le pharmacien d'officine de connaître les symptômes de surdosage et de sous-dosage en nicotine, afin de pouvoir adapter au mieux le traitement du patient (augmenter ou diminuer le dosage en changeant de patch ou en rajoutant un autre).

Surdosage : palpitations, tremblements, céphalées, nausées, diarrhées, insomnies, cauchemars

Sous-dosage : Nervosité, pulsions (envie de fumer), agitation, difficulté de concentration, irritabilité, insomnie

1.1.4. Inhalateurs

Nicorette* inhaler

Il s'agit d'une cartouche à insérer dans un petit embout en plastique blanc, cette cartouche contient de la nicotine sous forme liposoluble (10 mg) et d'un édulcorant pour donner un goût.

A chaque inspiration, de la nicotine est libérée et se dépose sur la muqueuse buccale pour passer dans la circulation générale.

Une cartouche correspond à 200 – 300 aspirations. La cartouche est vide lorsque le goût mentholé a disparu.

Posologie : en moyenne 4 à 5 cartouches par jour et maximum 12 cartouches par jour.
La durée moyenne d'une cartouche est très variable, elle peut être intégralement utilisée en 20 minutes ou jusqu'à 4 fois 20 minutes.
On réduira le nombre de cartouches pendant 6 à 8 semaines.
La durée de traitement est d'environ 3 mois, maximum 1 an.

Conseils : Après ouverture, la cartouche doit être utilisée dans les 12h, car la nicotine s'évapore.

Cette méthode est un bon conseil pour les personnes souhaitant garder le geste de la cigarette, avec un sevrage plus actif que le patch.

Il y a des contre-indications en cas d'asthme ou d'infections chroniques de la gorge.

1.1.5. Champix* Varenicline

Il s'agit d'un médicament listé I, (uniquement sur ordonnance) et non remboursé par la sécurité sociale. Il est réservé à l'adulte de plus de 18 ans.
Ce sont des comprimés à avaler dosés à 0,5mg et 1mg.

Mécanisme d'action : Agoniste partiel des récepteurs nicotiques neuronaux $\alpha 4\beta 2$ à l'acétylcholine. Il a à la fois une activité agoniste (efficacité plus faible que la nicotine) et une activité antagoniste en présence de nicotine.

C'est à dire que le médicament agit différemment en présence ou non de nicotine.

En cas d'absence de celle-ci, il se fixe sur son récepteur et permet la diminution des phénomènes de manque.

Si la personne sous champix* fume, le médicament se fixe sur le récepteur et empêche donc la nicotine de se fixer.

Posologie : Le traitement sera débuté une à deux semaines avant l'arrêt du tabac. On commence par 0,5mg par jour pendant 3 jours, puis 0,5mg deux fois par jour pendant 4 jours.

A partir du 8ème jour, 1mg deux fois par jour et arrêt du tabac pendant cette deuxième semaine.

On arrêtera le traitement si inefficacité au bout de 12 semaines.

S'il fonctionne et qu'il est bien toléré, on peut le poursuivre jusqu'à 23 semaines.

On conseillera de prendre le comprimé en fin de repas (pour éviter les nausées)

Effets indésirables : nausées dans 30% des cas, fatigue, somnolence, cauchemars, insomnie, vertiges ...

Des cas de troubles dépressifs et d'idées suicidaires ont été notés chez des patients sous Champix*, si ces symptômes surviennent, on stoppe le traitement impérativement.

On utilisera donc ce médicament avec prudence en cas d'antécédents de maladies psychiatriques sévères.

Attention en cas d'insuffisance rénale, on ne dépassera pas 1mg par jour en une prise.

1.1.6. Zyban* Bupropion (Amfébutamone)

Médicament liste I, uniquement sur ordonnance, et non remboursé par la sécurité sociale. Ce sont des comprimés à libération prolongée dosés à 150 mg. Il est réservé aux adultes de plus de 18 ans.

Mécanisme d'action : Le Zyban* est un psychotrope qui inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.

Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de convulsions, insuffisance hépatique, antécédents de boulimie, anorexie ou troubles bipolaires, sevrage en cours en alcool et/ou en benzodiazépines, grossesse (risque de malformations cardiaques du bébé).

Posologie : L'arrêt du tabac se fera à une date précise pendant le traitement, de préférence au cours de la deuxième semaine (vers le 10ème jour).

Pendant les 6 premiers jours, 1 comprimé par jour à 150mg, puis 2 par jour (avec un intervalle de 8h minimum entre les prises). La durée moyenne du traitement est de 7 à 9 semaines.

Effets indésirables : insomnies, bouche sèche, risque d'allergies, plus rarement troubles cardiaques (augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle ...)

Interactions médicamenteuses : Ce médicament est contre-indiqué avec les IMAO (risque de syndrome sérotoninergique, qui correspond à l'accumulation de médicaments ayant un effet sérotoninergique et se caractérise par une grande agitation, désorientation, tremblements, vertiges, hyperthermie, diarrhée, hypersudation...)

On utilisera avec précaution les médicaments métabolisés par le cytochrome CYP 2D6, car le Zyban* est un inhibiteur. (par exemple, les antidépresseurs, les anti-arythmiques, les neuroleptiques...) (34)

- Cas de la femme enceinte pour tous ces traitements :

Le bénéfice semble rester plus intéressant pour les femmes enceintes d'être sous substituts nicotiques que de continuer à fumer pendant la grossesse.

Gommes, comprimés, inhalateurs : possible utilisation chez la femme enceinte

Patches : uniquement chez les femmes fortement dépendantes et sur prescription.

Médicaments non nicotiques : Contre-indiqués (35)

1.1.7. La cigarette électronique

Environ 12 millions de personnes ont essayé la cigarette électronique, et environ 1,5 millions de personnes en France sont des utilisateurs quotidiens. (36)

La cigarette électronique reproduit la forme d'une cigarette classique, avec à une extrémité, une diode simulant la combustion et des recharges s'emboîtant dans la partie « filtre » de l'autre côté. Lorsque l'on aspire, la solution dans la cartouche s'échauffe et la vapeur est inhalée par la personne (ou vapoteur). Les cartouches sont constituées de Glycérol, de différents arômes et éventuellement de nicotine.

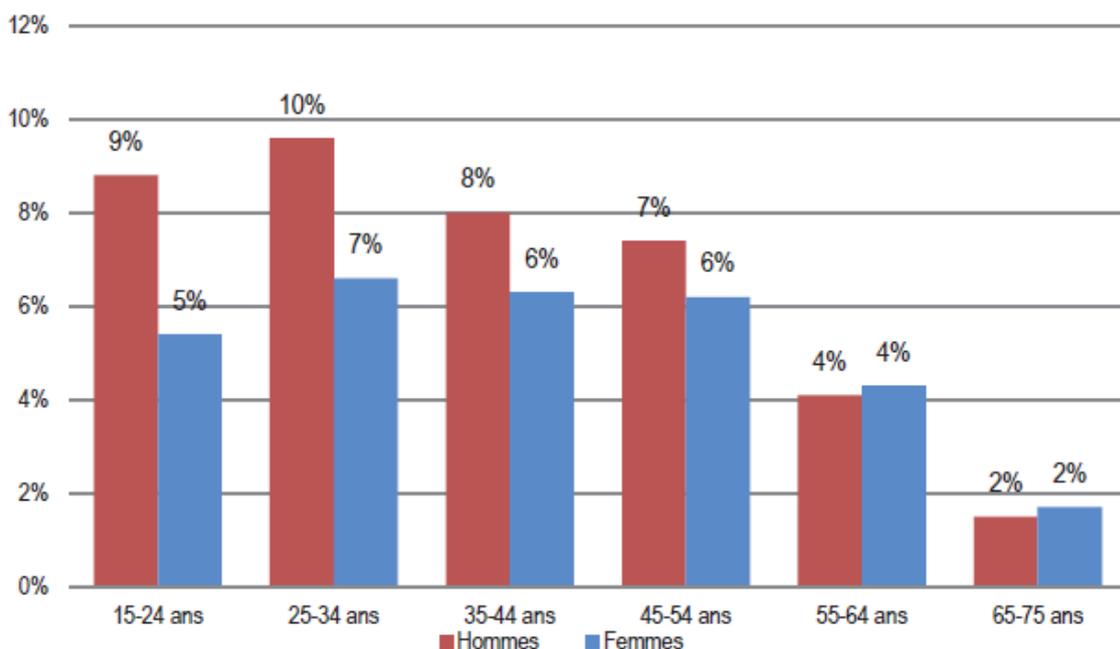


Figure 6 : Proportion d'utilisateurs de la cigarette électronique selon l'âge en 2014 (36)

Sur ce graphique, on remarque directement que la cigarette électronique séduit beaucoup moins les femmes que les hommes.

La tranche d'âge la plus impliquée sont les 25-34 ans, mais il y a surtout peu d'utilisateurs après 55 ans.

En 2014, ils ne sont que 9% à utiliser la cigarette électronique depuis plus d'un an, la moyenne étant de 4 mois.

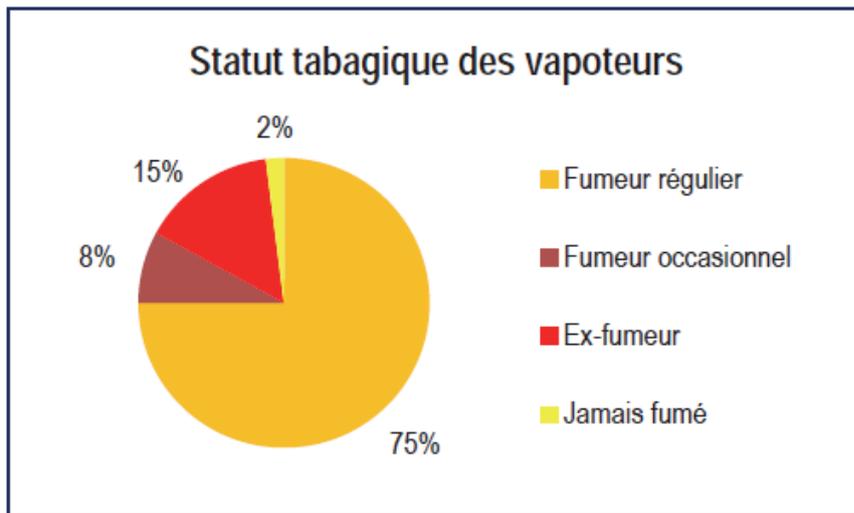


Figure 7 : Statut tabagique des vapoteurs (36)

Par rapport à l'arrêt du tabac, on se rend compte que 75% des personnes utilisant la cigarette électronique sont des fumeurs réguliers et qu'il y a quand même 15% de personnes qui avaient arrêté de fumer et qui reprennent la nicotine avec l'e-cigarette.

Son usage et l'usage du tabac sont donc très étroitement liés (seuls 2% de personnes n'ayant jamais fumé utilisent la cigarette électronique).

Les raisons invoquées pour commencer à vapoter sont principalement :

- La dépendance, 75% des personnes utilisant les cigarettes électroniques indiquent qu'ils le font à cause de leur dépendance à la nicotine
- Le prix (le coût est inférieur à l'achat de cigarettes)
- La santé, 66% des fumeurs et 80% des ex-fumeurs vapoteurs l'utilisent car elle est « moins mauvaise pour la santé »
- Liberté d'usage, pour pouvoir la fumer là où les cigarettes sont désormais interdites
- Le respect des autres, ne pas déranger ceux qui se trouvent autour
- Le goût, un tiers des fumeurs d'e-cigarette trouvent le goût meilleur que les cigarettes
- La curiosité de tester quelque chose de nouveau

De très nombreuses recherches sont actuellement menées pour déterminer les effets toxiques et cancérogènes de la cigarette électronique. Pour l'instant le recul n'est pas assez grand pour permettre de tirer des conclusions définitives.

C'est pourquoi elle est très fortement déconseillée chez les non-fumeurs.

Elle est le plus souvent utilisée (comme vu précédemment) par des anciens fumeurs ou par des personnes souhaitant arrêter de fumer, pourtant la cigarette électronique n'est pas reconnue comme un produit de sevrage de la cigarette.

2. Hors officine

2.1. Aide de la CPAM

Depuis le 1er février 2007, afin d'aider les personnes souhaitant arrêter de fumer, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie a mis en place un forfait annuel permettant un remboursement pour l'achat des traitements nicotiques de substitution (TNS) tels que les gommes, les comprimés, les patchs, les inhalateurs, et le médicament Champix* (Le Zyban* ne rentre pas dans ce forfait.) (37)

Pour se faire, le patient doit obligatoirement aller voir le médecin ou une sage-femme pour obtenir une ordonnance avec uniquement les substituts nicotiques ou le médicament dessus.

Puis il devra payer ces produits à la pharmacie et il aura une feuille de soins papier qu'il devra envoyer à l'assurance maladie accompagnée de l'ordonnance.

Ce forfait est à hauteur de 50€ par an et par personne. Il peut être utilisé en une ou plusieurs fois.

Il existe dans ce forfait le cas particulier des femmes enceintes et des jeunes de 20 à 25 ans, ce montant est élevé à 150€ par an.

2.2. Evaluation de la situation

Pour permettre aux professionnels de santé et plus précisément aux médecins d'avoir un bon aperçu de la situation du fumeur souhaitant se sevrer, il existe différents tests, chacun ayant un but précis pour cibler, la dépendance à la nicotine, au cannabis, les situations qui pourraient faire échouer l'arrêt, le degré de motivation au sevrage, etc ... (38)

Une fois que le médecin a tous ces résultats, il peut mettre en place la meilleure stratégie pour son patient, en connaissant toutes les faiblesses et les motivations de celui-ci.

Tous ces tests sont aussi disponibles pour le patient sur le site de tabac info services, s'il désire évaluer lui même sa motivation à l'arrêt et les situations à risques pour lui.

Les différents tests :

- Test de Fagerström, il permet de mesurer le niveau de dépendance à la nicotine. Il s'agit du test le plus utilisé, ces questions sont aussi parfois posées en officine par le pharmacien pour lui permettre d'orienter le patient vers le meilleur traitement sans voir le médecin, si la personne est réticente à aller le voir.

Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 minutes	3
	6 - 30 minutes	2
	31 - 60 minutes	1
	Plus de 60 minutes	0
Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex : cinémas, bibliothèques)	Oui	1
	Non	0
A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?	A la première de la journée	1
	A une autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0

Interprétation :

- Entre 0 et 2 : pas de dépendance
- Entre 3 et 4 : dépendance faible
- Entre 5 et 6 : dépendance moyenne
- Entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte

Figure 8 : Test de Fagerström (38)

- Test de Horn (Annexe 7)

Ce test permet de comprendre les situations liées au tabac pour le patient. Bien les connaître permet ensuite d'éviter de reprendre la cigarette dans ces situations à risques. Grâce à ce test le patient peut aussi comprendre quelle partie dans l'acte de fumer lui procure du plaisir, s'il s'agit de retrouver la motivation, la relaxation, s'il fume pour contrer l'anxiété, pour le plaisir du geste ou par besoin absolu ou habitude acquise.

- Test de Richmond (Annexe 8)

Il va être utilisé pour déterminer le degré de motivation pour arrêter de fumer, le patient peut ensuite voir s'il est utile de recourir à des consultations ou de l'aide des professionnels de santé selon le résultat.

- Le Hooked On Nicotine Checklist (HONC)

Il met en évidence la perte de contrôle lié à la consommation de tabac, il est surtout utile chez les jeunes fumeurs.

- Avez-vous déjà essayé d'arrêter de fumer mais vous ne pouviez pas ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Fumez-vous actuellement parce que c'est vraiment difficile d'arrêter ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Avez-vous déjà pensé que vous fumez parce que vous êtes dépendant(e) du tabac ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Avez-vous déjà eu des envies impérieuses de fumer ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Avez-vous déjà senti que vous aviez vraiment eu besoin d'une cigarette ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Est-ce difficile de ne pas fumer aux endroits où c'est interdit comme par exemple à l'école ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Quand vous essayez d'arrêter - ou quand vous n'avez pas fumé depuis un certain temps...	
- Avez-vous trouvé difficile de vous concentrer sur votre travail parce que vous ne pouviez pas fumer ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Avez-vous été plus irritable parce que vous ne pouviez pas fumer ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Avez-vous senti un besoin urgent, une envie impérieuse de fumer ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Vous êtes-vous senti(e) nerveux (se), incapable de rester tranquille, ou angoissé(e) parce que vous ne pouviez pas fumer ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>
- Vous êtes-vous senti(e) triste ou déprimé(e) parce que vous ne pouviez pas fumer ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>

Interprétation :

Une réponse positive à un seul item suffit à indiquer une perte d'autonomie liée à la consommation de tabac. Plus le total des réponses positives est élevé, plus le résultat du test fait évoquer une perte d'autonomie et donc une dépendance.

Un score à 7 et au-delà indique un niveau de forte dépendance.

Figure 9 : Test HONC (38)

- DETA

Il permet de se situer par rapport à sa consommation d'alcool. Il est important ici car il va permettre de vérifier qu'il n'y a pas plusieurs dépendances. Si c'est le cas, le traitement et la prise en charge seront différents.

A partir de deux réponses positives, il peut exister une consommation excessive ou une éventuelle alcoolodépendance.

Avez-vous déjà ressenti le besoin de DIMINUER votre consommation de boissons alcoolisées ?	Oui _ - Non _
Votre ENTOURAGE vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?	Oui _ - Non _
Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez TROP ?	Oui _ - Non _
Avez-vous déjà eu besoin d' ALCOOL le matin pour vous sentir en forme ?	Oui _ - Non _

Figure 10 : test DETA (38)

- De même pour le cannabis :

De plus, la consommation de cannabis peut rendre beaucoup plus difficile l'arrêt du tabac.

- Avez-vous fumé du cannabis au cours des 12 derniers mois ?	Oui <input type="checkbox"/> - Non <input type="checkbox"/>	
- Si oui, combien de fois en avez-vous fumé au cours des trente derniers jours ?		
- 1 ou 2 fois <input type="checkbox"/>	- entre 3 et 5 fois <input type="checkbox"/>	- entre 6 et 9 fois <input type="checkbox"/>
- entre 10 et 19 fois <input type="checkbox"/>	- entre 20 et 29 fois <input type="checkbox"/>	- tous les jours <input type="checkbox"/>

Figure 11 : Test pour le cannabis (38)

Pour les personnes ayant fumé plus de 10 fois du cannabis au cours du dernier mois, une consultation est souhaitable à ce sujet.

- Echelle HAD : (Annexe 9)

Cette échelle permet de connaître l'état psychologique du patient et de vérifier l'absence de dépression de celui-ci.

Pour les médecins et les professionnels de santé, il est très important de les connaître pour pouvoir mettre en place un traitement adapté (certains médicaments sont contre indiqués dans ce cas.) Pour la surveillance après l'arrêt cela permet aussi de comparer l'état psychologique du patient.

Elle mesure deux paramètres : l'état d'anxiété et l'état dépressif.

2.3. Consultations, tabacologues

Certains fumeurs souhaitant se sevrer, en particulier les personnes très tabaco-dépendantes ou ayant rechuté plusieurs fois ou encore ne se sentant pas assez forts pour arrêter seuls, font appel à un tabacologue. (39)

Il s'agit d'un médecin spécialisé dans l'addictologie au tabac. Le patient peut facilement trouver la liste des tabacologues présents près de chez lui, il est aussi possible de faire ces séances par téléphone, via la ligne 3989 de tabac infos services.

Il existe un dossier appelé dossier de tabacologie, utilisé par les professionnels de santé (principalement les médecins), pour permettre un meilleur suivi du patient. Il est constitué des différents tests comme celui de Fagerström, HONC, HAD... ainsi que d'autres sur la peur de prendre du poids, des questions sur l'activité physique, sur la consommation d'alcool (test DETA), de cannabis (il est important de vérifier qu'il n'existe pas une autre dépendance). Toutes ces informations sont primordiales pour trouver l'angle de traitement et éviter les rechutes.

2.4. Groupes de soutien et de paroles, Thérapies Cognitives et Comportementales

Ces traitements plus psychologiques sont utilisés en première intention,

Les TCC (Thérapies Cognitives et Comportementales) sont des psychothérapies utilisées pour modifier les comportements des personnes souhaitant arrêter de fumer.

Il s'agit d'un travail effectué avec un thérapeute, qui par la parole et des exercices, amène le fumeur à comprendre le besoin de chaque cigarette, et ainsi pouvoir apporter une réponse adaptée afin de ne pas craquer face à des tentations.

Au niveau des groupes de soutien et de paroles, de nombreux endroits sont ouverts à tous pour échanger, et se soutenir. Il existe des groupes de personnes se connaissant déjà, des groupes créés via les réseaux sociaux et internet, ou encore au niveau de certains hôpitaux.

2.5. Autres stratégies

De plus en plus de personnes souhaitant arrêter de fumer se tournent vers des méthodes alternatives, que ce soit l'acupuncture, l'hypnose, la sophrologie et bien d'autres...

Lorsque les patients émettent ces intentions, il faut qu'ils se tournent vers des professionnels et bien se renseigner avant de prendre rendez-vous.

Certaines méthodes coûtent aussi très cher, et peuvent présenter des effets secondaires dangereux. La prudence est donc très importante dans ce genre de cas.

L'acupuncture est la plus utilisée, son efficacité n'est pas prouvée scientifiquement, elle agirait sur le taux d'endorphines. Grâce à de petites aiguilles plantées dans la peau, qui permettraient de moins ressentir l'envie de fumer.

L'hypnose n'a pas non plus une efficacité démontrée scientifiquement, mais elle peut être effectuée par des médecins tabacologues hypnothérapeutes. Elle permettrait d'accéder à des ressources mentales pour aider à l'arrêt du tabac.

La sophrologie peut aussi être utilisée, c'est une technique de développement personnelle et elle permet une meilleure conscience individuelle. Elle se déroule en 3 étapes pour le sevrage tabagique, la préparation à l'arrêt du tabac, le suivi pendant la période de sevrage et enfin la période post-sevrage si le patient sent une possible rechute. (40)

Pour toutes ces méthodes, il faut d'abord que le patient y soit réceptif et présente une réelle motivation à l'arrêt. Mais chez certains types de personnes, ces méthodes alternatives peuvent être très intéressantes et effectuées par des professionnels, permettent d'éviter les substituts nicotiniques ou les médicaments.

PARTIE 3 : THERAPIES CIBLEES POUR LE CBNPC PAR VOIE ORALE

Aujourd'hui, il est possible d'identifier des mutations ou des anomalies biologiques dans environ 40% des CBNPC

Différents types de cancers sont concernés par la recherche de mutations génétiques afin de cibler un traitement, le mélanome, le cancer du sein, les leucémies, les tumeurs cérébrales ... ce sont des techniques qui sont de plus en plus effectuées dans le cadre de la maladie cancéreuse, car elles permettent grâce à leur résultats de proposer un traitement « à la carte » à chaque patient.

Dans cette partie, nous étudierons tout d'abord les plates formes de biologie moléculaire permettant d'effectuer ces recherches de mutations, ainsi que les méthodes utilisées.

Nous nous intéresserons ensuite aux différentes mutations retrouvées dans le cancer bronchique non à petites cellules, pour pouvoir comprendre les mécanismes d'action des médicaments concernés.

Les médicaments déjà disponibles et ceux qui pourraient arriver dans le futur seront détaillés avec leurs effets indésirables, leurs conditions de délivrance, leur posologie...

Enfin, nous nous placerons du point de vue officinal de cette prise en charge, avec les conseils indispensables et les informations importantes à retenir pour le pharmacien, pour chaque médicament déjà disponible en pharmacie de ville.

Nous approfondirons le problème de l'adhésion du patient au traitement et le rôle que peut jouer le pharmacien pour trouver des solutions.

I. Les bases du traitement personnalisé des cancers bronchiques non à petites cellules

1. Recherche des mutations

Une fois le diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules de stade IV posé, les réunions de concertation pluridisciplinaires ont lieu. Lors de ce diagnostic, des recherches de mutations sont systématiquement effectuées.

1.1. Plateformes de recherches en France

Ces recherches de mutations se font avec des techniques de biologie moléculaire. On utilise des échantillons de la tumeur qui ont été prélevés pendant la chirurgie (s'il y en a eu une) ou pendant une biopsie. On effectue un séquençage du gène cible afin de confirmer ou non la présence de mutations.

Depuis 2006, il existe en France 28 plateformes de génétique moléculaire, elles sont réparties sur tout le territoire et soutenues par l'INCa. Elles réalisent l'ensemble des tests moléculaires pour les patients de leur région.

En 2013, 89 000 tests déterminants pour l'accès à une thérapie ciblée ont été réalisés pour 65 000 patients.

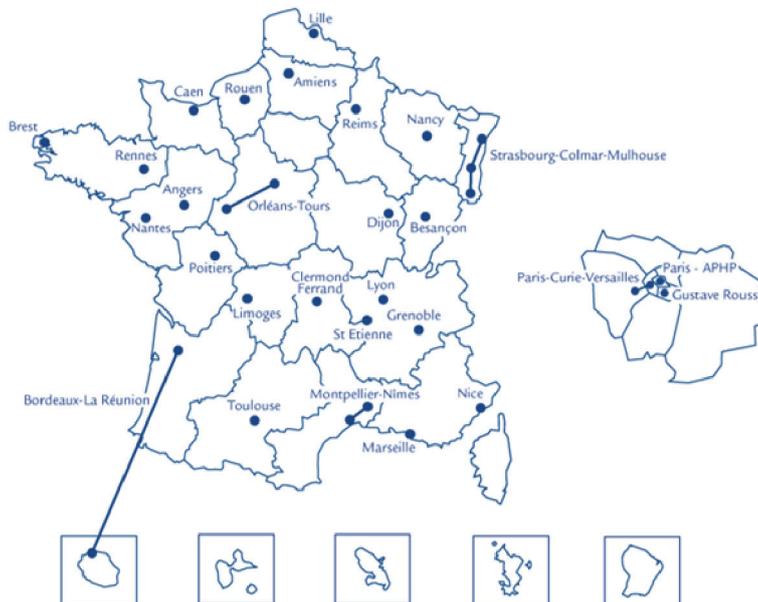


Figure 12 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers (41)

1.2. Méthodes de biologie moléculaire effectuées sur le tissu tumoral et séquençage du gène cible

Ces tests doivent être effectués en respectant des conditions rigoureuses d'assurance qualité, (mises en place lors du plan cancer 2009-2013) particulièrement les conditions de conservation des tissus tumoraux : pour le cancer du poumon non à petites cellules, il s'agit de tissu fixé en formol tamponné et inclus en paraffine. Dans ce cas là, l'ADN est fragmenté, et son augmentation par PCR peut parfois être compliqué et peut amener à des résultats non interprétables avec certaines techniques.

Dès l'exérèse du tissu tumoral la fixation doit être effectuée, on dispose ensuite de 48 heures maximum pour faire les tests (de préférence même inférieur à 24 heures)

Les techniques de biologie moléculaire impliquent l'analyse des acides nucléiques (ADN et/ou ARN), (42)

Pour le CBNPC en 2010, 16 834 patients ont bénéficié de ce test avec un pourcentage de mutations identifiées de 10,5 % et un pourcentage de résultats non interprétables de 8,7 %.

Marqueur	Nombre de patients	% d'altérations moléculaires	% de non interprétables
Mutations EGFR	23 336	10,0 %	8,0 %
Translocation ALK	18 861	3,5 %	13,4 %
Mutations KRAS	22 958	27,0 %	7,9 %
Mutations BRAF	20 100	2,0 %	8,9 %
Mutations HER2	17 843	0,7 %	10,1 %
Mutations PIKCA	17 375	2,4 %	10,4 %

Tableau 10 : *Activité en 2013 dans le cancer du poumon (43)*

Actuellement 60 tests moléculaires innovants sont disponibles.

1.3. Choix du traitement selon le profil génétique

Lorsque la mutation est observée et son existence démontrée par les tests, le choix de la thérapie ciblée peut être mis en place.

Dans le cadre du cancer bronchique non à petites cellules, les mutations les plus fréquemment retrouvées sont KRAS, EGFR, ALK, HER2, ...

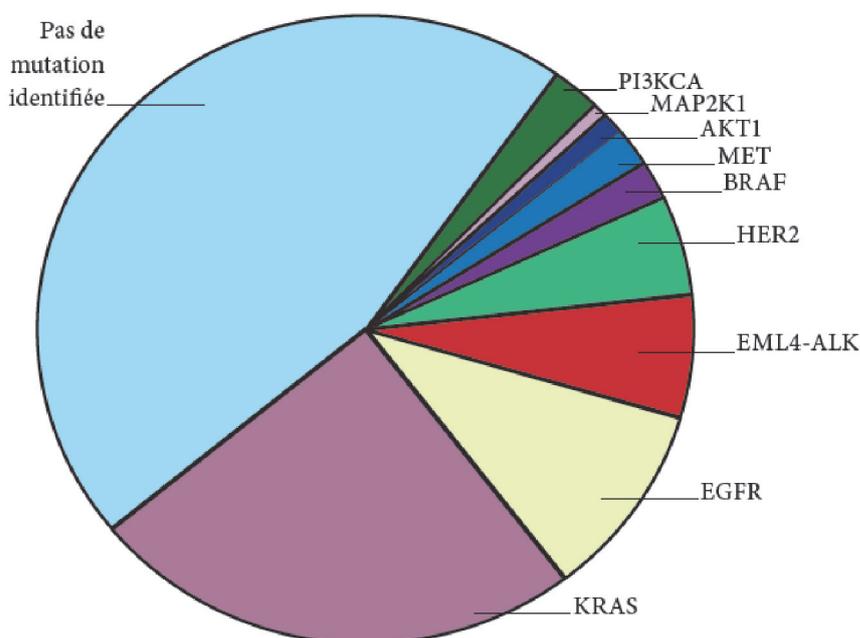


Figure 13 : Les différentes mutations dans le CBNPC (43)

Certaines molécules sont déjà sur le marché (et en officine) particulièrement pour les mutations de l'EGFR.

Mais il y a en ce moment beaucoup d'essais cliniques effectués sur de nouvelles molécules ciblant les mutations ayant été mises à jour dans le CBNPC, notamment sur les mutations ALK et KRAS.

Pour les mutations HER2, qui sont très présentes dans le cancer du sein, des études sont actuellement menées sur deux molécules (herceptin* et perjeta*) pour démontrer leur efficacité dans le CBNPC.

2. Les différentes mutations dans le CBNPC en 2015

2.1. EGFR

Il s'agit de la plus connue des mutations génétiques dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR ou HER1) est une glycoprotéine transmembranaire, il appartient à la famille des récepteurs à tyrosine-kinases.

Dans les cellules normales, son activation se déclenche grâce à son ligand, sa fixation sur le domaine extracellulaire du récepteur entraîne une dimérisation de celui-ci et l'autophosphorylation des résidus tyrosine kinase, permettent l'activation. Cette activation entraîne une cascade d'événements intracellulaires, aboutissant à la croissance, à la prolifération et au contrôle de la mort cellulaire.

Dans les cellules cancéreuses, lorsqu'il y a une mutation du gène de ce récepteur, on observe une survie cellulaire accrue et une prolifération. (44)

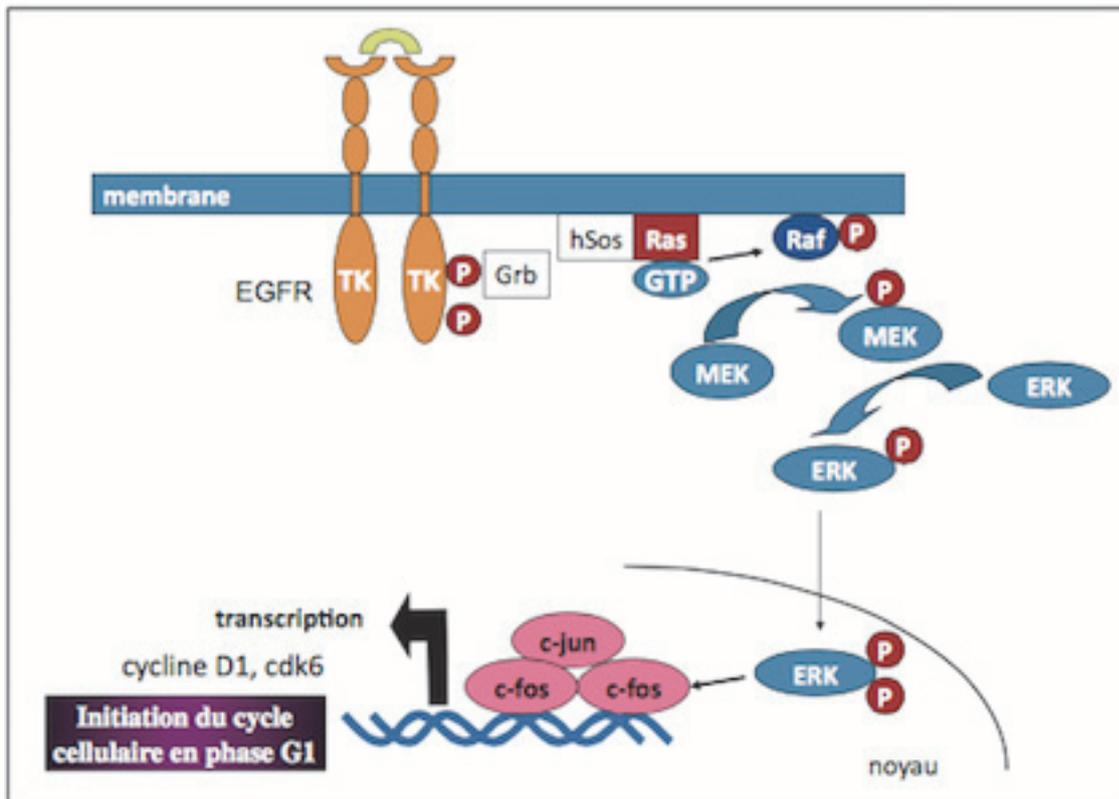


Figure 14 : Schéma simplifié de la voie RAS/MAPK (45)

Les mutations sont retrouvées dans les exons 18 à 21, codant pour le domaine kinase du récepteur, elles sont plus précisément de trois types :

Délétion dans l'exon 19, avec conservation du cadre de lecture

Mutations ponctuelles faux sens dans les exons 18 à 21

Duplications et /ou insertions dans l'exon 20, maintenant le cadre de lecture. (43)

On retrouve plus fréquemment ces mutations chez les patients atteints d'un adénocarcinome, chez les femmes, les personnes d'origine asiatique et les non-fumeurs.

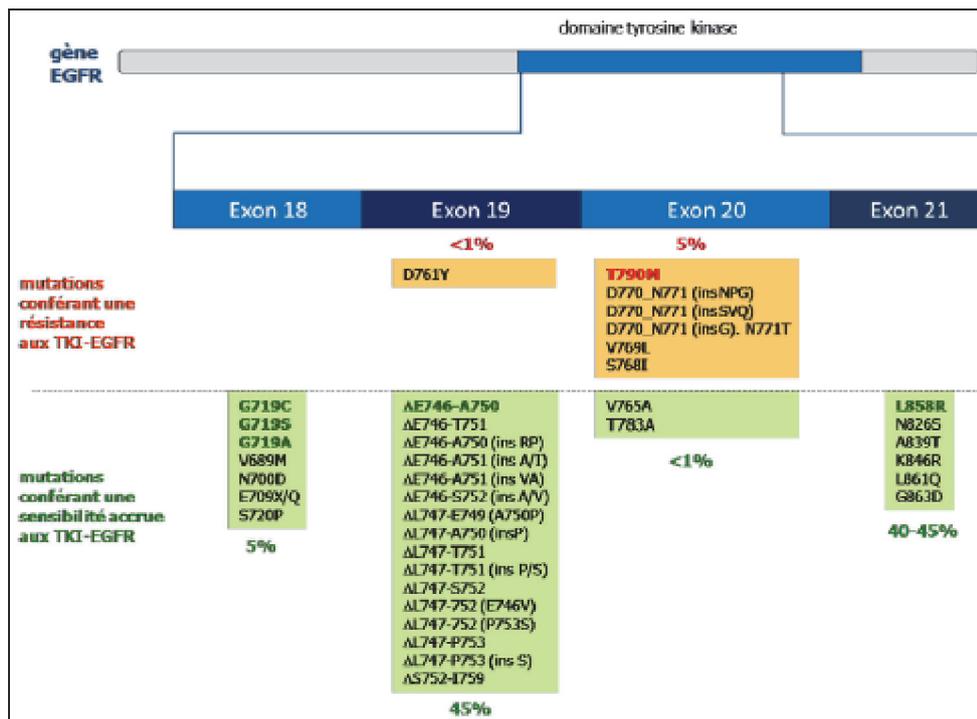


Figure 15 : Mutations de l'EGFR conférant une sensibilité accrue ou une résistance aux ITK-EGFR (43)

On observe dans ce tableau que les délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 représentent à elles seules 85% de l'ensemble des mutations de l'EGFR.

L'INCa recommande pour tous les patients atteints d'un carcinome non à petites cellules non épidermoïde, métastatique ou localement avancé, d'effectuer les tests de recherche de mutation génétique de l'EGFR.

2.2. ALK

La protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) fait partie de la famille des récepteurs à tyrosine kinases et de la superfamille des récepteurs à l'insuline. En présence du ligand (qui est encore inconnu), ce récepteur transmet un message de prolifération et de différenciation cellulaire, en son absence, il s'agit d'un signal de mort cellulaire par apoptose.

La mutation effective de ce récepteur correspond à une translocation, le plus souvent une inversion au niveau du bras court du chromosome 2, ce qui aboutit à la production d'une protéine chimérique EML4-ALK.

Cette protéine chimérique possède l'activité tyrosine kinase de la protéine ALK, et elle est caractérisée par une activation constitutive de la protéine kinase, entraînant la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose. (46)

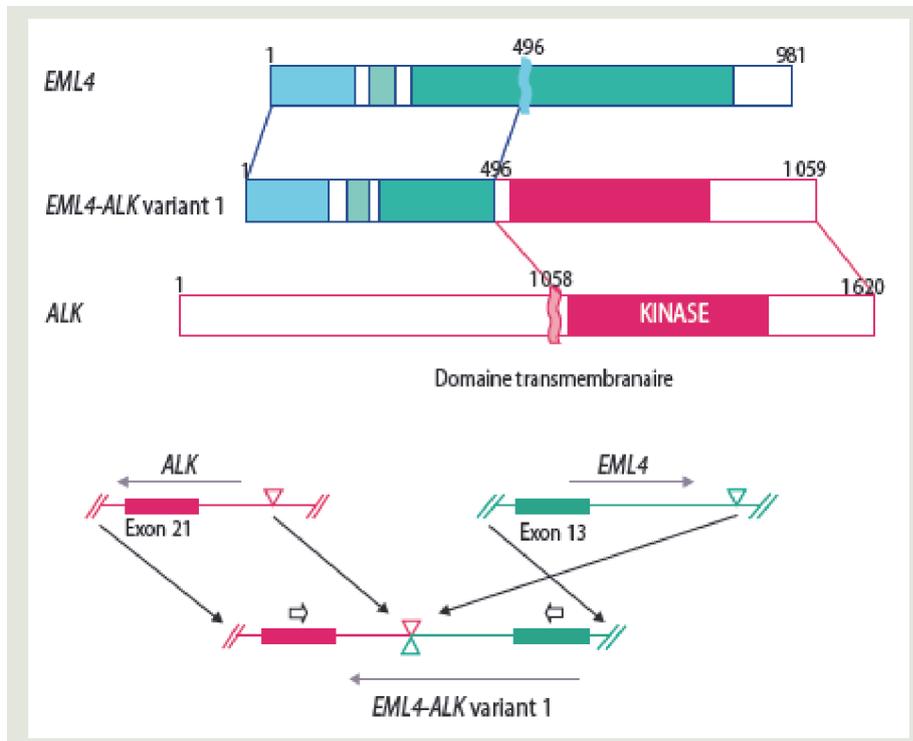


Figure 16 : Schéma de la translocation EML4-ALK, illustrant l'inversion de la partie aminoterminale d'EML4 et sa fusion avec la partie du gène ALK codant pour le domaine tyrosine kinase (46)

2.3. K-RAS

Il s'agit d'une GTPase qui se trouve en aval de la cascade d'activation de l'EGFR (Cf figure 14). Les gènes RAS codent pour des protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire. Il existe 3 types de RAS : K-RAS, H-RAS, N-RAS. Dans le cancer du poumon, les mutations concernent principalement K-RAS.

La protéine RAS est retrouvée à la face interne de la membrane cytoplasmique, et existe sous deux formes, active et inactive. Elle est active lorsqu'elle est porte une molécule de GTP et inactive avec une molécule de GDP. Leur activation dépend de certains récepteurs dont l'EGFR.

Quand elle est activée, elle interagit avec des molécules intracellulaires effectrices et permet l'activation de différentes voies de signalisation (RAS/MAPK ou encore PI3K/AKT) L'activation de la voie des MAP kinase (qui se produit en continu lorsque la mutation KRAS est effective) débute donc par la phosphorylation au niveau de la protéine RAS du GDP en GTP. Cette action va permettre le recrutement de la protéine RAF à la membrane, qui est responsable à son tour de la phosphorylation de la protéine MEK, qui active à son tour par double phosphorylation ERK qui se dirige alors vers le noyau, ce qui entraîne une cascade d'expression de nombreux gènes précoces, amenant la prolifération cellulaire. (46)

La présence d'une mutation du gène de la protéine KRAS dans le CBNPC entraîne une activation acquise de la voie RAS/MAPK, totalement indépendante de la fixation du ligand sur le récepteur à l'EGFR (ou un autre).

Ce sont des mutations assez fréquentes (dans 20% des CBNPC). Elles sont de mauvais pronostics, lors d'un cancer de stade précoce elles constituent un facteur prédictif négatif de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante. A un stade avancé, cette mutation constitue un facteur de mauvais pronostic.

La plus souvent retrouvée est la mutation KRAS G12C (dans 42% des tumeurs avec mutation KRAS), elle correspond à un changement d'acide aminé dans la protéine KRAS en position 12, avec une glycine remplacée par une cystéine. Elle est plus fréquente chez les femmes. Les autres mutations de la protéine KRAS sont des échanges d'un acide aminé par un autre en position 12, 16, ou encore 61. De nombreux échanges sont possibles au niveau de ces différentes positions.

Ces mutations sont le plus souvent associées au tabagisme et le plus souvent associé à une résistance aux anti-EGFR.

Il n'existe pas de médicaments sur le marché pour le moment mais des essais sont en ce moment effectués sur des molécules de la famille des tyrosines kinases et des inhibiteurs de

mTOR.

2.4. Autres mutations

D'autres mutations, présentes dans d'autres cancers sont actuellement recherchées dans le cancer bronchique non à petites cellules, par exemple BRAF (dans le mélanome), MET (tumeurs solides), HER2 (cancer du sein).

Beaucoup de mutations ne sont pas encore connues, mais les recherches sont très nombreuses actuellement, que ce soit pour trouver de nouvelles molécules susceptibles d'agir sur les mutations déjà répertoriées ou pour mettre en lumière de nouvelles mutations, permettant de nouvelles perspectives pour le traitement de ce cancer.

II. Classement des molécules utilisées par signatures moléculaires

Les molécules de thérapies ciblées ont un suffixe -inib, et ciblent les tyrosines kinases.

Lors d'une mise en route d'un traitement par thérapie ciblée, il est très important d'avoir les résultats des tests de biologie moléculaire, afin d'avoir une véritable confirmation de la mutation. En effet sans ça, le traitement serait inefficace et surtout le patient ne recevrait pas le traitement optimal pour son type de cancer, en cas de faux positif ou de faux négatif.

Actuellement, il n'y a que 4 médicaments disponibles en pharmacie de ville. Les autres présentés ci dessous sont en phases d'essais cliniques ou disponibles dans d'autres pays. Ils représentent l'avenir avec de nouvelles avancées thérapeutiques dans le traitement du CBNPC.

1. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine-kinases sont de petites molécules, qui entrent en concurrence avec l'ATP et empêche sa liaison à la région intracellulaire de la tyrosine-kinase. La régression tumorale se fait grâce à l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération cellulaire. On continue le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient. (47)

2. Anti EGFR

2.1. Erlotinib TARCEVA

Le tarceva (chlorhydrate d'erlotinib) est un inhibiteur des tyrosines-kinases, distribué par le laboratoire ROCHE, il a obtenu son AMM en 2005. Il est disponible en officine, sur liste 1 et remboursable à 100% par la sécurité sociale.

Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière et réservé à certains spécialistes, les oncologues, hématologues. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement, auquel le pharmacien de ville qui sera en première ligne devra être particulièrement vigilant et surtout connaître les bons réflexes et les bons conseils à dispenser aux patients. (Cf. partie III 1)

Il existe sous trois dosages, 25mg, 100mg et 150mg.

Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, le Tarceva est indiqué dans les stades localement avancés ou métastatiques mais surtout uniquement chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR. Il est indiqué en première ligne de traitement ou après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

On le retrouve aussi en maintenance, lorsque la maladie est stable après 4 lignes de traitement de chimiothérapie avec des sels de platine.

Il est aussi indiqué dans certains cancers du pancréas.

La posologie dans le cas du CBNPC est de 150mg par jour à prendre en une fois, 1 heure avant le repas ou 2 heures après.

La concentration plasmatique d'erlotinib diminue chez les patients fumeurs pendant le traitement. Il est donc vivement conseillé l'arrêt du tabac, afin d'obtenir une efficacité optimale du médicament.

Le pic de concentration plasmatique est obtenu environ 4h après absorption. La biodisponibilité connue est évaluée à 59%. La prise d'aliments influe sur l'exposition et l'augmente.

La molécule est métabolisée au niveau hépatique, principalement par le cytochrome 3A4 et à un moindre degré par le CYP1A2. Cette métabolisation donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses. Les métabolites résultants ont une activité similaire à l'erlotinib, ils sont retrouvés dans le plasma.

Plus de 90% du médicament est éliminé dans les fèces, et seulement 9% par élimination rénale.

La demi vie est estimée à 36h et l'état d'équilibre des concentrations est obtenu après 7 à 8 jours de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les éruptions cutanées et les diarrhées, une grande fatigue et une perte de poids. (48)

2.2. Gefitinib IRESSA

Cet inhibiteur de tyrosine kinase est mis en circulation par le laboratoire ASTRA ZENECA. Il est disponible en pharmacie de ville et a obtenu son AMM en 2009. Il est classé en liste 1 et remboursable à 100% par la sécurité sociale.

Tout comme le Tarceva*, sa délivrance nécessite une prescription hospitalière, et réservée à certains spécialistes, les oncologues et les hématologues. Il nécessitera aussi une surveillance particulière tout au long du traitement.

Il existe uniquement en comprimé de 250mg.

Le gefitinib est uniquement indiqué dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés ou métastatiques avec mutation activatrice de l'EGFR.

La posologie recommandée est d'un comprimé dosé à 250mg par jour en une prise. Il devra être pris tous les jours approximativement à la même heure.

Le pic plasmatique de la molécule est atteint en 3 à 7h, la biodisponibilité est évaluée à 59% et la prise de nourriture n'influe pas sur son absorption.

La fixation aux protéines plasmatiques du gefitinib est de l'ordre de 90% (il se lie principalement à l'albumine plasmatique et à l'alpha1 glycoprotéine acide).

La molécule est fortement métabolisée, 5 métabolites ont été identifiés dans les excréments et 8 métabolites dans le plasma. La métabolisation se fait via les cytochromes P450 3A4 et 2D6. Les métabolites n'ont pas d'action propre sur les cellules cancéreuses.

L'élimination rénale est inférieure à 4%, le principal se fait par les fèces.

La demi vie du gefitinib est moyenne est de 41 heures, l'état d'équilibre étant obtenu après 7 à 10 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une augmentation des ALAT (atteinte hépatique), des diarrhées, vomissements, des réactions cutanées et une grande fatigue. (49)

2.3. Résistance à ces molécules

Les mécanismes de cette résistance acquise impliquent l'existence d'altérations géniques dynamiques au cours de la progression tumorale. Dans plus de la moitié des cas, un clone tumoral résistant apparaît, porteur d'une mutation supplémentaire T790M, dans le domaine kinase de l'EGFR.

T790M est le mécanisme le plus courant de résistance à ces premiers inhibiteurs de tyrosine kinase. (50)

2.4. Inhibiteurs de Tyrosine kinase de deuxième génération

2.4.1. Afatinib giotrif

Le Giotrif est un médicament du laboratoire BOEHRINGER, il est disponible en ville et a obtenu son AMM en 2013. Il est sur liste 1 et est remboursé à 100% par la sécurité sociale. (51)

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, qui inhibe de façon irréversible, puissante et sélective les récepteurs de la famille ErbB, en se liant de façon covalente à tous les homo et hétéro-dimères formés par ceux-ci.

Les récepteurs de cette famille sont : EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4. Les signaux envoyés par ces récepteurs sont donc bloqués.

Il est actif sur la mutation T790M mais à une plus faible puissance.

Le patient doit disposer d'une ordonnance hospitalière, émanant d'un spécialiste en oncologie. Il nécessite également une surveillance pendant tout le traitement.

Il est disponible en comprimés de 20mg, 30mg, 40mg et 50mg.

Il est indiqué uniquement en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, chez l'adulte naïf d'inhibiteurs de tyrosine kinases, localement avancé ou métastatique, avec mutation activatrice de l'EGFR.

La posologie est de 40mg en une prise par jour, il doit impérativement être pris 3 heures après un repas ou 1 heure avant. La dose quotidienne maximale est de 50mg par jour.

La concentration maximale de la molécule est observée après 2 à 5 heures environ. Elle se fixe à 95% sur les protéines plasmatiques à la fois de façon covalente et non covalente.

Elle est éliminée à 85% dans les fèces, et sa demi vie est d'environ 37 heures. On obtient l'état d'équilibre de concentrations dans les 8 jours après le début du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections, une perte de poids, épistaxis, diarrhées et éruptions cutanées.

2.4.2. Dacomitinib

Le Dacomitinib est un médicament expérimental du laboratoire PFIZER, il est actuellement en essais cliniques de phase III, il s'agit d'un inhibiteur irréversible à l'EGFR (HER1), HER2 et HER4 grâce à une liaison covalente au récepteur de tyrosine kinase, inhibant les signaux cellulaires, induisant l'apoptose et conduit à l'inhibition de la croissance cellulaire.

Il n'est pour l'instant commercialisé dans aucun pays du monde, PFIZER doit rendre les conclusions de ces premières études de phase III dans le courant de l'année 2015.

De très nombreuses recherches sont actuellement mises en place par le laboratoire, afin de comparer l'efficacité de la molécule, que ce soit après une chimiothérapie et un premier inhibiteur de tyrosine kinase, ou face aux autres inhibiteurs de tyrosine-kinases. (52)

2.5. TKI EGFR 3ème génération

2.5.1. AZD9291

Il s'agit d'un médicament du laboratoire ASTRA ZENECA, qui cible en premier lieu la mutation T790M. C'est un inhibiteur sélectif et irréversible des tyrosines kinases et à la fois de la mutation T790M.

Il sera donc indiqué chez les patients atteints d'un CBNPC, porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR et présentant une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase, due à la mutation T790M.

Il est utilisé après un premier traitement par tyrosine-kinase, lorsqu'une progression de la maladie survient.

Il n'est pour l'instant autorisé dans aucun pays, et le laboratoire poursuit ses essais cliniques.

Les principaux effets indésirables retrouvés pendant les essais cliniques (et pouvant entraîner l'arrêt du traitement) sont les diarrhées, les éruptions cutanées, et la perte d'appétit. (53)

2.5.2. Rociletinib

Le rociletinib est une molécule expérimentale du laboratoire CLOVIS ONCOLOGY, tout comme l'AZD9291, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase irréversible et sélectif, qui cible également la mutation T790M.

Des essais cliniques sont actuellement effectués sur cette molécule (essais TIGER), ainsi que la recherche pour la commercialisation d'un test compagnon pour identifier les patients porteurs de la mutation T790M. (54)

3. Anti ALK

3.1. Crizotinib Xalkori

Il est distribué par le laboratoire PFIZER, disponible en officine. Son AMM a été validée en 2012, il est listé (liste 1) et remboursé à 100% par la sécurité sociale.

C'est une petite molécule notamment inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase ALK. Elle induit une inhibition puissante et sélective de la croissance, et induit l'apoptose.

Sa délivrance se fait uniquement sur présentation d'une ordonnance hospitalière, émise par un spécialiste en oncologie. Une surveillance sera nécessaire durant tout le traitement.

Il est disponible en gélules de 200mg et de 250mg.

Le Xalkori est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé de l'adulte, ayant reçu au moins un traitement antérieur (2ème ligne) avec ALK positif.

La posologie usuelle est de 250mg, deux fois par jour (soit 500mg par jour).

Le pic de concentration est atteint au bout de 4 à 6 heures, sa biodisponibilité est de 43% après une dose unique de 250mg. La molécule se lie à 91% aux protéines plasmatiques, et son élimination se fait à 63% dans les fèces et à 22% par voie urinaire.

L'état d'équilibre se met en place après 15 jours environ, et sa demi vie est de 42 heures.

Les effets indésirables les plus souvent cités sont des troubles hématologiques (neutropénie, anémie), diminution de l'appétit, dysgueusie, troubles de la vision, étourdissement, augmentation des transaminases, diarrhées, vomissements, fatigue, oedèmes... (55)

3.2. 2ème génération anti ALK

3.2.1. Alectinib

Alectinib est un médicament du laboratoire ROCHE, il est indiqué après échec d'un traitement avec le crizotinib (progression de la maladie), chez les patients atteints d'un CBNPC ALK positifs.

Il est intéressant dans les métastases cérébrales car la molécule passe la barrière hémato-encéphalique et permet ainsi d'aller attaquer les cellules cancéreuses cérébrales.

Les essais cliniques de phase III actuellement en cours prennent en compte la recherche d'un test compagnon associé.

Il n'est actuellement commercialisé qu'au Japon (depuis 2014).

Les effets indésirables pouvant amener à cesser le traitement ont été principalement l'augmentation des CPK musculaires, et l'augmentation des enzymes hépatiques. (56)

3.2.2. Ceritinib Zykadia

Commercialisé aux Etats-Unis par NOVARTIS en 2014, cet inhibiteur de tyrosine kinase pour les patients ALK positifs est utilisé après progression de la maladie sous Crizotinib (ou si intolérance à ce médicament).

Sa posologie est de 750mg par jour en une prise à intervalle de 2 heures avec un repas, la dose peut être rattrapée si l'oubli de prise est constaté dans les 12 heures.

Les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhées, augmentation des transaminases, douleurs abdominales, fatigue et perte d'appétit.

En mars 2015, l'Union Européenne (par le biais de l'EMA) a donné un avis favorable pour la commercialisation de ce médicament, et en mai 2015, c'est la commission européenne qui a émis un avis favorable. (57)

4. Anti KRAS et BRAF

4.1. Selumetinib

Cette molécule du laboratoire ASTRA ZENECA, est un puissant inhibiteur sélectif des protéines MEK, indiqué dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules porteur d'une mutation KRAS.

Des études de phase III sont en cours (SELECT 1) depuis 2013, qui compare l'efficacité du selumetinib (associé au docetaxel) à un placebo (également associé au docetaxel), en deuxième ligne de traitement. Cette étude permettra de définir le bénéfice apporté par le selumetinib en plus de la chimiothérapie chez les patients KRAS positifs.

Il est pour l'instant autorisé aux Etats-Unis dans le cadre des médicaments orphelins mais dans le traitement du mélanome avec mutation KRAS. (58)

5. Autres signatures moléculaires (HER2, BRAF)

On tente ainsi d'agir sur le récepteur HER2, qui est beaucoup retrouvé dans le cancer du sein. Le Tyverb* (lapatinib) qui est indiqué dans le cancer du sein avec mutation HER2, est actuellement inclus dans des essais cliniques dans l'indication du CBNPC avec cette mutation.

Pour la mutation de HER2, le Neratinib est également en phase d'essais cliniques, que ce soit dans l'indication du cancer du sein et du CBNPC.

La protéine BRAF est aussi une cible pour certains médicaments, par exemple le Nexavar* (Sorafenib) indiqué dans le traitement des cancers hépatocellulaires, rénaux, ou certains carcinomes thyroïdiens, il y a à l'heure actuelle des essais cliniques de phase III pour l'indication des CBNPC.

6. Cas des signatures moléculaires sans médicaments encore mis sur le marché et des tests compagnons

De nombreuses cibles moléculaires peuvent être exploitées pour le traitement des mutations du CBNPC, les recherches se tournent dans beaucoup de directions, notamment les acteurs des cascades d'activation liées à l'EGFR (RAS/MAPK ou PI3K/AKT), MET kinase ...

Et bien sûr il reste aussi toutes les mutations qui ne sont pas encore identifiées et qui sont aussi une grande source de recherche pour de nouvelles thérapeutiques.

En parallèle de ces recherches de nouvelles molécules efficaces, le terme de test compagnon devient maintenant indissociable des nouvelles thérapies ciblées,

Pour la Haute Autorité de Santé, un test compagnon est défini comme test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme « compagnon » d'utilisation du traitement.

Ce test présente donc un lien très étroit avec son traitement, le problème majeur étant d'apporter la preuve que le marqueur identifié par le test est réellement prédictif de l'efficacité du médicament.

La notion de marqueur prédictif réunit deux conditions, tout d'abord il doit prédire en fonction de sa valeur l'effet d'un traitement pour un critère de jugement donné. Ensuite, la sélection des patients à traiter par l'identification du marqueur prédictif doit avoir montré son utilité clinique.

Les marqueurs prédictifs sont à ce jour (dans le CBNPC) des variants génétiques, et sont binaires (mutation positive ou négative). (59)

III. Application à l'officine, aide à la dispensation

Le pharmacien d'officine joue un rôle majeur dans le suivi des patients sous thérapies ciblées. En effet, le patient est moins « entouré » que lorsque le traitement se fait par chimiothérapie à l'hôpital, il est donc plus facile pour lui de se tromper dans son traitement, de mal gérer les effets indésirables ou les interactions médicamenteuses ou encore de stopper son traitement plus ou moins longtemps (oubli ou non) sans se rendre compte de la gravité de ces actions. Le fait de ne plus recevoir son traitement à l'hôpital peut aussi donner l'impression au patient de ne plus être malade, le fait d'être à la maison et de ne plus avoir qu'un seul médicament à prendre peut envoyer le mauvais message au patient.

1. Conseils indispensables pour chaque médicament à donner aux patients, Fiches d'aide à la dispensation (Annexes)

Les patients sous thérapies ciblées (ou leurs proches) se rendent obligatoirement à la pharmacie pour chercher leur traitement, c'est donc le moment clé, lorsqu'il s'agit de la première dispensation, pour le pharmacien de veiller à la bonne compréhension du traitement. Or ces médicaments étant assez « rares » en ville, le pharmacien a souvent du mal à répondre efficacement et surtout rapidement aux questions du patient. C'est pourtant un moment privilégié entre eux pour permettre de bien comprendre et assimiler tous les aspects de sa maladie et de son nouveau médicament.

Les fiches qui suivent ont pour but d'aider l'équipe officinale à être mieux préparée à ces situations, et à pouvoir visualiser en quelques minutes les informations clés sur ces médicaments dans le cadre du traitement du CBNPC.

Ces fiches seront toutes organisées de la même façon, de façon à ce que la recherche d'information soit la plus claire et la plus rapide possible,

- 1.1. Erlotinib TARCEVA (Annexe 10)
- 1.2. Gefitinib IRESSA (Annexe 11)
- 1.3. Afatinib GIOTRIF (Annexe 12)
- 1.4. Crizotinib XALKORI (Annexe 13)

2. Problème de l'adhésion du patient

La plus grande cause d'échec de ces traitements par voie orale est l'adhésion du patient. Cette adhésion se décline en trois points :

Acceptation (= volonté de la personne à prendre son traitement, à l'initier)

Persistence (= poursuite du traitement pendant toute la durée prévue par la prescription)

Observance (= Respect par la personne, de la posologie prescrite et des modalités de prise)

Face à ce problème d'adhésion pour les thérapies ciblées, la grande partie du travail doit être effectué par le pharmacien d'officine. Lors de la dispensation du médicament, il faut absolument prendre le temps d'expliquer le traitement, de le remettre en perspective face à la maladie et de faire comprendre qu'il est un véritable acteur de sa santé.

C'est ici l'autonomie du patient qui est mise en avant, sa capacité à prendre en charge sa maladie. Il joue un rôle aussi important dans la lutte contre sa maladie que les professionnels de santé qui l'entourent.

Il faudra pour le pharmacien qu'il se mette au niveau du patient, en lui expliquant de façon claire pour lui l'importance de son traitement.

Il est très compliqué pour les professionnels de santé de mesurer cette adhésion. Il existe actuellement deux méthodes qui permettent de la mesurer, une directe et une indirecte :

Les méthodes directes peuvent être obtenues grâce à des résultats biologiques sanguins ou urinaires, en détectant le médicament ou les métabolites circulants. Mais ces méthodes sont onéreuses et de plus il faut prendre en compte les variabilités inter et intra-patients. Il y a en plus le risque que le patient soit plus adhérent juste avant la prise de sang, ce qui ne démontre pas l'adhérence de tous les jours.

Une autre méthode consiste à utiliser les « piluliers électroniques », celui-ci enregistre le jour et l'heure à laquelle chaque petite case (contenant une dose de traitement) a été ouverte. Le problème de cette méthode est que l'on ne connaît pas la suite de la prise du médicament par le patient, il peut très bien ne pas avoir été pris. De plus, comme la précédente cette méthode reste onéreuse.

Il existe de nombreuses méthodes indirectes, mais elles sont moins objectives. La plus simple consiste à l'auto évaluation du patient face à son adhésion, grâce à des questionnaires et des formulaires à remplir. Mais les patients ont tendance à surestimer leur adhésion.

Il est aussi possible pour le médecin de demander au patient de ramener les comprimés restant dans la boîte, mais cela ne permet pas de déterminer si les horaires et les conditions de prises ont bien été respectés.

Évidemment pour toutes ces méthodes, le patient se sait « observé » et sait que l'on mesure son adhésion. Le temps que dure ces mesures, on sait que le patient va avoir tendance à mieux suivre son traitement, il faut donc en tenir compte lorsque l'on cesse les mesures.

Suite à de nombreuses études réalisées, il a été mis en évidence certains facteurs de risque de non adhésion :

- Fréquence des effets indésirables, absence de confiance dans le traitement, absence de résultats bénéfiques du traitement, une longue durée de traitement, un nombre importants de médicaments à prendre chaque jour
- Ne pas être marié, avoir un faible revenu socio-économique, un jeune âge, un âge élevé, avoir une maladie de mauvais pronostic.
- Recevoir trop ou pas assez d'aide de la part des différents professionnels de santé, ne pas avoir pu donner son avis dans la décision de traitement, une mauvaise information des effets indésirables...

Il y a donc certains facteurs sur lesquels le pharmacien ne peut pas jouer. Mais il est important de les connaître, car ils permettent de mieux repérer les patients risquant de ne pas être adhérents.

Au niveau des facteurs modifiables par le pharmacien, il est important d'étudier deux groupes de non-adhésion. Lorsqu'elle est intentionnelle par le patient ou lorsqu'elle ne l'est pas.

Cette non-adhésion est appelée intentionnelle lorsque le patient décide de lui-même de ne pas l'être. Il est conscient de ne pas suivre de façon optimale son traitement. Pour ce type de patient, la communication, l'écoute de ses craintes face à ce traitement et sa maladie sont primordiales. C'est cette approche plus psychologue qui permettra de comprendre le refus du malade de suivre son traitement.

Lorsqu'elle est non intentionnelle, les problèmes proviennent d'oublis, de méconnaissance ou d'incompréhension du traitement et surtout de sa prise. Dans ce cas-là, il faudra tenter de trouver des solutions avec le patient, elles se trouveront dans une meilleure organisation des prises, de rappel ...

Toutes ces solutions peuvent être apportées par le pharmacien d'officine, il est en effet le professionnel de santé du « quotidien » et voit le patient de façon très régulière, il est donc souvent le premier à pouvoir détecter les problèmes d'adhésion.

Il reste encore de nombreux progrès à faire dans cette prise en charge du patient, surtout dans le cadre des thérapies ciblées anticancéreuses disponibles à l'officine. (60) (61)

CONCLUSION

Dans le futur, le pharmacien d'officine tiendra un rôle encore plus important dans l'aide aux patients atteints de cancers. Les médicaments anti-cancéreux par voie orale délivrés en ville sont en plein essor, et représentent l'avenir pour le traitement de certains cancers.

Dans le cas du cancer du poumon, le pharmacien d'officine a plusieurs rôles. Tout d'abord un rôle de prévention dans la lutte contre le tabac, en particulier pour les jeunes. Dans certaines pharmacies, un climat de confiance s'instaure entre patients et professionnels de santé, car le pharmacien est en première ligne, le plus accessible pour le patient.

Un autre rôle fondamental est l'aide à l'arrêt du tabac, que ce soit avec un soutien moral quotidien, des conseils ou avec des substituts nicotiniques.

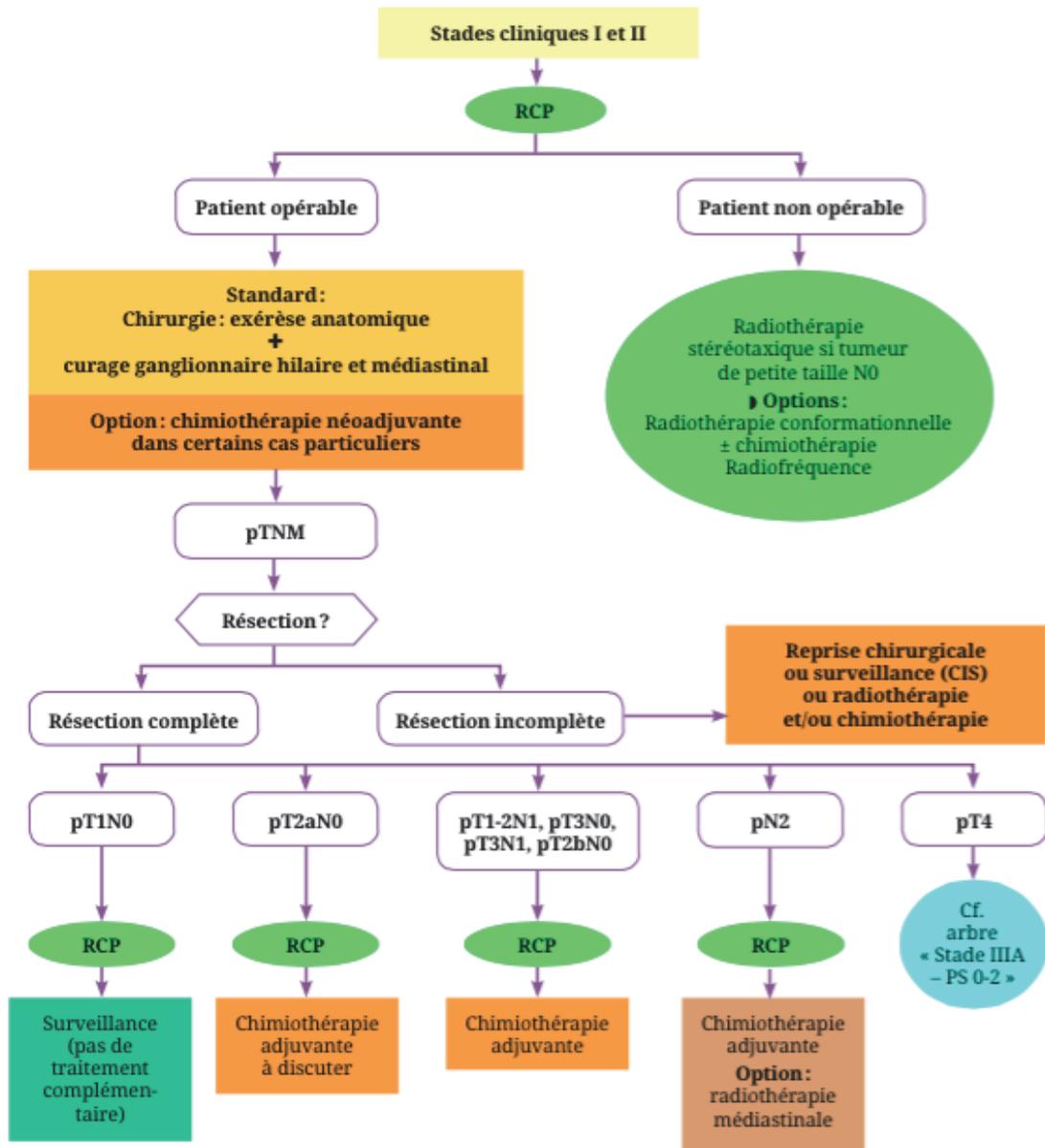
Enfin, au niveau des médicaments proprement dits dans le traitement du cancer du poumon, l'aide du pharmacien est importante pour la bonne adhésion du patient. Le pharmacien doit par conséquent absolument connaître ces médicaments, pour apporter toutes les informations au patient, qui arrive souvent à l'officine sans avoir parfaitement compris tous les aspects (posologies, contre-indications, gestion des effets indésirables...) du traitement.

Pour le cancer du poumon, les médicaments deviennent de plus en plus ciblés grâce aux mutations découvertes et diagnostiquées chez certains patients, et de nombreuses recherches sont en cours pour découvrir de nouvelles mutations, de nouvelles molécules.

Le pharmacien d'officine a un rôle clé dans ces nouveaux moyens de traiter les patients atteints de cancers, les traitements se tournant de plus en plus en dehors de l'hôpital.

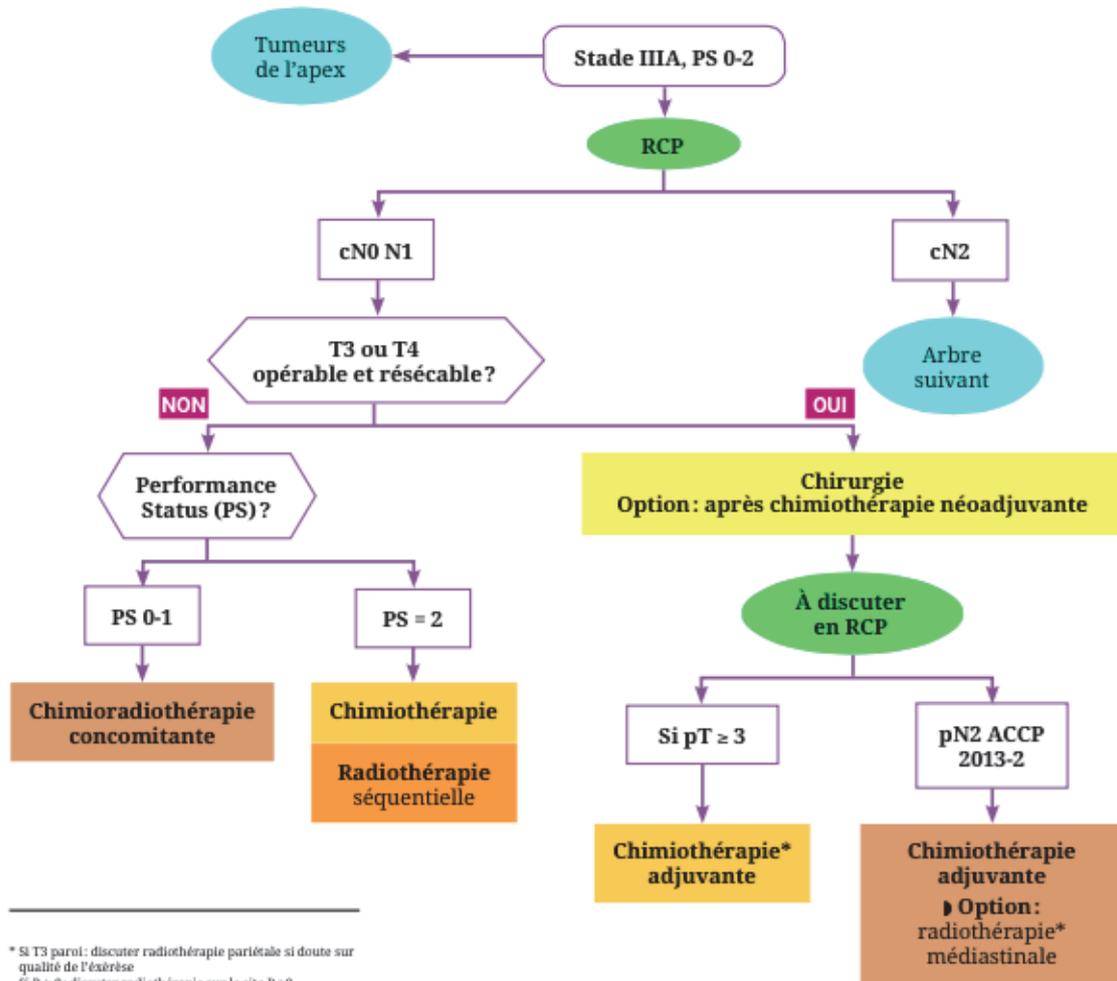
ANNEXES

TRAITEMENT DES CBNPC DE STADES I ET II

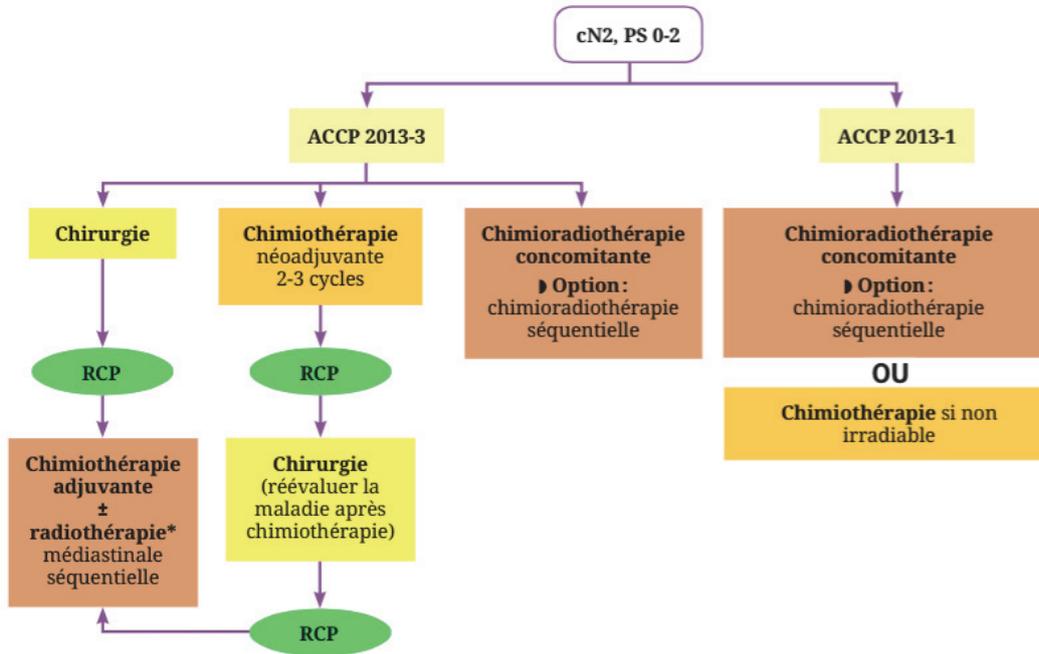


TRAITEMENT DES CBNPC DE STADES IIIA ET IIIB

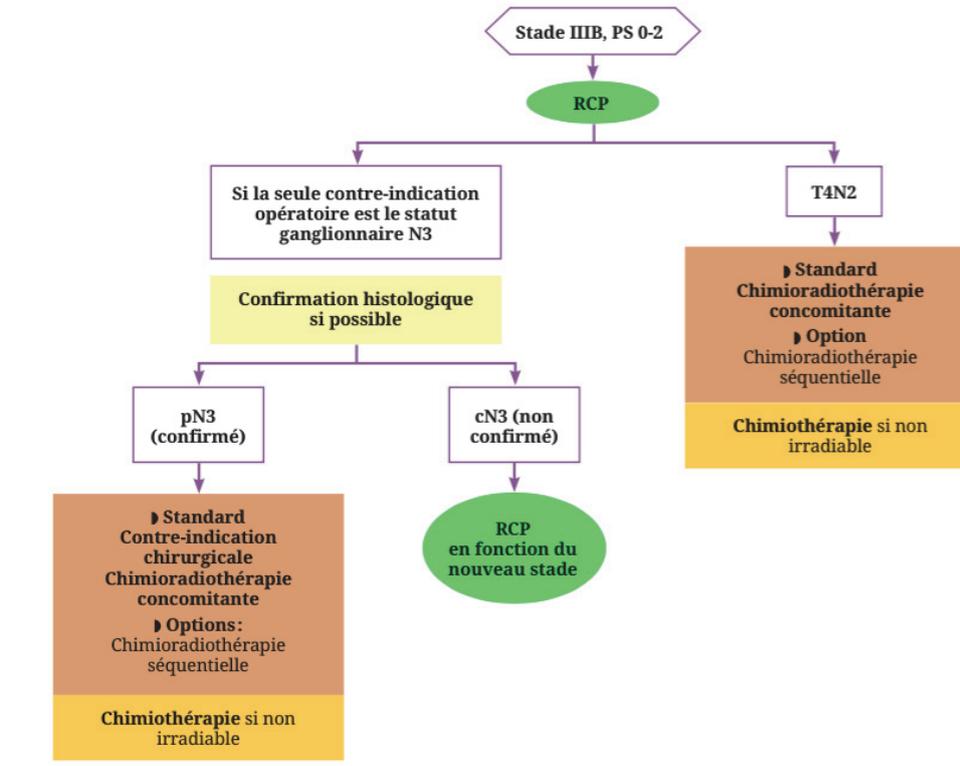
TRAITEMENT DES CBNPC DE STADES IIIA



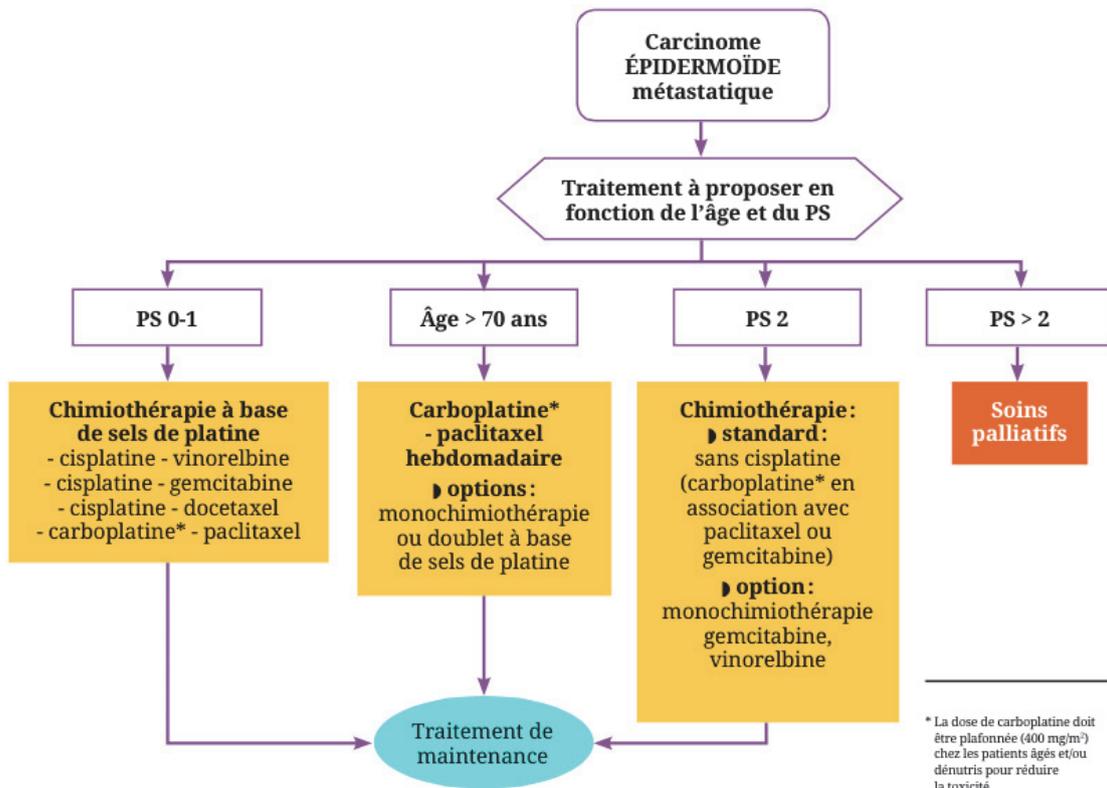
TRAITEMENT DES CBNPC DE STADES IIIA (SUITE DE L'ARBRE)



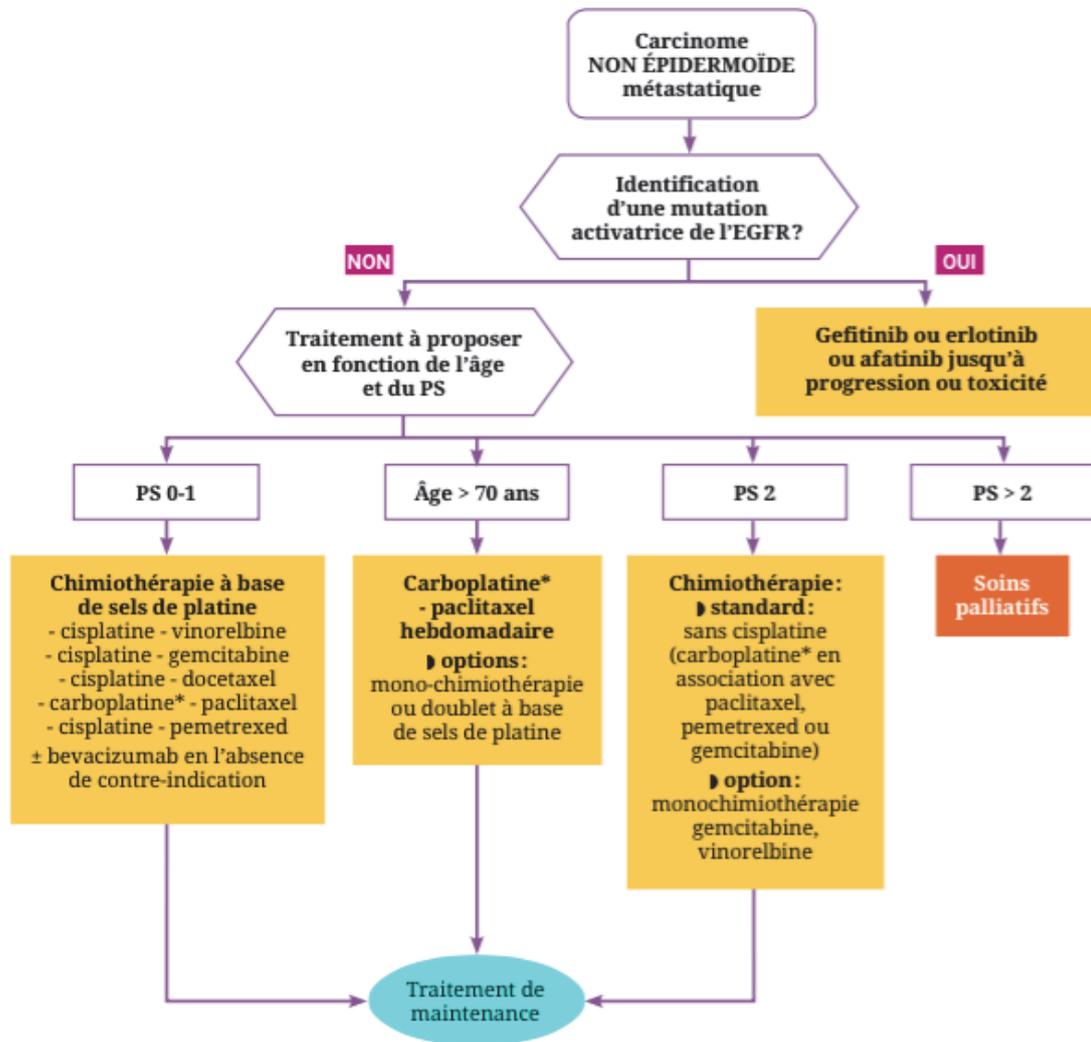
TRAITEMENT DES CBNPC DE STADES IIIB



CARCINOME ÉPIDERMOÏDE MÉTASTATIQUE



CARCINOME NON ÉPIDERMOÏDE MÉTASTATIQUE



* La dose de carboplatine doit être plafonnée (400 mg/m²) chez les patients âgés et/ou dénutris pour réduire la toxicité



JE VEUX ARRÊTER DE FUMER

JE COMMENCE MON COACHING !
Mon suivi personnalisé et gratuit

Parole d'ex-fumeur

C'EST PARTI !
Bon, cette fois, je me lance. Vapote pour aider au début. L'épreuve du boulot... Avec les collègues qui fument, c'est pas gagné, mais on y croit !
Par **MICKAËL** dans **ex-fumeur**

PAS UNE CIGARETTE CELÀ FAIT TROIS JOURS DUR DUR JE TIEN LE COUP
Cela fait trois jours que je n'ai pas fumé

JE TÉMOIGNE

€ Calculez ce que coûte votre consommation

Je fume /jour Mon paquet contient cigarettes Et coûte Euros

CALCULER

Vous souhaitez vous faire accompagner par un professionnel ? Découvrez l'annuaire des consultations près de chez vous.

JE TROUVE UN TABACOLOGUE

L'arrêt du tabac entraîne de nombreuses questions. Nos experts y répondent pour vous aider à mieux vivre votre arrêt.

JE POSE UNE QUESTION

Connaitre toutes les méthodes pour arrêter de fumer vous permettra de choisir celle qui vous convient le mieux.

JE TROUVE MA MÉTHODE

Appelez-nous au 39.89

Un spécialiste Tabac info service répond à toutes vos questions. Vous pourrez bénéficier d'un suivi personnalisé et gratuit par un tabacologue.

EN SAVOIR PLUS



tabac-info-service.fr

Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

ÉVALUATION DES SITUATIONS LIÉES AU TABAGISME : TEST DE HORN

Entourez le chiffre correspondant :

5 = toujours

4 = Souvent

3 = Moyennement

2 = Parfois

1 = Jamais

a - Les cigarettes m'aident à rester éveillé(e), concentré(e), efficace	5	4	3	2	1
b - C'est agréable de tenir une cigarette entre les doigts	5	4	3	2	1
c - Fumer est pour moi une détente	5	4	3	2	1
d - J'allume une cigarette quand je suis soucieux(se), contrarié(e)	5	4	3	2	1
e - Quand je n'ai plus de cigarettes, je cours en acheter	5	4	3	2	1
f - Je ne remarque même plus quand je fume, c'est tout à fait automatique	5	4	3	2	1
g - Je fume pour me donner du courage, pour me mettre en forme	5	4	3	2	1
h - Le simple fait d'allumer une cigarette procure aussi du plaisir	5	4	3	2	1
i - Il y a une quantité de plaisirs dans l'acte de fumer	5	4	3	2	1
j - Je fume quand je suis mal à l'aise ou quand je suis énervé(e)	5	4	3	2	1
k - Je ne suis pas dans le coup quand je ne fume pas	5	4	3	2	1
l - J'allume une cigarette alors qu'une autre brûle dans le cendrier	5	4	3	2	1
m - Je fume pour retrouver mon entrain	5	4	3	2	1
n - J'ai du plaisir à regarder les volutes de la fumée	5	4	3	2	1
o - Je fume quand je me sens bien détendu(e)	5	4	3	2	1
p - Je fume pour oublier quand j'ai le cafard	5	4	3	2	1
q - Quand je n'ai pas pu fumer pendant un moment, le désir devient irrésistible	5	4	3	2	1
r - Je constate parfois avec étonnement que j'ai une cigarette dans la bouche	5	4	3	2	1

STIMULATION : a + g + m =

PLAISIR DU GESTE : b + h + n =

RELAXATION : c + i + o =

ANXIÉTÉ - SOUTIEN : d + j + p =

BESOIN ABSOLU : e + k + q =

HABITUDE ACQUISE : f + l + r =

Tabac-info-service.fr est le site d'information et d'aide à l'arrêt du tabac du Ministère chargé de la Santé et de l'INPES.
Pour toute question sur l'arrêt du tabac et pour bénéficier d'un suivi personnalisé gratuit par un tabacologue, appelez le 39 89 *.
* 0,15 €/min depuis un poste fixe, du lundi au samedi de 8h à 20h.



tabac-info-service.fr

Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

ÉVALUATION DE LA MOTIVATION : TEST DE RICHMOND R ET AL

Aimeriez-vous arrêter de fumer si vous pouviez le faire facilement ?	Oui	0
	Non	1
Avez-vous réellement envie de cesser de fumer ?	Pas du tout	0
	Un peu	1
	Moyennement	2
	Beaucoup	3
Pensez-vous réussir à cesser de fumer dans les 2 semaines à venir ?	Non	0
	Peut-être	1
	Vraisemblablement	2
	Certainement	3
Pensez-vous être un ex-fumeur dans 6 mois ?	Non	0
	Peut-être	1
	Vraisemblablement	2
	Certainement	3
Total		

Richmond RJ, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following interventions to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993 ; 88 : 1127-35

SCORE ≥ 8 :

Bonne motivation.

SCORE 6-8 :

Motivation moyenne. Un soutien motivationnel peut être utile pour valoriser et augmenter les côtés positifs de l'arrêt.

SCORE ≤ 5 :

Motivation faible qui nécessite une aide motivationnelle et un soutien avant de démarrer le sevrage.

Tabac-info-service.fr est le site d'information et d'aide à l'arrêt du tabac du Ministère chargé de la Santé et de l'INPES.
Pour toute question sur l'arrêt du tabac et pour bénéficier d'un suivi personnalisé gratuit par un tabacologue, appelez le 39 89 *.
* 0,15 €/min depuis un poste fixe, du lundi au samedi de 8h à 20h.

Annexe 9 : Echelle HAD

Le test :

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci :

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur :

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision :

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Annexe 10 : Fiche du médicament TARCEVA*

TARCEVA®

Présentation & Caractéristiques

DCI : Erlotinib
Inhibiteur Tyrosine Kinase (ITK) du récepteur EGF
Non générique – ROCHE

Liste 1 - **PH** **PISPE** **SUR**

Spécialiste en cancérologie & hématologie
Renouvelable 1 an
3 dosages : 25, 100, 150mg

Indications : CBNPC EGFR + & Cancer du Pancréas

Comprimés à avaler
Ou à dissoudre (≈ 30 min) dans un verre d'eau
Boîte de 30 comp
Excipient à effet notoire : lactose

Posologie
A prendre à jeun.
150 mg en une prise par jour, à la même heure
1h avant ou 2h après un repas

IH : ↘ posologie, surveillance hépatique +++
Arrêt TARCEVA si ASAT – ALAT > 5N
Si IH sévère, TARCEVA contre indiqué

IR : Pas d'adaptation poso sauf IR sévère → CI

!/\ Médicament PHOTOSENSIBILISANT

↗ () TARCEVA	Conduite à tenir
Ciprofloxacine	Si possible, changement de FQ
Inhibiteurs CYP 3A4 : ATF azolés, inhibiteurs protéase, érythromycine, clarithromycine	Si possible : changement de molécule par le médecin ou adaptation posologique du TARCEVA
Inhibiteurs Glycoprotéine-P : Ciclosporine, Vérapamil	Surveillance EI du TARCEVA

IM

↘ () TARCEVA	Conduite à tenir
Modificateurs du pH : IPP, anti-H2	A éviter Si RGO : proposer anti-acide. Prise 4h avant ou 2h après le TARCEVA
Inducteurs CYP 3A4 : Rifampicine, phénytoïne, Carbamazépine, millepertuis	A éviter Si nécessaire, ↗ dose TARCEVA
Tabac : Patients continuant à fumer	Aider les patients au sevrage tabagique

!/\ Warfarine – Sintrom : TARCEVA ↗ INR → Risque hémorragie. **Surveillance INR +++**
Contraception : Durant le traitement, jusqu'à 2 semaines après la fin
Allaitement : Déconseillé

Effets indésirables

Conseils à l'officine

Diarrhées - Nausées - Vomissements	Réhydratation ++, conseils alimentaires. Conseiller SMECTA, IMODIUM, VOGALIB Si vomissement, fièvre ou aggravation → Oncologue
Paronychies (= inflammation, infection des tissus mous entourant l'ongle)	Crème adaptée, type Auréocyde, Cicalfate... Si infection déclarée → médecin
Kératoconjonctivite Sécheresse oculaire	Lavage sérum phy + pommade vit A Larmes artificielles Si pas d'amélioration → ophtalmo + prévenir oncologue
Eruptions cutanées ± démangeaisons	Crème hydratante ± corticoïdes Si aggravation → médecin
Stomatites	Bain de bouche avec bicarbonate de Na Si douleurs → médecin (vérifier absence de mycose)

Annexe 11 : Fiche médicament IRESSA*

IRESSA®

Présentation & Caractéristiques

DCI :Gefitinib
 Inhibiteur Tyrosine Kinase (ITK) du récepteur EGF
 Non générique – ASTRA ZENECA

Liste 1 - **PH** **PI SPE** **SUR**

Spécialiste en cancérologie & hématologie
 Renouvelable 1 an
 1 dosage : 250 mg

Indications : CBNPC EGFR +

Comprimés à avaler ou dissoudre (≈ 30 min) dans un verre d'eau
 Boîte de 30 comp
 Excipient à effet notoire : lactose

Posologie
 250 mg en une prise par jour, à la même heure

Si oubli dans les 12h → prendre prise oubliée, sinon sauter la prise

IH : surveillance hépatique ++, possible ↗ EI

IR : Pas d'adaptation poso sauf IR sévère → CI surveillance créat (> 20 mL/min)

!/ Médicament PHOTOSENSIBILISANT

↗ () IRESSA	Conduite à tenir
	Si possible, changement de FQ
Inhibiteurs CYP 3A4 : ATF azolés, inhibiteurs protéase, érythromycine, clarithromycine	Si possible : changement de molécule par le médecin ou surveillance étroite des EI de l'IRESSA
Inhibiteurs CYP2D6: Fluoxétine, Paroxétine, Quinidine	Surveillance EI de l'IRESSA

IM

↘ () IRESSA	Conduite à tenir
Modificateurs du pH : IPP, anti-H2	A éviter
Inducteurs CYP 3A4 : Rifampicine, phénytoïne, Carbamazépine, millepertuis	A éviter Si nécessaire, ↗ dose IRESSA

L'IRESSA est un inhibiteur faible du CYP2D6, attention avec **métoprolol, flécaïne, rythmol**

!/ Warfarine – Sintrom : IRESSA ↗ INR → Risque hémorragie. **Surveillance INR +++**
 Contraception : Durant tout le traitement
 Allaitement : Contre indiqué

Effets indésirables	Conseils à l'officine
Diarrhées - Nausées - Vomissements	Réhydratation ++, conseils alimentaires. Conseiller SMECTA, IMODIUM, VOGALIB Si vomissement, fièvre, aggravation → Oncologue
Paronychies (= inflammation, infection des tissus mous entourant l'ongle)	Crème adaptée, type Auréocyste, Cicalfate... Si infection déclarée → médecin
Kératoconjonctivite Sécheresse oculaire	Lavage sérum phy + pommade vit A Larmes artificielles Si pas d'amélioration → ophtalmo + prévenir oncologue
Eruptions cutanées ± démangeaisons	Crème hydratante ± corticoïdes Si aggravation → médecin
Stomatites	Bain de bouche avec bicarbonate de Na Si douleurs → médecin (vérifier absence de mycose)
Hépatiques et respiratoires	Contacteur l'oncologue

Annexe 12 : Fiche médicament GIOTRIF*

GIOTRIF®

Présentation & Caractéristiques

DCI : Afatinib
Inhibiteur Tyrosine Kinase (ITK) du récepteur EGF et autres familles ErbB
Non générique – BOEHRINGER

Liste 1 - **PH** **PI SPE** **SUR**

Spécialiste en cancérologie & hématologie
Renouvelable 1 an
4 dosages : 20, 30, 40, 50mg

Indications : CBNPC naïfs de TKI, EGFR +

Comprimés à avaler ou dissoudre (≈ 30 min) dans un verre d'eau
Boîte de 30 comp
Excipient à effet notoire : lactose

Posologie :
prendre à jeun.
40 mg en une prise par jour, à la même heure
1h avant ou 3h après un repas

Si oublié dans les 16h → prendre prise oubliée, sinon sauter la prise

IH : CI chez IH sévère, sinon pas d'adaptation de poso

IR : CI chez IR sévère, sinon pas d'adaptation de poso

/!\ Médicament PHOTOSENSIBILISANT

IM

↗ [GIOTRIF]	Conduite à tenir
Inhibiteurs Glycoprotéine-P : Ciclosporine, Vérapamil,	A distance GIOTRIF d'au moins 6 à 12h

↘ [GIOTRIF]	Conduite à tenir
Aliments riche en graisse	IRESSA à prendre à distance des repas
Inducteurs Glycoprotéine-P: Rifampicine, phénytoïne, Carbamazépine, millepertuis	A éviter Si nécessaire, ↗ dose TARCEVA

Contraception : Durant le traitement, jusqu'à 2 semaines après la fin
Allaitement : Contre indiqué

Effets indésirables

Conseils à l'officine

Diarrhées - Nausées - Vomissements	Réhydratation ++, conseils alimentaires. Conseiller SMECTA, IMODIUM, VOGALIB Si vomissement, fièvre ou aggravation → Oncologue
Asthénie, anorexie	Bonne hygiène de vie, exercices physiques adaptés Alimentation fractionnée, compléments alimentaires
Paronychies (= inflammation, infection des tissus mous entourant l'ongle)	Crème adaptée, type Auréocyde, Cicalfate... Si infection déclarée → médecin
Kératoconjonctivite Sécheresse oculaire	Lavage sérum phy + pommade vit A Larmes artificielles Si pas d'amélioration → ophtalmo + prévenir oncologue
Eruptions cutanées ± démangeaisons	Crème hydratante ± corticoïdes Si aggravation → médecin
Stomatites	Bain de bouche avec bicarbonate de Na Si douleurs → médecin (vérifier absence de mycose)
Hépatiques et respiratoires	Contacteur l'oncologue

Annexe 13 : Fiche médicament XALKORI*

XALKORI®

Présentation & Caractéristiques

DCI : Crizotinib Inhibiteur Tyrosine Kinase (ITK) du récepteur EGF Non générique
 PFIZER

IM

PH PI SPE SUR

Liste 1 -
 Spécialiste en cancérologie & hématologie
 Renouvelable 1 an

2 dosages : 200, 250mg

Indications : CBNPC ALK +

Gélules à avaler ou dissoudre (≈ 30 min) dans un verre d'eau

Boîte de 60 gélules

Posologie

250 mg deux fois par jour par jour, à heures fixes

Si oubli de plus de 6h → sauter la prise

IH : surveillance hépatique ++

et CI si ASAT – ALAT > 2,5N

IR : Pas d'adaptation poso sauf

Si IR sévère → ↗ posologie

/!\ Médicament PHOTSENSIBILISANT

↗ [XALKORI]	Conduite à tenir
Inhibiteurs CYP 3A4 : ATF azolés, inhibiteurs protéase, erythromycine, clarithromycine	Si possible, changement de FQ
XALKORI ↗ espace QT risque torsades de pointes	
Le XALKORI est un inhibiteur modéré du CYP3A4	
Allaitement : Contre indiqué	

↘ [XALKORI]	Conduite à tenir
Inducteurs CYP 3A4 : Rifampicine,	A éviter Si RGO : proposer
mois après la fin	

Le XALKORI est un inhibiteur mo

Effets indésirables	Conseils à l'officine
Diarrhées - Nausées - Vomissements	Réhydratation ++, conseils alimentaires. Conseiller SMECTA, IMODIUM, VOGALIB Si vomissement, fièvre ou aggravation → Oncologue
Paronychies (= inflammation, infection des tissus mous entourant l'ongle)	Crème adaptée, type Auréocycle, Cicalfate... Si infection déclarée → médecin
Oculaires (vision floue, détérioration de la vision, diplopie)	Souvent temporaires au début du traitement, si persistance → ophtalmologue
Eruptions cutanées ± démangeaisons	Crème hydratante ± corticoïdes Si aggravation → médecin
Stomatites	Bain de bouche avec bicarbonate de Na Si douleurs → médecin (vérifier absence de mycose)
Hépatiques, respiratoires, cardiaques	Contacteur oncologue
Neuropathies, étourdissement, dysgueusie...	Contacteur oncologue
Oedèmes	Contacteur médecin traitant (écarter risque de phlébite)

BIBLIOGRAPHIE

1. **Site internet.** <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/1-types-cancer/12-cancer-poumon/35-mortalite-cancer-poumon-france/77-evolution-mortalite-poumon-sexe-1980-tsm.html> consulté le 10/04/2015

2. **Site internet.** <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/35-mortalite-france-cancer-poumon.html> Consulté le 12/04/2015

3. **Site internet.**
http://www.liguecancer01.net/Dossiers/dossier_2013_2_Progres_survie_cancers.htm
Consulté le 02/05/2015

4. **Cours.** Cours de DU Oncologie 2014-2015 Lille du Dr Eric DANSIN

5. Tortora G., Grabowski S., Principes d'anatomie et de physiologie - 3ème édition française, De Boeck, 1211 p. - 2002

6. **Brochure.** Amiante et mésothéliome pleural malin.
Fiche repère « amiante et mésothéliome pleural malin », direction santé publique, département prévention, institut national du cancer. Référence FRAMIMESO12 - 2012

7. **Site internet.** <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-tumeurs-du-poumon/Cancers-non-a-petites-cellules> Consulté le 12/04/2015

8. **Site internet.** <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-tumeurs-du-poumon/Cancers-a-petites-cellules> Consulté le 12/04/2015

9. **Site internet.** http://www.pneumocancero.com/AttitudesPratiques/TNM_2009.html
Consulté le 14/04/2015

10. **Site internet.** <http://www.je-veux-arreter-de-fumer.com/Addiction-composition.htm>
Consulté le 15/04/2015

11. **Site internet.** <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/> Consulté le 15/04/15

12. **Cours.** Cours de Mme A. GARAT 2010/2011 – 3^{ème} année de Pharmacie – Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques – Lille 2

13. BONTE D., CHAMBON C., FURON D., SCHADKOWSKI C., Monoxyde de Carbone : quels effets sur la santé ? 2005

14. **Site internet.** <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/consommation/profils-fumeurs.asp> Consulté le 16/04/2015

15. LUTCHMANSINGH D., PAWAR L., SAVICI D., Legalizing Cannabis: A physician's primer on the pulmonary effects of marijuana. *Curr Respir Care Rep.* 2014; 3(4): 200–5
16. **Brochure.** Risque de cancers et cannabis. Antoine Deutsch, département Prévention, INCa 2009
17. **Site internet.** [http://www.amiante.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-AccesParReference/RubriqueAmiante2/\\$File/fset.html](http://www.amiante.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-AccesParReference/RubriqueAmiante2/$File/fset.html) Consulté le 14/04/2015
18. **Site internet.** <http://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/effets-sante.html> Consulté le 20/04/2015
19. DING N., ZHOU N., ZHOU M., REN G-M., Respiratory cancers and pollution *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(1):31-7.
20. **Site internet.** <http://www.antalvite.fr/pdf/SCORE%20OMS.pdf> Consulté le 22/04/2015
21. **Site internet.** <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Traitements> Consulté le 27/04/2015
22. BIGAY –GAME L. Stratégies de maintenance dans le CBNPC en 2013. Unité d'oncologie thoracique, hôpital Larrey Toulouse
23. **Site internet.** <http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=18397&langue=FR> Consulté le 20/06/2015
24. INCa @Cancers bronchiques non à petites cellules, référentiel national de RCP, 2015
25. **Brochure.** Plan Cancer 2014-2019 – 2014, 150 p.
26. **Site internet.** <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/consommation/marche-tabac.asp> Consulté le 03/05/2015
27. **Site internet.** <http://inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/legislation.asp> Consulté le 05/05/2015
28. Assemblée nationale article L 3511-6-1, 2015
29. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Le tabac en France : un bilan des années 2004-2014 - 2014
30. Trente ans de communication contre le tabac : les campagnes CFES-INPES de 1976 à 2011
31. **Site internet.** <http://www.who.int/campaigns/no-tobacco-day/2015/event/fr/> Consulté le 05/05/2015

32. **Site internet.** <https://www.tabac-info-service.fr/> Consulté le 03/05/2015
33. Melberg H.O., Lund K., Do smoke-free laws affect revenues in pubs and restaurants? Norway case Eur J Health Econ. 2012; 13(1): 93–9.
34. **Cours.** Pr Dine 2011/2012- Cours de pharmacologie de 4^{ème} année de Pharmacie - Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques - Lille 2
35. **Site internet.** <http://www.crat.fr> Consulté le 14/05/2015
36. Lemoine V., Bessarion C., Inpes 2014 « Premiers résultats tabac et e-cigarette, caractéristiques et évolutions récentes »
37. **Site internet.** www.ameli.fr Consulté le 18/05/2015
38. **Brochure.** Présentation du dossier de tabacologie de l'INPES 2007 - 10 p.
39. **Site internet.** <http://www.tabac-info-service.fr/L-annuaire-des-consultations-de-tabacologie> Consulté le 18/05/2015
40. **Site internet.** <http://www.tabacstop.be/fumeurs/comment-arrêter/méthodes-alternatives> Consulté le 19/05/2015
41. **Site internet.** <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes> Consulté le 22/05/2015
42. **INCa** Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie – actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques, collection Référentiels et Recommandations, 2011. 55 p.
43. **Site internet.** <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees/Mutations-du-gene-EGFR-dans-les-cancers-du-poumon-non-a-petites-cellules> Consulté le 22/04/2015
44. Bethune G., Bethune D., Ridgway N., and Xu Z., The epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update J Thorac Dis. 2010; 2(1): 48–51.
45. LIEVRE A., LAURENT-PUIG P., La voie de signalisation RAS/MAPK Cancéro dig. 2010 Vol. 2 N° 1 - 38-42

46. 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 – Vol 1 - 2012

47. Melosky B., Review of EGFR TKIs in metastatic NSCLC, including ongoing trials Front Oncol. 2014; 4: 244.

48. **Annexe RCP Tarceva***.

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf Consulté le 12/06/2015

49. **Site internet.** <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=94245> Fiche Vidal IRESSA* Consulté le 24/05/2015

50. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations. Transl Lung Cancer Res. 2015; 4(1):67-81

51. **Annexe RCP Giotrif***. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130925126644/anx_126644_fr.pdf Consulté le 14/06/2015

52. **Site internet.** http://www.pfizer.com/files/news/asco/dacomitinib_fact_sheet.pdf Consulté le 07/06/2015

53. **Site internet.** <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20150417--astrazeneca-announces-update-azd9291> AstraZeneca announces updated progression free survival data for investigational non-small cell lung cancer medicine AZD9291. Avril 2015 Consulté le 07/06/2015

54. **Site internet.** <http://clovisoncology.com/products-companion-diagnostics/rociletinib/> Consulté le 14/06/2015

55. **Annexe RCP XALKORI*** http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_fr.pdf Consulté le 14/06/2015

56. Chaitanya I., Milaim M., Akintunde A., Furqan M., Mittal V., Cang S., and Delong L., Novel ALK inhibitors in clinical use and development. jhoonline 2015, 8:17

57. **Annexe RCP ZYKADIA***

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf Consulté le 17/06/2015

58. **Site internet.** <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20131022--az-initiates-phase-iii-clinical-programme-selumetinib> Consulté le 08/06/2015

59. **Site internet.** http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1734882/fr/therapies-ciblees-et-tests-compagnons-methodes-d-evaluation Consulté le 07/06/2015

60. Baudrant-Boga M., Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2. Thèse pour le diplôme de doctorat en Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement - Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009.

61. Bourmaud A., La non-adhésion aux traitements oraux dans les situations adjuvantes et métastatiques des cancers. Thèse pour le diplôme de doctorat en épidémiologie, Santé publique, Recherche sur les services de santé - Université Claude Bernard - Lyon I, 2014.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

Nom : MBEKHTA

Prénom : Marie-yasmine

Titre de la thèse : CANCER DU POUMON : CONSEILS A L'OFFICINE

Mots-clés : Cancer du poumon, prévention, arrêt du tabac, thérapies ciblées, officine

Résumé :

Le cancer du poumon est devenu depuis plusieurs années un problème de santé publique important, en effet il y a une constante augmentation du nombre de cas et du nombre de décès, en France et dans le monde, surtout chez les femmes.

Dans ce cancer, le facteur de risque le plus important, le tabac, est évitable. Il y a donc un véritable enjeu dans la lutte contre le tabac.

Cette lutte s'effectue aussi bien au niveau national qu'au niveau local, en officine.

Le pharmacien d'officine est également en train de devenir un acteur primordial dans le traitement du cancer, car de plus en plus de médicaments sont disponibles en ville.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

Professeur de pharmacologie et de pharmacie clinique université Lille II

Assesseur : Madame le Docteur Anne GARAT

Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Membres extérieurs : Monsieur ALAPINI

Président du Conseil de l'Ordre Régional des Pharmaciens du Nord pas de calais,

Titulaire de la pharmacie du Palais à Dunkerque

Monsieur Arnaud BARON

Titulaire de la pharmacie Carnot à Wattrelos