

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 15 décembre 2022  
Par Mr SAMIEZ Maxime**

---

**L'éducation thérapeutique des patients atteints de cancers pulmonaires : une  
nouvelle mission du pharmacien d'officine.**

---

**Membres du jury :**

**Président & Directrice de thèse :** LEHMANN Hélène, Maître de Conférences des Universités (MCU). Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Assesseur :** FRIMAT Bruno, Maître de Conférences Associés. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** TIMINERI Adeline, Pharmacien adjointe à Beaurains.

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

# Remerciements

## **Me le docteur Hélène Lehmann**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Vos conseils et votre professionnalisme ont été déterminants dans la réalisation de cet exercice. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré durant tous ces mois, c'était un véritable plaisir de pouvoir travailler avec vous.

## **Mr le docteur Bruno Frimat**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie également pour vos différents enseignements, toujours très intéressants et pédagogiques.

## **Me le docteur Adeline Timineri**

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, présente depuis mes premiers stages tu es une vraie source d'inspiration. Je souhaite te remercier pour ta patience et pour le temps que tu as consacré à ma formation.

## **A mes parents, à mon grand-père Albert**

Merci pour votre soutien indéfectible, sans vous rien de tout ça n'aurait été possible. Merci pour vos sacrifices, pour votre amour et votre patience.

Ce fut un long et périlleux chemin mais nous y sommes arrivés, ensemble. Votre soutien était sans faille et je vous en remercie.

Papy, merci pour ces années formatrices à tes côtés, elles m'accompagneront durant toute ma vie.

## **A Rachel**

Il est difficile de trouver des mots assez forts pour te remercier. Toi qui partages ma vie depuis des années, tu as su trouver les mots pour m'accompagner dans ce long chemin. Merci pour ton soutien, ton amour et ta joie de vivre, ils ont été essentiels dans mon épanouissement. Tu as été une source de motivation déterminante dans la réalisation de ce travail. Merci pour tous ces beaux moments passés et à venir, je suis fier de nous.

## **A Jean-Michel**

Un super pharmacien qui a été un d'un soutien infaillible pendant toutes ces années. A la fois acolyte de cours, de BU et de soirées tu as été un vrai bol d'air frais. Ces années à tes cotés sont passées à une vitesse folle. Merci pour tous ces moments de joie, de rire et de passion. Tu resteras la plus belle rencontre de toutes ces années, merci pour tout ce que tu m'apportes.

## **A mes amis**

Merci pour votre soutien, votre bonne humeur et pour tous les beaux moments passés et à venir.

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>Les cancers pulmonaires.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Cancers et cancérogénèse.....</b>	<b>20</b>
2.1.1	Définition.....	20
2.1.2	Cycle cellulaire classique.....	20
2.1.3	Cancérogénèse.....	21
<b>2.2</b>	<b>Les types de cancers pulmonaires.....</b>	<b>21</b>
2.2.1	Les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC).....	21
2.2.2	Les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC).....	21
2.2.2.1	Adénocarcinome.....	21
2.2.2.2	Carcinome épidermoïde.....	21
2.2.2.3	Carcinome à grandes cellules.....	22
2.2.3	Mutations moléculaires fréquentes.....	22
2.2.3.1	Mutations du gène de l'EGFR.....	22
2.2.3.2	Réarrangement du gène ALK.....	23
2.2.4	Les différents stades de cancer.....	24
<b>2.3</b>	<b>Les facteurs déclenchants.....</b>	<b>25</b>
2.3.1	Exposition au tabac.....	25
2.3.2	Expositions professionnelles.....	26
2.3.2.1	L'amiante.....	26
2.3.3	Expositions environnementales.....	27
<b>2.4</b>	<b>Les traitements possibles.....</b>	<b>28</b>
2.4.1	La chirurgie.....	28
2.4.2	La chimiothérapie.....	30
2.4.2.1	Les alkylants.....	30
2.4.2.1.1	Les sels de platine.....	30
2.4.2.1.2	Moutardes azotées.....	32
2.4.2.2	Les intercalants de l'ADN.....	34
2.4.2.2.1	Les anthracyclines.....	34
2.4.2.3	Les inhibiteurs de topoisomérases.....	37
2.4.2.3.1	Les inhibiteurs de la topoisomérase I.....	37
2.4.2.3.2	Les inhibiteurs de topoisomérase II.....	38
2.4.2.4	Les antimétabolites.....	38
2.4.2.4.1	Les antagonistes foliques.....	38
2.4.2.4.2	Les antagonistes pyrimidiques.....	40
2.4.2.5	Les antimitotiques.....	41
2.4.2.5.1	Les vinca-alcaloïdes.....	43
2.4.2.5.2	Les taxanes.....	44
2.4.3	La radiothérapie.....	45
2.4.4	L'immunothérapie.....	47
2.4.4.1	L'immunité innée.....	48
2.4.4.2	L'immunité adaptative.....	48
2.4.4.3	Échappement au système immunitaire.....	50
2.4.4.4	Utilisation des inhibiteurs de checkpoints immunologiques.....	51
2.4.5	Les thérapies ciblées.....	52
2.4.5.1	Les molécules anti-EGFR.....	52
2.4.5.1.1	Anti-EGFR de première génération : l'erlotinib et géfitinib.....	53
2.4.5.1.2	Inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération : l'afatinib.....	54
2.4.5.2	Les molécules anti-ALK.....	55
2.4.5.3	Les anticorps monoclonaux.....	56

<b>3</b>	<b><i>L'éducation thérapeutique des patients (ETP)</i></b> .....	<b>60</b>
<b>3.1</b>	<b>Définition de l'ETP</b> .....	<b>60</b>
<b>3.2</b>	<b>Réglementation de cette pratique</b> .....	<b>60</b>
3.2.1	Avant la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 .....	60
3.2.2	Après la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 .....	62
3.2.3	La convention du 4 avril 2012.....	63
<b>3.3</b>	<b>Les intervenants au sein d'un programme d'ETP</b> .....	<b>65</b>
<b>3.4</b>	<b>Les enjeux de l'ETP</b> .....	<b>66</b>
3.4.1	Les enjeux pour la société .....	66
3.4.2	Les enjeux pour le patient .....	66
3.4.3	Les enjeux pour le pharmacien et le médecin.....	67
<b>3.5</b>	<b>Le déroulement d'un programme d'ETP</b> .....	<b>68</b>
3.5.1	Organisation des séances .....	68
3.5.2	Le diagnostic éducatif.....	68
3.5.2.1	Dimension biologique = Qu'est-ce qu'il a ?.....	69
3.5.2.2	Dimension psychoaffective = Qu'est-ce qu'il fait ?.....	69
3.5.2.3	Dimension psychologique, identitaire = Qui est-il ? .....	69
3.5.2.4	Dimension cognitive = Qu'est-ce qu'il sait ? .....	69
3.5.2.5	Dimension socio-économique = Quel est son projet ? .....	70
3.5.3	L'élaboration d'un contrat éducatif.....	70
3.5.4	Réalisation des séances d'éducation.....	71
3.5.5	Évaluation de fin de programme .....	72
<b>3.6</b>	<b>Les entretiens pharmaceutiques en oncologie</b> .....	<b>72</b>
3.6.1	Définition.....	72
3.6.2	Mise en place des entretiens pharmaceutiques.....	73
3.6.2.1	Intégration et information du patient.....	73
3.6.2.2	L'entretien initial.....	74
3.6.2.3	L'entretien sur la gestion des effets indésirables et de la vie quotidienne.....	75
3.6.2.4	L'entretien sur l'observance du patient.....	75
3.6.2.5	Les entretiens annuels .....	76
3.6.3	La rémunération des entretiens pharmaceutiques .....	77
<b>3.7</b>	<b>Le rôle primordial de la communication</b> .....	<b>78</b>
3.7.1	Les outils d'une bonne communication.....	78
3.7.1.1	L'écoute active .....	78
3.7.1.2	Les questions.....	79
3.7.1.3	Les silences.....	79
3.7.2	Comprendre les besoins des patients.....	79
3.7.3	Comprendre les différents profils de patient .....	81
<b>4</b>	<b><i>Étude de terrain</i></b> .....	<b>84</b>
<b>4.1</b>	<b>Objectif de l'étude</b> .....	<b>84</b>
<b>4.2</b>	<b>Déroulé de l'étude</b> .....	<b>84</b>
<b>4.3</b>	<b>Analyse des résultats</b> .....	<b>85</b>
4.3.1	Type d'officine .....	85
4.3.2	Implication dans la mise en place des entretiens.....	86
4.3.3	Évaluation des connaissances en oncologie et sur les entretiens pharmaceutiques .....	87
4.3.4	Les raisons limitant la démocratisation des entretiens .....	89
4.3.5	Bénéfices pour le pharmacien et le patient.....	90
4.3.6	Avis des pharmaciens .....	92

4.4	Conclusion de l'étude .....	92
5	<i>Conclusion</i> .....	94
6	<i>Bibliographie</i> .....	96

# Liste des figures

- Figure 1** : Cycle cellulaire
- Figure 2** : Schéma simplifié de la voie de transduction du signal via l'EGF
- Figure 3** : Translocation EML4-ALK
- Figure 4** : 8ème classification TNM du cancer du poumon
- Figure 5** : Risque relatif d'apparition de cancer pulmonaire en fonction du type d'exposition
- Figure 6** : Pictogramme SHG08 « danger pour la santé »
- Figure 7** : Cancérogénèse potentielle des polluants
- Figure 8** : Différence entre pneumoectomie et lobectomie
- Figure 9** : Mécanisme d'action du cisplatine
- Figure 10** : Différence moléculaire entre le cisplatine et le carboplatine
- Figure 11** : Différence moléculaire entre le gaz moutarde et le cyclophosphamide.
- Figure 12** : Structure chimique des différentes anthracyclines
- Figure 13** : Dommages engendrés par les anthracyclines sur l'ADN
- Figure 14** : Différence ente topoisomérases de type I et II
- Figure 15** : Analogie entre l'acide folique et le pemetrexed
- Figure 16** : Mécanisme d'action de GARFT
- Figure 17** : Mécanisme d'action des TS et DHFR
- Figure 18** : Le double mécanisme d'action du gemcitabine
- Figure 19** : Les différentes phases du cycle cellulaire
- Figure 20** : Les étapes du cycle cellulaire
- Figure 21** : Formation des microtubules
- Figure 22** : Les taxanes de première génération
- Figure 23** : CyberKnife au sein du COL
- Figure 24** : Concept d'immunoediting
- Figure 25** : Activation du Lymphocyte T par une CPA
- Figure 26** : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire
- Figure 27** : Mécanismes d'échappement au système immunitaire
- Figure 28** : Différence moléculaire entre Erlotinib, Géfitinib et Afatinib
- Figure 29** : Mécanisme d'action de l'erlotinib et du géfitinib
- Figure 30** : Molécule de crizotinib
- Figure 31** : Facteurs influençant l'angiogénèse
- Figure 32** : Angiogénèse induite par le VEGF
- Figure 33** : Déroulement d'un programme d'ETP
- Figure 34** : Synthèse de la réalisation des EP
- Figure 35** : Rémunération des entretiens pharmaceutiques
- Figure 36** : La pyramide de Maslow
- Figure 37** : Type d'officine
- Figure 38** : Pharmacie inscrite dans une organisation
- Figure 39** : Pourcentage des entretiens traitant des anticancéreux oraux
- Figure 40** : Pourcentage de pharmacies réalisant les entretiens d'oncologie
- Figure 41** : Analyse des connaissances sur les anticancéreux per-os
- Figure 42** : Évaluation du niveau de formation aux entretiens pharmaceutiques
- Figure 43** : Difficultés rencontrés lors de la mise en place des EP
- Figure 44** : Bénéfices des EP pour le pharmacien
- Figure 45** : Bénéfices des EP pour le patient

# Liste d'abréviation

**ACO** : Anticancéreux Oraux  
**ADN** : Acide Desoxyribonucléique  
**ADP** : Adénosine Diphosphate  
**ALD** : Affection de Longue Durée  
**ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase  
**AMP** : Adénosine Monophosphate  
**ARN** : Acide Ribonucléique  
**ARS** : Agence Régionale de Santé  
**ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical  
**ATP** : Adénosine Triphosphate  
**AVK** : Antivitamine K  
**BPM** : Bilan Partagé de Médication  
**CAP** : Cyclophosphamide Adriblastine Cisplatine  
**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer  
**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
**CMR** : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique  
**COL** : Centre Oscar Lambret  
**CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène  
**CPNPC** : Cancer Pulmonaire Non à Petites Cellules  
**CPPC** : Cancer Pulmonaire à Petites Cellules  
**CTLA-4** : Cytotoxique-T-Lymphocyte- Antigen 4 protein  
**CTVA** : Chirurgie Thoracique Vidéo-Assistée  
**dCTP** : désoxycytidine triphosphate  
**dFdC** : difluoro désoxycytidine  
**dFdCDP** : difluoro désoxycytidine diphosphate  
**dFdCTP** : difluoro désoxycytidine triphosphate  
**DHFR** : Dihydrofolate Réductase  
**DMP** : Dossier Médical Partagé  
**DP** : Dossier Pharmaceutique  
**dTMP** : Désoxythymidine Monophosphate  
**dUMP** : Déoxyuridine Monophosphate  
**EGF** : Epidermal Growth Factor  
**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor  
**ELM4** : Echinoderm Microtubule associated protein Like 4  
**EP** : Entretien Pharmaceutique  
**ETP** : Éducation Thérapeutique du Patient  
**EURTAC** : European Randomised trial of Tarceva versus Chemotherapy  
**FDA** : Food Drug Administration  
**FISH** : Fluorescence In Situ Hybridization  
**FSPF** : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France  
**GARFT** : Glycinamide Ribonucléotide Formyltransférase

**GMP** : Guanosine Monophosphate  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HIF** : hypoxia Inductible Factor  
**HPST** : Hôpital Patient Santé Territoire  
**INCA** : Institut National du Cancer  
**INPES** : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé  
**ITK** : Inhibiteur Tyrosine Kinase  
**LcT** : Lymphocyte T  
**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinase  
**MMR** : Mismatch Repair  
**NER** : Nucleotide Excision Repair  
**NK** : Natural Killer  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PAMP** : Pathogen Associated Molecular Pattern  
**PCR** : Polymerase Chain Reaction  
**PD** : Programmed cell Death  
**PM** : Particulate Matter  
**PRR** : Pattern Recognition Receptor  
**RATS** : Robotic-Assisted Thoracoscopic Surgery  
**RCMI** : Radiothérapie Conventionnelle par Modulation de l'Intensité  
**RR** : Risque Relatif  
**SFSP** : Société Française de Santé Publique  
**STAT** : Signal Transducers and Activators of Transcription  
**TAC** : Code Traceur Accompagnement  
**TCR** : T Cell Receptor  
**TEP** : Tomographie par Emission de Positons  
**TNM** : Tumeur Node Metastase  
**TROD** : Test Rapide d'Orientation Diagnostique  
**TS** : Thymidylate Synthase  
**TTP** : Thymidine Triphosphate  
**UNCAM** : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie  
**UNPF** : Union Nationale des Pharmacies de France  
**USPO** : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine  
**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

# 1 Introduction

---

Depuis près de 50 ans, l'espérance de vie de la population française ne fait qu'augmenter. Ce vieillissement global apporte avec lui son lot de maladies chroniques. Les cancers font partie de ces pathologies qui marquent nos générations, de part leurs complexités et leurs mystères. On rapporte près de 400 000 nouveaux cas de cancers par an ; ce nombre ayant fortement augmenté ces dernières années. On recense aujourd'hui près de 3,8 millions de personnes qui vivent avec un cancer (1). En France, malgré les nombreux progrès thérapeutiques, le cancer reste la première cause de mortalité prématurée avec quelque 150 000 décès par an (2). Parmi toutes les localisations possibles, le cancer pulmonaire reste un des plus fréquents et un des plus létaux (33 000 décès en 2018) ; c'est pourquoi une attention particulière doit lui être portée.

Le cancer pulmonaire est passé d'une maladie rare à un problème de santé publique qui a attiré l'attention du monde entier. Pour contrer ce fléau, de nombreuses études ont vu le jour permettant ainsi d'améliorer les différentes méthodes de prévention et de traitement. Que ce soit à travers la chirurgie, la radiothérapie ou encore les traitements systémiques, tout est mis en place pour limiter l'impact de cette pathologie. Parmi les traitements, de nouveaux procédés ont vu le jour comme les thérapies ciblées ou encore l'immunothérapie. Ces procédés représentent un véritable espoir pour tous les patients malades.

L'expansion des connaissances sur le sujet a mis en évidence la nécessité pour les patients d'avoir un rôle central dans leur prise en charge. La loi HPST du *21 Juillet 2009* a justement permis cela grâce à l'encadrement officiel de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Selon l'article L.1161-1 l'ETP s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour but de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie (3). L'ETP est un accompagnement du patient réalisé par plusieurs professionnels de santé qui travaillent ensemble afin d'apporter au patient le plus de compétences possibles. Dans cet accompagnement pluridisciplinaire, le pharmacien joue un rôle prépondérant. Ses connaissances approfondies dans les différents traitements lui permettent en effet de guider le patient vers une prise en charge optimale.

Dans une première partie nous aborderons brièvement la notion de cancer et de cancérogénèse, nous rappellerons également les différents facteurs qui peuvent induire ces cancers pulmonaires. Nous évoquerons notamment les différentes techniques qui permettent de traiter ces pathologies, que ce soit à travers la chirurgie, la radiothérapie ou les traitements systémiques. Nous apporterons une attention particulière aux différents traitements possibles que ce soit à travers les thérapies ciblées ou encore les immunothérapies. Nous reviendrons sur leurs indications, ainsi que sur les effets indésirables qu'ils peuvent induire.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à la place de l'ETP dans l'accompagnement du patient. Pour cela nous rappellerons son principe ainsi que la manière dont la loi encadre cette pratique. Nous expliquerons en quoi consiste cette pratique, comment elle est organisée et quels en sont les objectifs. Enfin nous apporterons des précisions sur le rôle du pharmacien dans cette prise en charge personnalisée du patient, notamment à travers les nouvelles missions qui lui sont confiées. En effet, depuis l'avenant 21 à la convention nationale pharmaceutique, le pharmacien d'officine a la possibilité de mettre en place des entretiens pharmaceutique afin

d'éduquer son patient sur différentes notions. Nous détaillerons ainsi son rôle dans la mise en place de ces entretiens, nous analyserons les bénéfices d'une telle pratique ainsi que les différents obstacles auxquels se trouve confronté le pharmacien.

Enfin dans une dernière partie, nous illustrerons cette recherche jusqu'alors théorique par une analyse concrète via une enquête. Cette analyse permettra de faire un état des lieux précis sur la mise en place des entretiens pharmaceutiques au sein des officines. Elle permettra de recueillir l'avis des professionnels afin d'analyser les avantages et inconvénients de cette pratique. Cette partie permet de comparer ainsi l'aspect législatif et réglementaire avec la situation actuelle sur le territoire.

## 2 Les cancers pulmonaires

### 2.1 Cancers et cancérogénèse

#### 2.1.1 Définition

Un cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse que l'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors vers les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur : une métastase. (4)

Une cellule cancéreuse est donc une cellule anormale qui a subi des anomalies au fil du temps. Cette cellule a échappé aux mécanismes de contrôles du cycle cellulaire et s'est accumulée.

#### 2.1.2 Cycle cellulaire classique

Afin de mieux comprendre comment une cellule devient cancéreuse, il est important de rappeler comment fonctionne le cycle cellulaire classique.

Nous sommes composés d'environ 100 000 milliards de cellules, et c'est dans le noyau de ces cellules que notre patrimoine génétique est conservé. En effet, chaque noyau est composé de 23 paires de chromosomes constitués d'ADN. L'ADN représente notre patrimoine génétique et renferme des informations permettant aux cellules, et donc au corps entier, de fonctionner.

La vie des cellules est rythmée par deux phénomènes : le cycle cellulaire qui permet une fabrication de cellules filles par division à partir d'une cellule mère et l'apoptose qui correspond à leur mort. Il y a donc un équilibre entre la création et la destruction de cellules dans notre corps.

Ainsi le cycle cellulaire est composé de cinq phases :

- Une phase G<sub>0</sub> de repos
- Une phase G<sub>1</sub> de croissance
- Une phase S de croissance et répllication de l'ADN
- Une phase G<sub>2</sub> de croissance
- Une phase M qui correspond à la division de la cellule en deux : c'est la mitose.

Afin de passer d'une phase à l'autre du cycle, des points de contrôles sont présents. Ils permettent de vérifier que le cycle cellulaire se déroule bien et que l'ADN n'est pas endommagé. En cas de dysfonctionnement ou de mutation, la cellule pourra alors corriger l'erreur ou déclencher son apoptose, c'est-à-dire sa destruction.

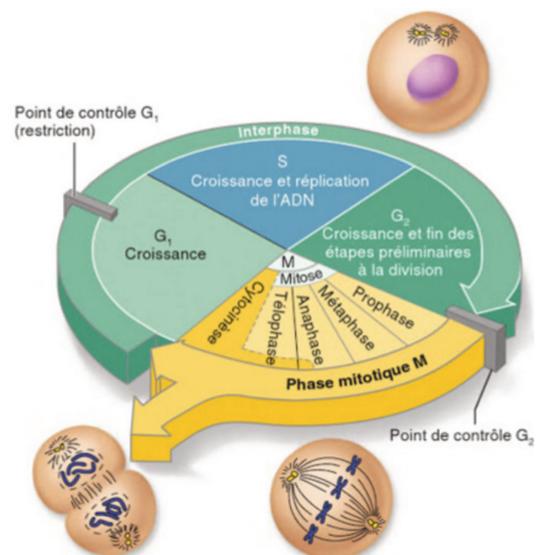


Figure 1 : Cycle cellulaire

Toutes ces mesures ont pour effet d'éviter l'accumulation d'erreurs, de mutations qui pourraient engendrer des cellules cancéreuses. (5)

### **2.1.3 Cancérogénèse**

Dans certains cas, les points de contrôles observés précédemment fonctionnent mal. Les anomalies ne sont pas réparées et la cellule peut les accumuler. Les anomalies que l'on peut rencontrer sont des erreurs lors de la réplication ou reproduction de l'ADN.

Les mutations que l'on voit apparaître sur l'ADN peuvent être soit liées au hasard ou alors être liées à des facteurs de risques. On peut voir apparaître des mutations qui sont silencieuses. Il s'agit de mutations ponctuelles et légères qui entraînent des polymorphismes sans conséquence.

D'autres mutations peuvent être plus complexes et entraîner des effets néfastes. Les mutations peuvent parfois être plus importantes et induire des délétions ou des translocations de parties de chromosomes.

Ces cellules anormales vont rester au niveau de leur tissu de naissance. C'est ce que l'on appelle une tumeur bénigne mais il est possible que la situation évolue et que ces cellules produisent de nouveaux vaisseaux, on parle de néo angiogenèse. Cette néo angiogenèse permet aux cellules de s'alimenter et donc de se multiplier. Certaines cellules acquièrent aussi des capacités de mobilité et vont ainsi s'infiltrer dans d'autres tissus avoisinants.

## **2.2 Les types de cancers pulmonaires**

Il existe deux grands types de cancers pulmonaires : on parle de cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) ou de cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC). Comme leur nom respectif l'indiquent, on différencie ces deux types de pathologies en fonction de la morphologie et de la taille des cellules cancérogènes observées.

### **2.2.1 Les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC)**

Les CPPC ont une incidence plus basse que les CPNPC. En revanche, ils sont plus agressifs. Ils sont souvent localisés au centre du poumon, dans une bronche principale et sont caractérisés par des cellules de petites tailles. Ce sont des cancers d'assez mauvais pronostic, la plupart du temps, ils sont découverts alors que des métastases sont déjà présentes.

### **2.2.2 Les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC)**

Ils représentent la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques, avec 80 à 90% des cancers pulmonaires. (6) Il existe trois grands types de CPNPC.

#### *2.2.2.1 Adénocarcinome*

L'adénocarcinome est le type le plus fréquent de CPNPC. Les tumeurs débutent dans les cellules qui produisent du mucus et qui tapissent les voies respiratoires. Ce type de tumeur est le plus souvent observé sur les bords externes des poumons.

#### *2.2.2.2 Carcinome épidermoïde*

Ce cancer prend naissance dans les cellules plates qui tapissent les voies respiratoires, c'est-à-dire les bronches.

### 2.2.2.3 Carcinome à grandes cellules

C'est un cancer assez rare qui se caractérise par des cellules cancéreuses de grandes tailles.

## 2.2.3 Mutations moléculaires fréquentes

Le typage moléculaire a été une révolution majeure ces dernières années. L'analyse des différentes mutations observable chez les patients malades a permis de mettre en évidence des modifications inductrices de cancers. Les différentes méthodes d'analyse des biomarqueurs comme la FISH (*fluorescence in situ hybridization*), l'immunohistochimie et les tests de biologie moléculaire comme la PCR (*polymerase chain reaction*) ont permis de réaliser de véritables cartographies moléculaires des cancers pulmonaires. Cette découverte ouvre de nouvelles possibilités thérapeutiques avec des traitements plus ciblés.

Ainsi les mutations les plus courantes dans les CPNPC ont pu être mises en évidence ; parmi celles-ci, nous nous attarderons plus particulièrement sur les mutations du gène de l'EGFR et les mutations du gène ALK.

### 2.2.3.1 Mutations du gène de l'EGFR

Le récepteur à l'EGF muté est la première cible moléculaire identifiée dans le cancer du poumon. Cette mutation est présente chez 15 à 50% des patients. (7) C'est en 2004 que ces mutations ont été mises en évidence (8)(9). Depuis, de nombreuses autres mutations ont été détectées.

Le récepteur à l'EGF est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui appartient à la famille HER. Ce récepteur est constitué de trois parties. Une première partie extracellulaire qui permet la fixation d'un ligand, une partie transmembranaire et une partie intracellulaire. L'activation de ce récepteur entraîne une homo- ou hétérodimérisation qui conduit majoritairement à l'activation de trois voies de transduction du signal : la voie PI3K/AKT, la voie RAS/MAPK et la voie STAT.

L'activation de ces trois voies favorise la survie et la prolifération cellulaire.

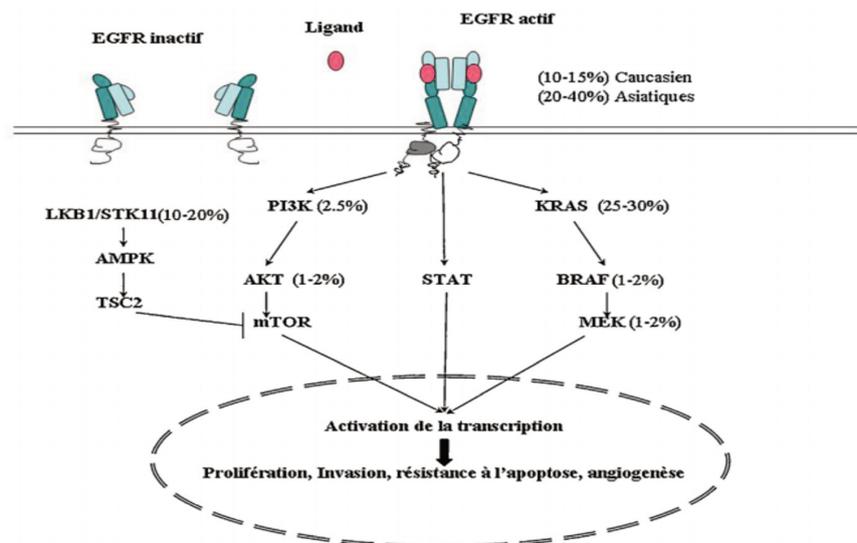


Figure 2 : Schéma simplifié de la voie de transduction du signal via l'EGF

Le récepteur EGFR est exprimé à la surface des cellules épithéliales bronchiques, la mutation n'apparaît que dans la partie tyrosine kinase, cette partie est codée par les exons 18 à 21.

Une surexpression des gènes de l'EGFR est observée dans 40 à 80% des CPNPC (10). Ainsi, on en déduit que les mutations activatrices de l'EGFR induisent ces cancers. L'analyse de ces mutations permet de mettre en évidence un sous-groupe particulier de patients. En effet on les retrouve préférentiellement chez les femmes, les non-fumeurs et les patients d'origine asiatique. Cette mutation est également le plus souvent rencontrée chez les patients ayant un adénocarcinome. Les deux mutations les plus fréquentes apparaissent dans l'exon 19 ainsi que dans l'exon 21, elles représentent à elles seules près de 85% des mutations recensées. (11) Ces modifications, comme indiqué précédemment, vont stimuler des voies intracellulaires et induire de ce fait, une prolifération et une résistance cellulaire.

Face à ces découvertes, de nouvelles molécules de thérapies ciblées ont vu le jour. Ces traitements sont des inhibiteurs de tyrosine kinase. Ils vont avoir pour but de favoriser l'apoptose des cellules cancéreuses en inhibant l'action du récepteur.

### 2.2.3.2 Réarrangement du gène ALK

La protéine ALK est également un récepteur à activité tyrosine kinase. Le gène de cette protéine peut dans certains cas subir une translocation avec un gène nommé EML4. On a donc une translocation EML4-ALK qui intervient chez 3 à 7% des CPNPC et touche une population plus jeune et de non-fumeurs. (12)

Ce réarrangement va induire une activation continue du domaine tyrosine kinase du récepteur, qui activera à son tour trois voies de signalisation intracellulaire (PI3K/AKT, RAS/MAPK, STAT) permettant une prolifération cellulaire et une résistance à l'apoptose. On obtient donc à terme des cellules cancéreuses.

Les gènes ALK et EML4 sont tous les deux situés sur le chromosome 2. Leur réarrangement se traduit par un transcrite de fusion qui contient l'exon 20 de l'ALK et l'exon 13 de l'EML4.

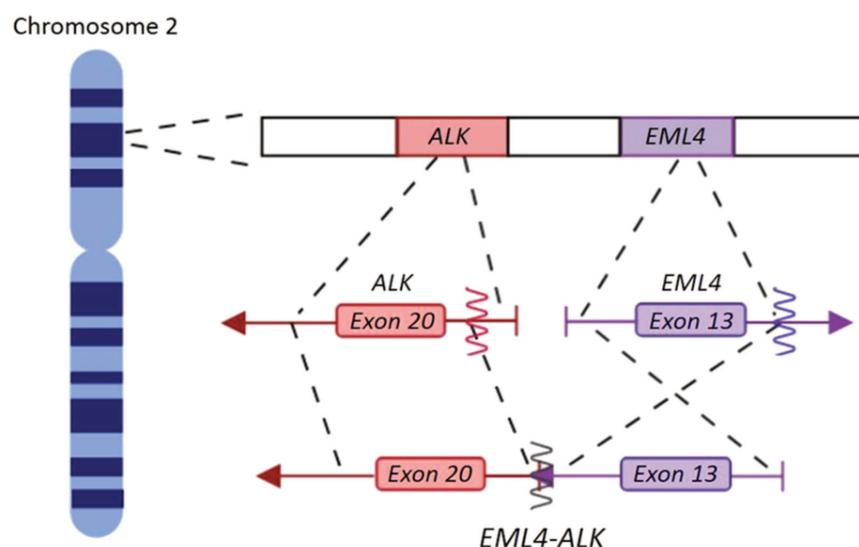


Figure 3 : Translocation EML4-ALK

### 2.2.4 Les différents stades de cancer

La classification des cancers est importante afin d'adopter une prise en charge adaptée et personnalisée pour chaque patient. Ce classement permet ainsi de déceler les cancers plus précoces ou au contraire plus évolués. Pour réaliser cela, on utilise la classification TNM. Chaque lettre correspond à un critère de classification à prendre en compte : T pour taille de la tumeur, N pour l'atteinte ganglionnaire et M pour l'atteinte métastatique.

En prenant ces trois critères en compte, il est possible de ranger ces pathologies dans quatre classes distinctes allant de I à IV. Chaque critère possède une numérotation croissante en fonction de la gravité de l'atteinte. Cette classification est proposée en annexe 1. Par exemple, T0 correspond à une absence de tumeur et T4 à une tumeur de plus de 7cm (13). M0 équivaut à une absence de métastase alors que M1 correspond à une présence de métastase. Avec ces différents critères, il est possible de réaliser un tableau croisé donnant le stade cancérigène en fonction des critères TNM. (14)

Ainsi, on considèrera que l'atteinte est de meilleur pronostic pour un patient IA, alors qu'un patient IV-A possèdera un cancer plus avancé avec des métastases.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 4 : 8ème classification TNM du cancer du poumon

## 2.3 Les facteurs déclenchants

L'apparition d'un cancer résulte d'un mélange complexe entre facteurs intrinsèques et extrinsèques. Il est primordial de prêter attention aux causes externes qui représentent en effet une source non négligeable d'améliorations dans la lutte contre le cancer.

### 2.3.1 Exposition au tabac

Depuis les années 1950 le lien de causalité entre la consommation de tabac et l'apparition de cancers pulmonaires est clairement établi. Le tabagisme est considéré comme un cancérigène avéré pour l'homme et appartient au groupe 1 du CIRC. Le CIRC est une agence de recherche sur le cancer qui réalise des recherches sur les facteurs cancérigènes. Elle a réalisé une classification des substances allant du groupe 1 à 4. Le groupe 1 représente les cancérigènes avérés alors que le groupe 4 représente des substances qui ne sont probablement pas cancérigènes pour l'homme. La fumée de tabac va induire des lésions de l'épithélium bronchique et induire à terme une inflammation chronique. Les substances qu'elle contient vont aussi inactiver plusieurs mécanismes anti-inflammatoires, antioxydants et anti-protéolytiques. D'un point de vue histologique, on remarque une prédominance plus marquée pour l'adénocarcinome aux dépens des cancers épidermoïdes depuis quelques années.

Les fumeurs considérés comme actifs présentent onze fois plus de risques de développer un cancer bronchique. (15) Contrairement à certains toxiques, il n'y a pas de seuil minimal induisant un risque accru d'apparition de cancer. Une consommation basse entraîne des risques équivalents à une consommation plus soutenue. C'est la durée de consommation qui va surtout influencer. Ainsi, commencer à fumer jeune entraîne un risque carcinogène supérieur.

Selon Jayes et al.(15) le tabagisme passif est également à la source de nombreux désagréments puisque le risque de développer un cancer pulmonaire est 41% (RR= 1,41 ) supérieur à un non-fumeur non exposé.

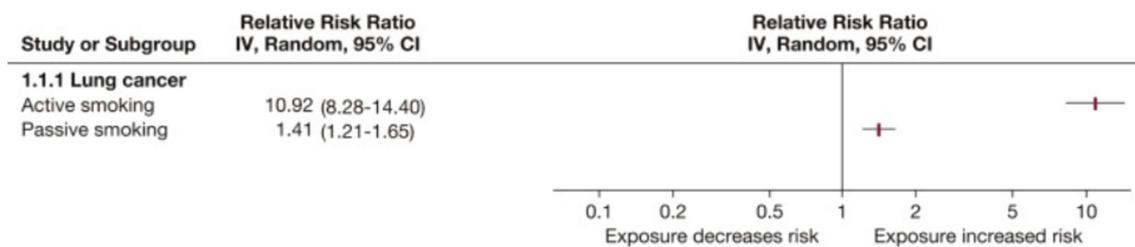


Figure 5 : Risque relatif d'apparition de cancer pulmonaire en fonction du type d'exposition

La composition de la fumée de cigarette est extrêmement complexe avec près de 4000 substances recensées (16). On retrouve notamment de nombreuses particules cancérigènes comme des hydrocarbures aromatiques, du plomb, du polonium ou encore de l'arsenic. On distingue également des agents irritants, des radicaux libres et des métaux. Ainsi, c'est plus de 40 substances carcinogènes qui composent une cigarette. (16)

Le tabagisme étant un enjeu majeur dans la lutte contre les cancers pulmonaires, l'accompagnement des patients dans leur volonté d'arrêter est primordial. L'arrêt de l'exposition à cette substance permet de réduire drastiquement le risque de survenue de cancer. On considère qu'après 10 à 15 ans d'abstinence tabagique l'espérance de vie redevient sensiblement identique à celle d'une personne n'ayant jamais fumé.

### 2.3.2 Expositions professionnelles

Le cancer étant une maladie multifactorielle, il est primordial de s'intéresser aux différentes substances auxquelles nous pouvons être exposés. Les substances et produits dangereux sont largement présents dans le monde du travail. La part de cancer attribuable aux expositions professionnelles est estimée entre 4 à 8,5% (1) et serait même proche des 15% pour le cancer pulmonaire. Le risque est d'autant plus important que les expositions sont fréquentes, longues et fortes.

En France, une seule substance cancérigène est aujourd'hui interdite : l'amiante. Les autres substances considérées comme cancérigènes se voient quant à elle apposer un pictogramme. Il indique que la personne est face à un produit dangereux pour la santé (Figure 6). Ce pictogramme regroupe tous les produits dangereux et n'est pas spécifique à un produit cancérigène, mutagène ou reprotoxique (CMR). C'est pour cela qu'une classification a également été mise en place afin d'aider le personnel à les distinguer. Ainsi, un produit estampillé d'un code H350 signifie que ce produit peut provoquer un cancer tandis que le code H351 indique que la substance est susceptible d'induire un cancer.



Figure 6 : Pictogramme SHG08 « danger pour la santé »

Les cancers induits par une exposition professionnelle sont difficiles à recenser. Les maladies se déclarent souvent à distance des expositions, qui sont par ailleurs multiples. Il est donc difficile de définir le lien de causalité entre l'exposition et la pathologie. Il est également compliqué de quantifier l'exposition puisque dans sa vie, une personne sera en contact avec de nombreuses substances à des durées variables et selon des doses changeantes. Un travailleur peut notamment être exposé à de l'amiante, de la silice cristalline ou encore de l'arsenic.

#### 2.3.2.1 L'amiante

Afin de préciser notre propos, prenons l'exemple de l'amiante qui fait partie du groupe 1 du CIRC au même titre que le tabac. Le terme amiante désigne une famille de fibres minérales séparée en deux groupes, d'un côté les serpentine et de l'autre les amphiboles. (17)

Grâce à ses nombreuses propriétés physiques et chimiques, l'amiante s'est imposé comme un matériau miracle durant près de 130 ans. C'est notamment grâce à ses capacités d'isolant thermique qu'il a connu un tel succès dans les années 1970 avec une utilisation de près de 150 000 tonnes/an. (17)

Mais à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, les scientifiques se sont rendu compte de l'effet cancérigène induit par l'inhalation de très fines particules d'amiante. Les fibres inhalées engendrent une

modification des gènes régulant l'apoptose, une surexpression des facteurs de croissances tumoraux (VEGF) ainsi qu'une altération de la réponse immunitaire anti-tumorale. Malgré l'avancée des connaissances sur le sujet, il est toujours difficile d'imputer certains cancers à l'amiante, puisqu'il faut en moyenne 20 à 40 ans pour que se déclare le cancer. En plus de cela, une consommation de tabac est souvent concomitante et le lien de cause à effet peut parfois être flou. Face à ces informations, la France a décidé à travers le décret 96-1133 du 24/12/1996 (18) d'interdire la fabrication, l'importation et la commercialisation de tout matériau contenant de l'amiante. Malgré ces mesures il reste encore bon nombre de lieux où l'amiante est présente, notamment sur d'anciens bâtiments. Certaines personnes sont donc toujours en contact avec ces matériaux cancérigènes.

### 2.3.3 Expositions environnementales

Il est primordial de s'intéresser aux expositions environnementales. Elles représentent des expositions à la pollution de l'air extérieur et intérieur mais ne tiennent pas compte des expositions professionnelles.

De manière générale, cela représente l'ensemble des agents cancérigènes auxquels nous sommes exposés dans notre environnement quotidien. Grâce aux nombreuses études sur le sujet, on estime que des centaines de milliers de décès par cancers du poumons sont attribuables à la pollution de l'air extérieur par des particules (PM) (19).

Ces particules proviennent notamment des industries, de la production d'électricité, des transports, des combustions domestiques ou encore à plus petite échelle du tabagisme passif. À l'instar des expositions professionnelles, il est difficile de caractériser le lien de cause à effet de ces polluants car les toxiques sont multiples, inégalement répartis et de toxicité variable.

Les particules présentes dans l'air sont classées en fonction de leurs tailles. Plus une particule est petite, plus elle s'insérera profondément dans l'arbre bronchique. Ainsi dans l'air on peut trouver des particules allant de PM 10 (qui ont une taille inférieure à 10µm) à PM 0,1 (qui ont une taille inférieure à 0,1µm).

Parmi toutes ces particules on retrouve par exemple le dioxyde de soufre qui est issu des combustions ou encore l'arsenic ou le chrome qui proviennent de la combustion du charbon.

La combustion des véhicules diesel induit aussi une production de dioxyde d'azote.

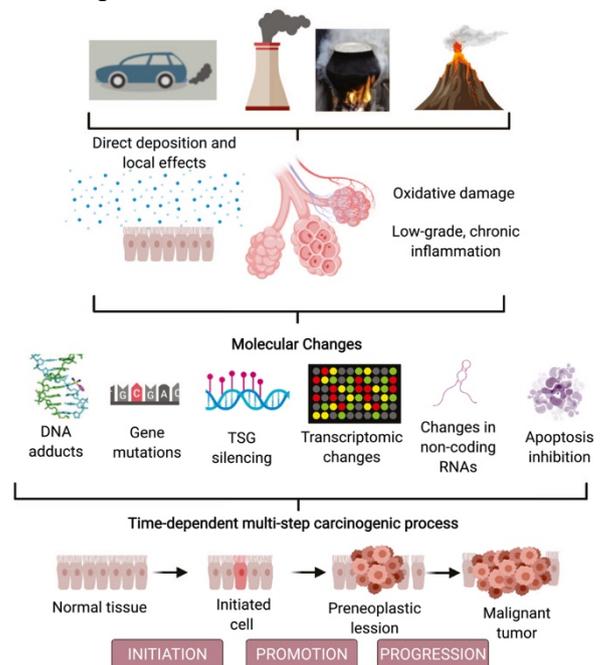


Figure 7 : Cancérogénèse potentielle des polluants

Dans l'air intérieur il est possible de retrouver du radon qui est classé cancérigène avéré depuis 1987. Les PM 2,5 représentent une grande majorité des polluants de l'air. L'analyse de leur concentration massique permet de quantifier nos expositions. Ainsi en 2017 la concentration annuelle de PM 2,5 pondérée par la population mondiale était de  $46\mu\text{g}/\text{m}^3$ , ce qui représente quatre fois le taux fixé à  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  par l'OMS. (19)

La pollution de l'air représente un enjeu majeur de santé publique puisque l'exposition y est importante. Ces toxiques induisent de véritables effets néfastes sur la santé. Lors de son inhalation, les particules peuvent induire des dommages sur l'intégralité de l'arbre bronchique, provoquant une inflammation chronique de bas grade ainsi qu'un stress oxydatif. Il existe de nombreuses substances cancérigènes et mutagènes, certaines entraînent même des modifications de la méthylation de l'ADN, induisant des modifications de l'expression de certains gènes. L'exposition chronique à ces polluants est donc un facteur de risque majeur de développement de cancer pulmonaire.

## 2.4 Les traitements possibles

### 2.4.1 La chirurgie

La chirurgie est une méthode de référence dans la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire localisé. Les interventions sur les cancers à petites cellules ne se réalisent que sur des tumeurs très localisées (Type I et II). Les cancers métastasés ne peuvent donc bien évidemment pas être traités ainsi.

La mise en place d'une prise en charge chirurgicale va donc dépendre de la taille de la tumeur, de la présence de métastases et de la capacité du patient à subir cette intervention. En effet, une opération lourde et contraignante ne saurait être pratiquée sur un patient fragile. Dans ce cas, d'autres alternatives sont possibles.

Le but de la chirurgie est de réaliser une exérèse de la zone tumorale. Dans la plupart des cas, on réalisera également une ablation des ganglions lymphatiques adjacents.

Il existe trois grands types de chirurgies :

- La **lobectomie** représente la technique la plus fréquente. Elle consiste en l'ablation du lobe du poumon où siège la tumeur. Il est également possible de réaliser un curetage ganglionnaire afin de limiter le risque de récurrence. Cette technique n'est pas la plus invasive puisque seul le lobe touché est enlevé. On ne réalise donc pas une exérèse complète du poumon.
- La **pneumectomie** est plus invasive et moins souvent pratiquée. Elle consiste en l'ablation totale d'un des deux poumons (20). Elle est également associée à un curetage ganglionnaire.

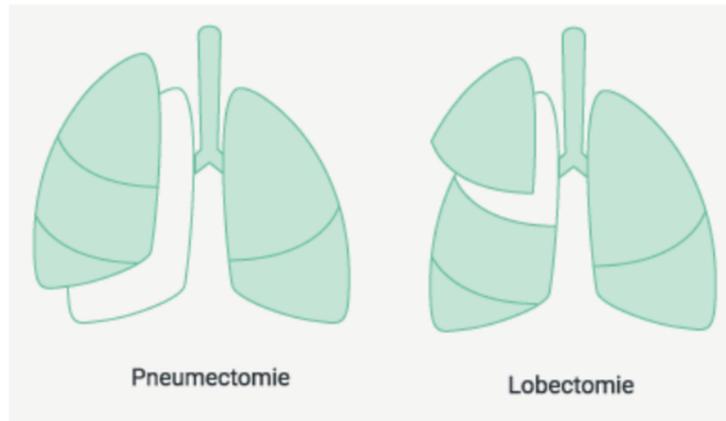


Figure 8 : Différence entre pneumectomie et lobectomie

- La **segmentectomie** représente une des méthodes les moins invasives. Elle consiste en l'ablation d'un segment pulmonaire plutôt qu'à un lobe entier. Cette méthode est donc mieux supportée et permet de réaliser des exérèses moins importantes. En revanche, seules les petites tumeurs peuvent être traitées de cette manière. Il est préférable de ne pas avoir d'atteinte ganglionnaire associée.

Il est donc possible d'adapter la prise en charge des patients en fonction de leur pathologie et de leur capacité à supporter l'intervention. Pour intervenir au niveau pulmonaire les chirurgiens peuvent utiliser trois techniques. Ils peuvent réaliser une thoracotomie ou utiliser une technique endoscopique moins invasive que l'on appelle chirurgie thoracique vidéo-assistée (CTVA). Depuis quelques années certains hôpitaux sont dotés de robots permettant de réaliser de la chirurgie thoracique robot assisté (RATS) (21).

La thoracotomie est la plus invasive des trois méthodes. Elle consiste en une incision postérolatérale en dessous de l'omoplate de l'ordre d'une quinzaine de centimètres. Cette incision sera bien évidemment adaptée à la zone du poumon que l'on souhaite observer, tant sur sa longueur que sur sa localisation.

Avec les évolutions technologiques d'autres méthodes moins invasives ont vu le jour comme la CTVA, une technique utilisée dans les cancers localisés et de petites tailles. Cette prise en charge consiste en une incision plus petite dans laquelle est glissée une caméra miniature qui permet au chirurgien d'avoir une vision précise sur les gestes réalisés. Cette nouvelle technique permet de limiter les cicatrices et le temps d'hospitalisation. En revanche la durée d'intervention est légèrement augmentée.

Comme indiqué précédemment la RATS a fait son apparition dans certains hôpitaux. Cette technique consiste à réaliser l'opération via l'intermédiaire d'un robot. Selon les différentes études publiées sur le sujet, la RATS représente une méthode plus sûre qui réduit la mortalité et la morbidité (21). Cette technique améliore également la précision, la maniabilité et la stabilité de l'intervention. En revanche, cette technique coûte cher mais son prix est compensé par une durée d'hospitalisation plus courte avec des retours au domicile plus simples.

Il existe donc différentes méthodes qui tendent à devenir de moins en moins invasives, améliorant ainsi la sûreté et la récupération après l'acte.

À la suite de l'intervention chirurgicale, des prélèvements sont réalisés et envoyés au laboratoire pour un examen anatomopathologique. Cet examen permet d'affirmer le stade du cancer et de décider si une prise en charge complémentaire est nécessaire. Il existe en effet d'autres alternatives thérapeutiques pour ces pathologies.

## 2.4.2 La chimiothérapie

La chirurgie est dans certains cas accompagnée d'un traitement systémique de type chimiothérapie afin d'améliorer les chances de guérison du patient. Il existe des chimiothérapies dites néoadjuvantes mises en place avant une chirurgie, afin de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention. La chimiothérapie adjuvante est quant à elle mise en place après une intervention chirurgicale. Cela a pour effet de diminuer le risque de récurrence local et systémique en tuant les dernières cellules qui n'auraient pas été enlevées par l'acte chirurgical.

La chimiothérapie peut également être utilisée afin de traiter les métastases, il s'agit alors de chimiothérapie métastatique.

Ce traitement consiste en l'administration par voie injectable ou per os d'une substance chimique ayant pour but de tuer les cellules tumorales présentes dans l'ensemble du corps. Cela permet donc de traiter des cellules qui n'ont pas encore été détectées ou dont l'accès est impossible.

De nombreuses molécules sont utilisées dans le traitement du cancer du poumon. Elles peuvent être administrées lors d'une hospitalisation à la journée ou au domicile du patient. Il est important en tant que pharmacien d'avoir une connaissance approfondie de ces molécules afin d'être un professionnel de santé ancré dans la prise en charge des patients.

### 2.4.2.1 Les alkylants

Les agents alkylants représentent la plus ancienne famille de traitements cytotoxiques utilisés afin de traiter les cancers. Les agents alkylants sont des composés organiques qui ont la capacité d'introduire sur une molécule donnée un groupement hydrocarboné alkyl. Ces médicaments ont un tropisme pour l'ADN cellulaire en formant des liaisons covalentes entre les bases de l'ADN et des radicaux alkyl. C'est cette alkylation des bases de l'ADN qui est responsable des effets cytotoxiques en interférant dans le processus physiologique de division cellulaire. L'arrêt de la division cellulaire entraîne ainsi la destruction de la cellule alkylée.

#### 2.4.2.1.1 Les sels de platine

Les sels de platine ont été décrits pour la première fois il y a plus de 170 ans par une chimiste italienne Michele Peyrone (22). Ce n'est néanmoins que dans les années 1970 que les sels de platine ont été utilisés en clinique chez l'homme avec une première approbation le 19 décembre 1978 par la FDA. Le cisplatine a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers grâce à son efficacité importante. De nos jours, malgré l'arrivée de nombreuses autres thérapeutiques, il possède toujours sa place dans les schémas de soins.

Le cisplatine aussi appelé cis-diamminedichloroplatinium est un composé métallique (platine) qui agit comme un pro-médicament. Une pro-drogue est une substance dont le principe actif a besoin d'être transformé afin d'avoir une action thérapeutique efficace. Dans ce cas, pour être actif le cisplatine nécessite l'aquation de ses ligands. L'aquation correspond à l'intégration d'une ou plusieurs molécules d'eau avec ou sans déplacement d'autres atomes.

Dans le cas de la chimiothérapie, c'est sous la forme mono ou bi-aquatée que le cisplatine est actif. Ce métabolite actif, en se liant aux positions N7 des purines sur le double brin d'ADN va agir comme un agent alkylant en formant des liaisons intra et inter brins.

Dans 90% des cas, les adduits sont formés entre deux bases puriques adjacentes (la plupart du temps entre deux guanines) (23). L'apparition de ces adduits va induire une courbure de la double hélice d'ADN.

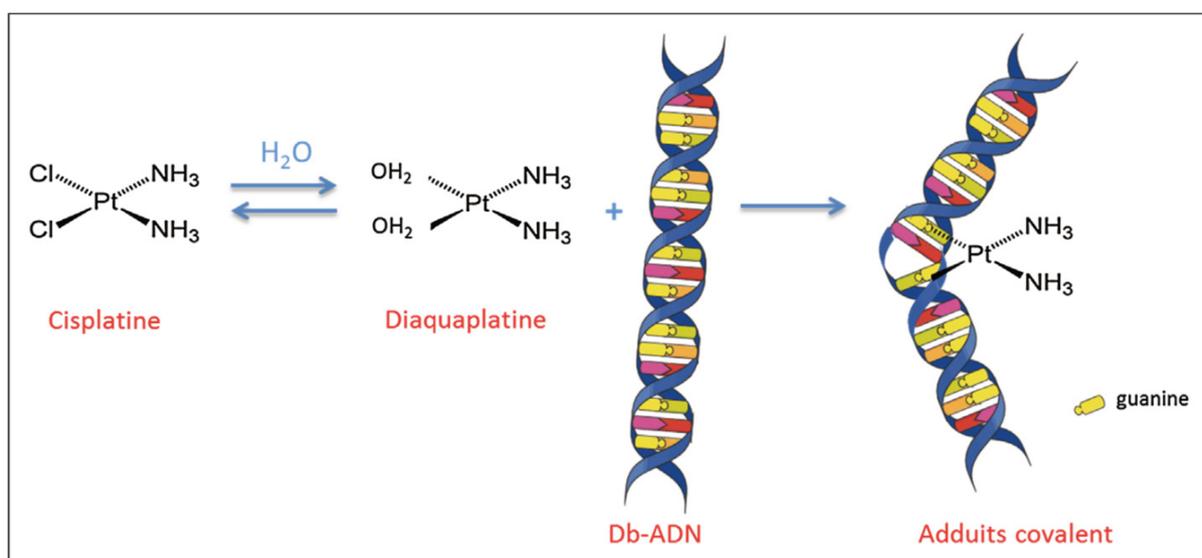


Figure 9 : Mécanisme d'action du cisplatine

La distorsion induite par le cisplatine sur l'ADN va perturber le cycle cellulaire normal en jouant sur la transcription et la réplication. L'ADN cellulaire n'étant plus viable, des systèmes de réparation se mettent en place tel que le NER (*Nucleotide Excision Repair*), qui consiste à induire des réparations via une excision des nucléotides, ou encore le MMR (*MisMatch Repair*) qui consiste à réparer les mésappariements. Si ces deux systèmes n'arrivent pas à réparer l'ADN, alors, la cellule entre dans un processus de mort cellulaire par apoptose. Ainsi, la modification de l'ADN par le cisplatine permet de tuer les cellules cancéreuses.

Néanmoins, le cisplatine agit également sur le cytoplasme des cellules, son effet ayant été prouvé sur des cellules énuclées (24). Le mécanisme d'action sur le cytoplasme est assez dur à décrire et reste encore de nos jours assez flou. On suppose que le cisplatine interagit avec des substrats cytoplasmiques. À terme, cela aurait pour effet de modifier la balance redox vers un stress oxydant facilitant les dommages sur l'ADN ainsi qu'une perméabilité de la membrane mitochondriale.

Il existe à l'heure actuelle deux spécialités qui sont utilisées dans différents protocoles permettant de traiter les cancers pulmonaires : le cisplatine et le carboplatine.

Le cisplatine est le sel de platine de référence qui est d'ailleurs présent dans de nombreux protocoles de chimiothérapie. Le cisplatine possède néanmoins de nombreux effets indésirables, tels que des risques de myélosuppression, de neurotoxicité, de néphrotoxicité et d'ototoxicité. Le tout, accompagné de nausées et de vomissements.

C'est donc dans cette volonté de diminuer les effets indésirables du cisplatine que le carboplatine a vu le jour. Le carboplatine possède deux groupements carboxylates à la place des deux atomes de chlore du cisplatine (cf figure 10). C'est une molécule plus stable qui engendre moins d'effets indésirables. En revanche, sa stabilité limite ses déplacements. Il faut donc utiliser des concentrations 20 à 40 fois plus élevées afin de former la même quantité d'adduits qu'avec le cisplatine. (25) Toutefois cette molécule est largement utilisée de nos jours, surtout lorsqu'il s'agit de cancers ORL ou de l'ovaire.

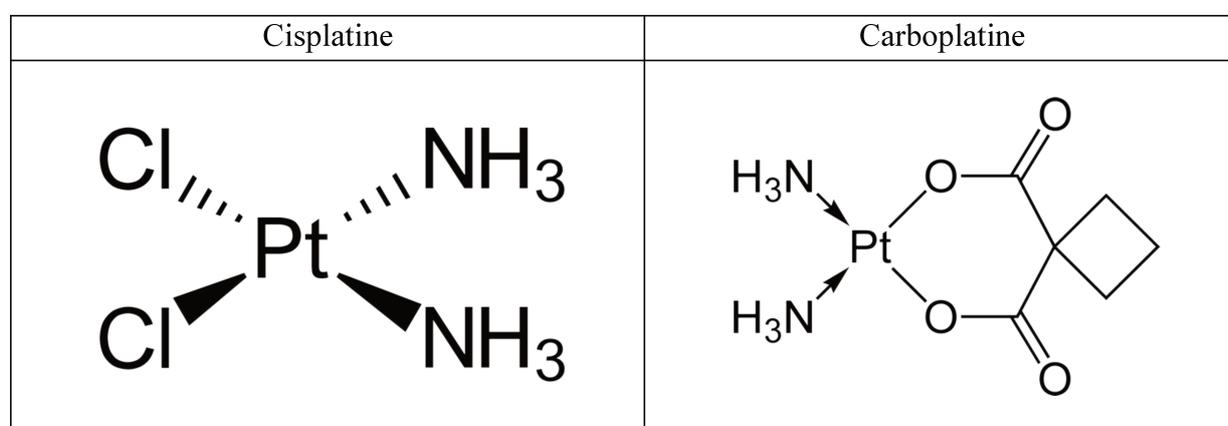


Figure 10 : Différence moléculaire entre le cisplatine et le carboplatine.

Malgré leurs effets indésirables, les sels de platine restent largement utilisés. Leur futur réside probablement dans leur utilisation en concomitance avec des immunothérapies. Différentes études tentent de montrer l'intérêt de leur utilisation conjointe. L'amélioration des formulations du cisplatine permettra également d'augmenter la sélectivité tumorale. Cette vieille molécule a donc encore un véritable avenir.

#### 2.4.2.1.2 Moutardes azotées

Les moutardes azotées sont des traitements alkylants utilisés dans la prise en charge de différents cancers. Ils sont dérivés du gaz moutarde par remplacement de l'atome de soufre initialement présent par un groupement azoté.

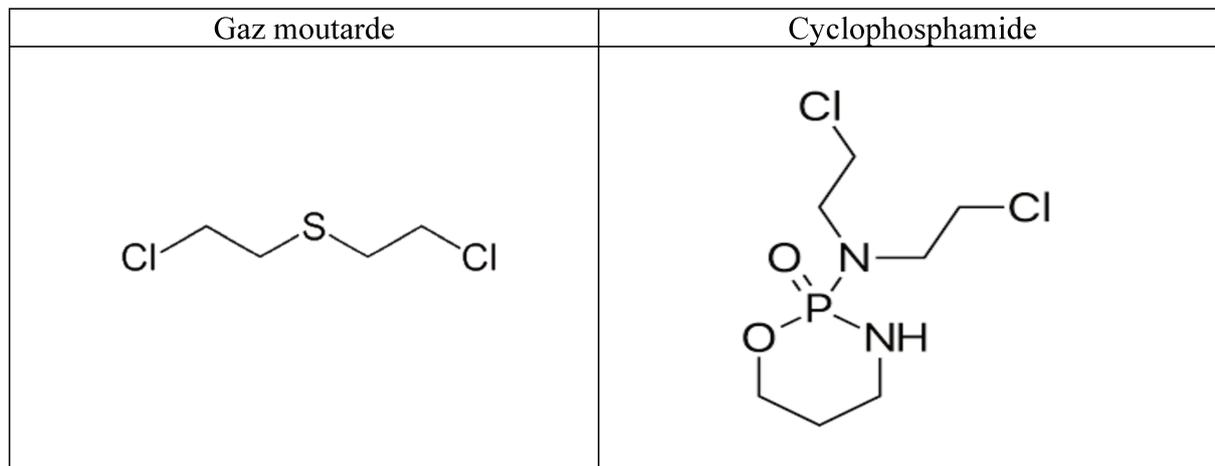


Figure 11 : Différence moléculaire entre le gaz moutarde et le cyclophosphamide

Le gaz moutarde est un gaz qui a largement été utilisé durant la Seconde Guerre mondiale sous le nom de bis chloroethyl amine. Ce gaz avait comme propriété d'alkyler les protéines de la peau, détruisant ainsi les cellules cutanées et entraînant de graves brûlures. Face aux effets cytotoxiques du gaz moutarde, différents essais ont vu le jour. C'est en 1946 que parait la première étude révélant l'efficacité des moutardes azotées en thérapeutique. (26)

Le cyclophosphamide représente un traitement de référence issu de la famille des moutardes azotées, il peut être utilisé seul ou dans différents protocoles en association à d'autres traitements.

Le cyclophosphamide est une pro-drogue, c'est-à-dire que cette molécule nécessite d'être métabolisée afin de produire une molécule effective. L'efficacité de ce traitement réside dans la formation de ponts inter-brins qui vont produire une distorsion de l'hélice d'ADN.

Après avoir été métabolisé par les enzymes hépatiques, le cyclophosphamide pourra interagir avec l'azote en position 7 d'une guanine afin de l'alkyler. Ce mono adduit pourra à son tour former un second intermédiaire qui interagira avec une autre guanine pour former un cross-link entre les deux brins d'ADN.

Ce lien formé sur l'hélice de l'ADN engendrera des contraintes qui la déformeront. Une telle modification du brin d'ADN bloque le cycle cellulaire normal et entraîne son apoptose. En effet, les processus normaux de transcriptions et de réplifications sont ainsi inhibés.

L'alkylation en N7 de la guanine entraîne également son ablation et induit ainsi une rupture monobrin de l'ADN. De cette manière les moutardes azotés permettent de lutter contre la prolifération des cellules cancéreuses.

À la suite de sa métabolisation, le cyclophosphamide produit un intermédiaire : l'acroléine.

L'acroléine est une petite molécule soluble dans l'eau, polaire et électrophile qui s'élimine par voie urinaire. L'acroléine peut provoquer de graves hématuries dues à l'agression de la vessie. Ce médicament provoque donc une toxicité vésicale qui provient de la libération de l'acroléine. Afin de limiter cet effet indésirable, il est fréquent d'ajouter une molécule de MESNA (Mercapto-2-ethanesulfonate de sodium) qui est une petite molécule polaire éliminée par voie urinaire. La fonction thiol du MESNA va venir attaquer l'acroléine afin de former un dérivé qui n'est plus du tout électrophile. De cette manière le MESNA réduit l'effet vésico-toxique du cyclophosphamide.

### 2.4.2.2 Les intercalants de l'ADN

Les intercalants de l'ADN représentent des molécules cytotoxiques qui vont agir en s'intercalant entre les bases de l'ADN. Ces molécules vont induire des modifications fonctionnelles au sein de la cellule via la modification de leur ADN. À terme, ces cellules entreront en sénescence et seront ainsi éliminées.

#### 2.4.2.2.1 Les anthracyclines

Au cœur des années 1960, deux chercheurs italiens et français découvrent simultanément une molécule antibiotique issue de souches de *Streptomyces caeruleorubidus* et *S. peucetius*. Rapidement après sa découverte, l'activité anti-tumorale de cet antibiotique fut mise en évidence. Il est ainsi devenu le chef de file d'une famille d'anticancéreux appartenant aux anthracyclines.

Depuis cette découverte dans les années 60, bon nombre d'analogues ont été développés, parmi ceux-ci la doxorubicine représente une des molécules les plus efficaces. Cette molécule est notamment utilisée dans la prise en charge des carcinomes pulmonaires à petites cellules. La doxorubicine est souvent présente en association avec d'autres molécules, c'est par exemple le cas dans le protocole CAP où elle est associée au cyclophosphamide et au cisplatine.

Malgré une efficacité importante, la doxorubicine présente des effets indésirables cardiaques non négligeables. Afin de limiter la cardiotoxicité du traitement, la doxorubicine a subi une épimérisation de son groupe hydroxyle en position 4 sur le sucre aminé. Il en résulte une nouvelle molécule utilisée dans le cancer pulmonaire : l'épirubicine.

Les anthracyclines sont composées d'un noyau tétracyclique qui représente l'aglycone, soit la partie non glucidique de la molécule et d'un composant sucré aminé. (27)

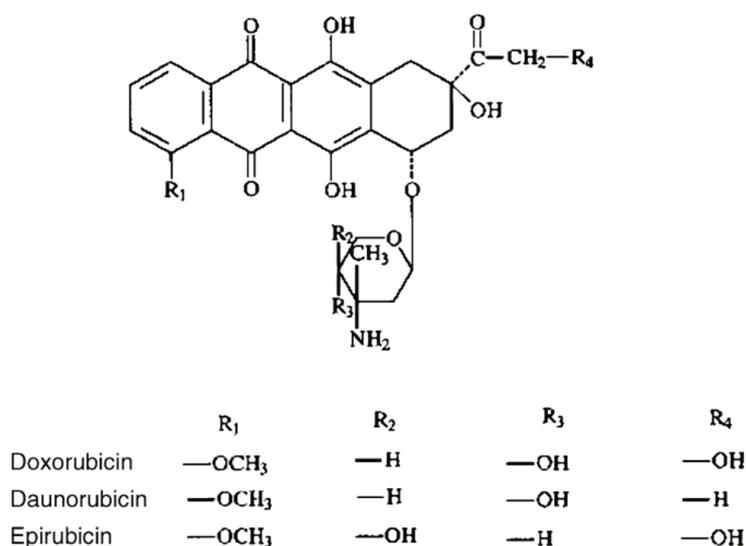


Figure 12 : Structure chimique des différentes anthracyclines

En tant qu'intercalants de l'ADN, les anthracyclines ont la capacité de s'insérer entre deux paires de bases adjacentes via leur composé tétracyclique.

Cette insertion est stabilisée par des interactions électrostatiques entre le groupe phosphate chargé négativement de l'ADN et le groupe amino chargé positivement du sucre. Cette incorporation au sein de l'ADN modifie donc sa conformation et son repliement, bloquant ainsi les phases de réplication et de transcription.

Néanmoins, l'activité cytotoxique de la molécule n'est pas uniquement liée à sa capacité à s'insérer dans l'ADN. D'après différentes études, l'inhibition d'une fonction spécifique de l'ADN contribue également à l'effet thérapeutique. Les anthracyclines vont en effet agir sur l'action des topoisomérases.

Les topoisomérases sont des enzymes nucléaires qui régulent la topologie de l'ADN durant les différentes phases du cycle cellulaire. Elles sont ainsi garantes de l'intégrité de l'ADN. Les topoisomérases sont classées en deux types d'enzymes I et II.

La doxorubicine agit principalement en inhibant l'action des topoisomérases de type II. Elles jouent un rôle majeur dans les différentes phases du cycle cellulaire en luttant notamment contre le super enroulement de l'ADN. En effet, ce super enroulement peut être néfaste pour la réplication et la synthèse de l'ADN. Les topoisomérases de type II vont agir en induisant une cassure double brin transitoire de l'ADN. Cela permet à un brin d'ADN de passer à travers l'autre et de limiter ainsi les forces de torsion et d'enroulement.

En se liant de manière réversible aux topoisomérases de type II, les anthracyclines bloquent le déroulement des deux brins d'ADN et induisent des forces de torsion néfastes pour celui-ci. De plus ils stabilisent le complexe de clivage, c'est-à-dire que le complexe topoisomérase – ADN persiste et induit donc de nombreuses cassures.

Ces intercalants de l'ADN transforment donc la topoisomérase de type II en un poison endogène qui provoque des dommages à l'ADN. Cela conduit à l'arrêt du cycle ou à la mort cellulaire. (Figure 13)

Du fait de leur renouvellement rapide, les cellules tumorales possèdent de nombreuses topoisomérases. Les traitements ciblent donc spécifiquement ces cellules afin d'induire leur mort cellulaire.

Il est également établi que l'utilisation des anthracyclines entraîne la production de radicaux libres oxygénés. On peut notamment observer la production d'anions superoxydes, hydroxyles ou encore de peroxydes d'hydrogènes. Ces composés sont toxiques au niveau des mitochondries, de l'ADN et des membranes cellulaires (figure 13). En effet, la molécule de doxorubicine contient une quinone produisant des anions superoxydes via un cycle redox et des anions hydroxyles via l'action catalytique du fer. (27)

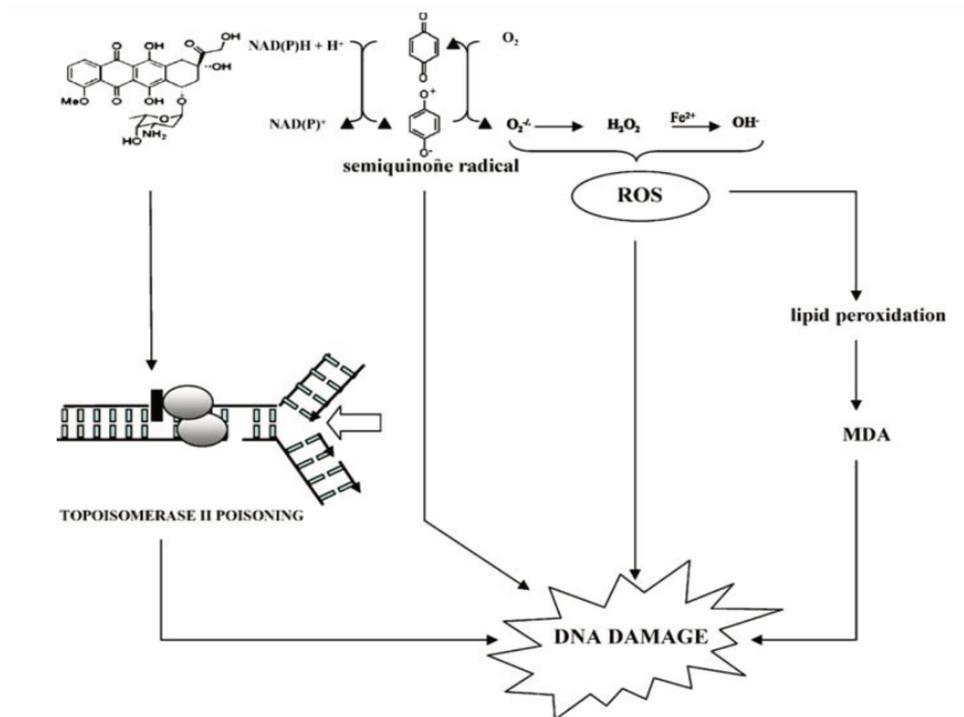


Figure 13 : Dommages engendrés par les anthracyclines sur l'ADN

La figure ci-dessus montre que la doxorubicine est capable d'induire des réactions de peroxydation lipidique des membranes. Malheureusement cette peroxydation lipidique peut atteindre les cardiomyocytes et donc engendrer une toxicité myocardique importante. La toxicité cardiaque est d'ailleurs un des facteurs limitant l'utilisation au long court de ces molécules. Afin de contrer cet effet indésirable, de nouvelles molécules moins cardiotoxiques comme l'épirubicine ont vu le jour.

On associe parfois ces traitements à une autre molécule comme le dexrazoxane (cardioxane), un chélateur du fer qui va bloquer la liaison anthracycline-fer. De ce fait, il n'y aura plus de formation de radicaux libres. Le cardioxane est donc un cardioprotecteur que l'on peut associer avec la prescription et la délivrance d'anthracyclines.

### 2.4.2.3 Les inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases, comme nous l'avons indiqué précédemment sont des enzymes qui contrôlent la structure de l'ADN. Elles génèrent des coupures transitoires d'un ou deux brins d'ADN et assurent le passage des brins à travers ces coupures avant de les refermer. C'est ce que l'on appelle le phénomène de religation. Elles ont donc la capacité de modifier la conformation de l'ADN afin de limiter les forces de torsion subies pendant les phases de réplication et de transcription. Elles permettent également la séparation des chromosomes durant la phase de mitose. Il existe deux types de topoisomérases, les topoisomérases de type I et celles de type II. La différence entre les deux types réside dans le mécanisme mis en place pour contrôler le surenroulement de l'ADN. Ainsi les topoisomérases de type I réalisent la cassure d'un seul brin d'ADN et ne dépendent pas de l'ATP pour agir tandis que les topoisomérases de type II réalisent une cassure des deux brins d'ADN et sont ATP-dépendants. (28)

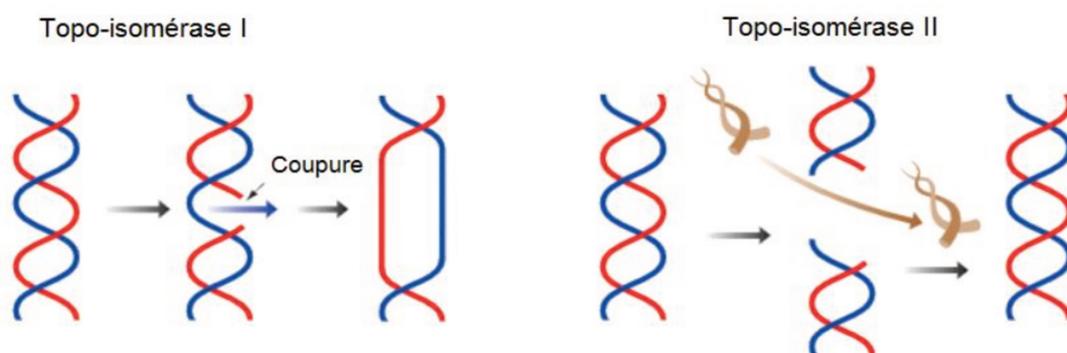


Figure 14 : Différence entre topoisomérases de type I et II

Depuis quelques années, les topoisomérases sont la source de nombreuses recherches, comme nous l'avons vu précédemment. Leur inhibition entraîne à terme la mort cellulaire par atteinte de l'ADN. Cela représente une voie thérapeutique importante afin d'éliminer des cellules cancéreuses.

#### 2.4.2.3.1 Les inhibiteurs de la topoisomérase I

Les inhibiteurs de la topoisomérase I utilisés dans le traitement du cancer pulmonaire sont des dérivés hémisynthétiques de la camptothécine. Parmi ces molécules on peut citer le topotécan ou l'irinotecan, qui sont utilisés afin de traiter les cancers pulmonaires à petites cellules, notamment en cas de rechute ou de contre-indication à un autre traitement. Le topotécan est surtout actif dans la phase de réplication de l'ADN. En effet, la topoisomérase I permet de limiter la torsion de l'ADN subie en aval de la fourche de réplication créée par l'hélicase. En bloquant cette enzyme, le topotécan stabilise le complexe enzyme-ADN ce qui induit des cassures simple-brin de l'ADN et un blocage de la fourche de réplication. L'étape de religation évoquée précédemment ne peut plus avoir lieu et donne ainsi des cassures définitives de l'ADN. Tous ces effets concourent à l'effet cytotoxique de la molécule.

#### 2.4.2.3.2 Les inhibiteurs de topoisomérase II

Parmi les inhibiteurs de topoisomérase II certains font partie des intercalants de l'ADN que nous avons déjà vu précédemment. C'est le cas par exemple de la doxorubicine. D'autres en revanche inhibent cette enzyme spécifiquement sans pour autant s'intercaler dans l'ADN. C'est le cas de l'étoposide. Cette molécule est un inhibiteur de la topoisomérase II qui va stabiliser le complexe enzyme-ADN et induire une stabilisation du complexe de clivage. Sur l'ADN persistent donc des cassures doubles brins définitives qui entraînent à terme la mort de la cellule. L'étoposide est un traitement efficace des cancers pulmonaires à petites cellules, notamment en association au cisplatine ou à de l'immunothérapie.

#### 2.4.2.4 Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des substances ayant une structure chimique proche de composants métaboliques intermédiaires indispensables. Ils sont donc acceptés comme substrats et inhibent de manière directe ou indirecte la synthèse de l'ADN ou de l'ARN. La production de protéines essentielles est donc également stoppée.

##### 2.4.2.4.1 Les antagonistes foliques

Le pemetrexed fait partie des antimétabolites utilisés afin de traiter les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. Il peut être utilisé en association au cisplatine ou en monothérapie de seconde ligne dans certains cas.

Le pemetrexed est un analogue de l'acide folique (figure 12). Ainsi, cette analogie de formule chimique permet au pemetrexed de se faire accepter comme l'acide folique et donc de s'immiscer au sein du métabolisme du folate. Ce médicament est donc un anti-folate multi-cibles qui inhibe plus de trois enzymes impliquées dans le métabolisme des folates et dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN.

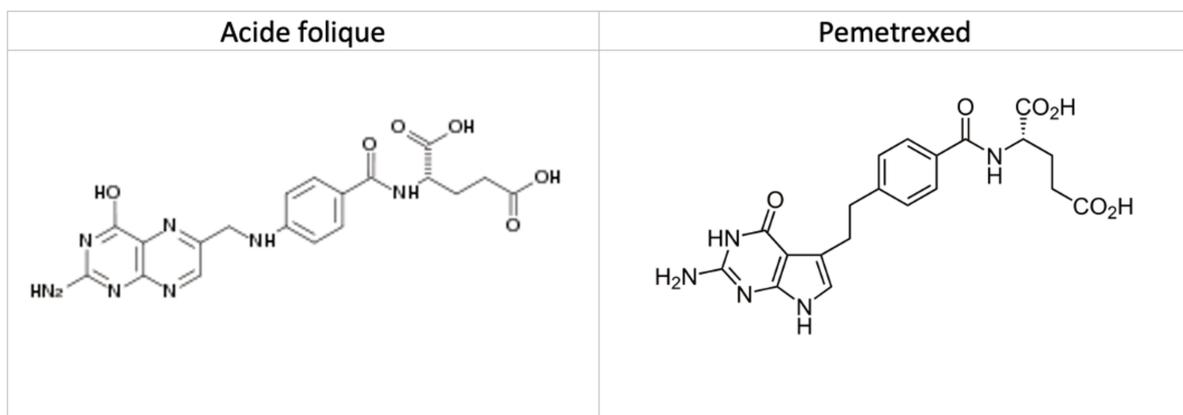


Figure 15 : Analogie entre l'acide folique et le pemetrexed

Le pemetrexed va agir comme un anti-folate et va inhiber différentes enzymes impliquées dans le métabolisme du folate comme la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) ou encore la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT). L'inhibition de ces enzymes va avoir un retentissement négatif sur la synthèse des bases puriques et

pyrimidiques de l'ADN et de l'ARN. La synthèse d'ADN et de protéines nécessaires à la vie cellulaire sont donc arrêtées et la cellule entre ainsi en apoptose.

La thymidylate synthase est une des cibles principales du pemetrexed. Il s'agit d'une enzyme folate dépendante qui est responsable de la méthylation de la déoxyuridine monophosphate (dUMP) en désoxythymidine monophosphate (dTMP) (Figure 16). La méthylation du dUMP est possible grâce à un dérivé de l'acide folique, c'est à ce moment que le pemetrexed grâce à son analogie de structure entre en jeu et inhibe la TS.

Ensuite, cette dTMP est elle-même phosphorylée en thymidine triphosphate (TTP), qui est un précurseur de l'ADN. Le blocage de la thymidylate synthase entraîne donc l'inhibition de la synthèse des bases pyrimidiques de l'ADN.

La pemetrexed va également bloquer l'enzyme GARFT qui est impliquée dans la biosynthèse de novo des purines. Or, les cellules tumorales s'appuient sur cette biosynthèse afin d'obtenir des niveaux d'AMP et de GMP nécessaires (29). Leur inhibition par le pemetrexed permet donc une réduction significative de la croissance tumorale.

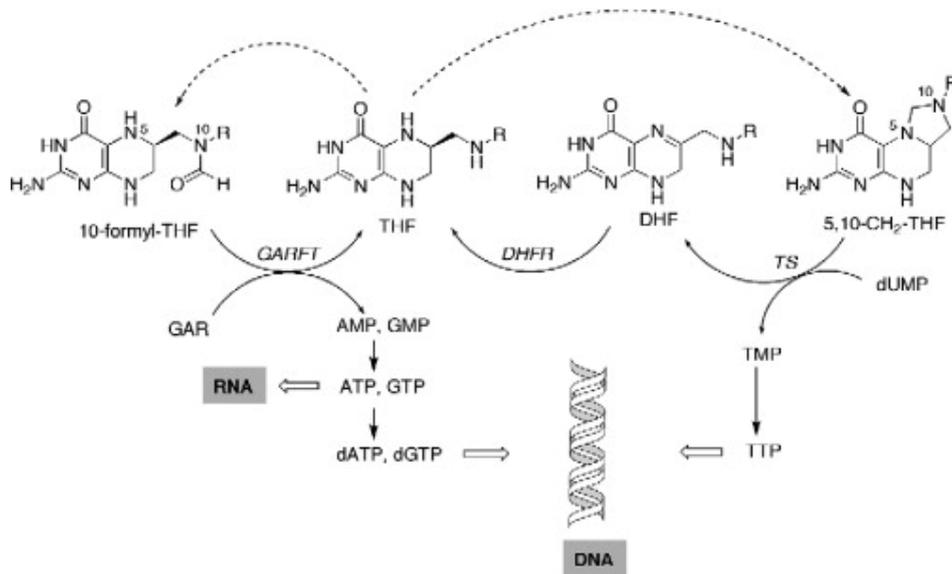


Figure 16 : Mécanisme d'action de GARFT

Le pemetrexed est également un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, une enzyme qui permet la réduction de dihydrofolate en tétrahydrofolate (Figure 17). Le tétrahydrofolate est un précurseur de la synthèse des thymines. En effet, la DHFR est une enzyme de soutien qui gère l'état du folate. Le folate est une molécule transportant des atomes de carbone vers des enzymes qui en ont besoin dans leurs réactions. Typiquement, le folate est utilisé par la thymidylate synthase à qui il livre ses atomes de carbone pour former les bases thymines. Une fois que celui-ci s'est libéré de ses carbones, il doit être recyclé sous forme de tétrahydrofolate et c'est donc le rôle de la DHFR. Un traitement comme le pemetrexed inhibe cette enzyme, le folate n'est donc plus recyclé et la thymidylate synthase s'en retrouve bloquée car on ne lui apporte plus les carbones nécessaires à son bon fonctionnement. À terme, cela conduit à l'inhibition de synthèse de l'ADN.

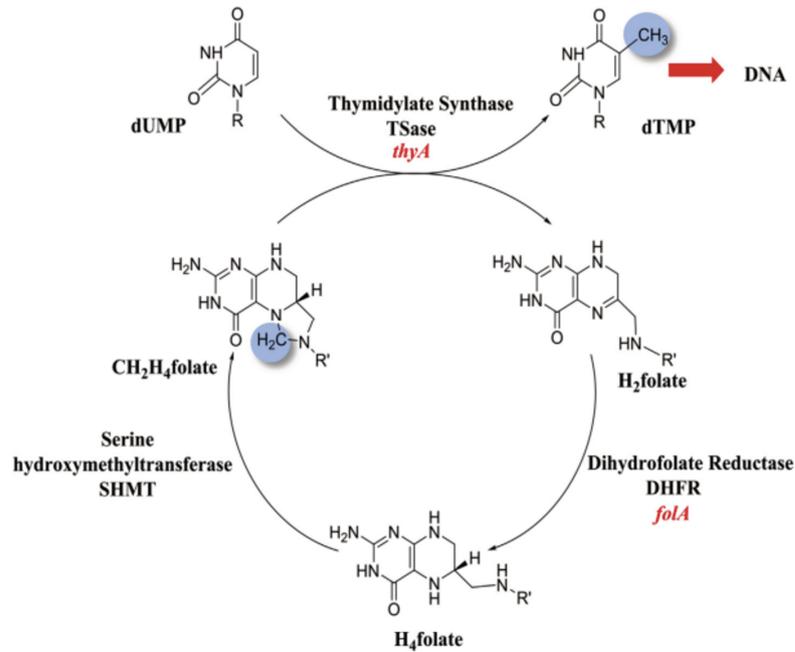


Figure 17 : Mécanisme d'action des TS et DHFR

#### 2.4.2.4.2 Les antagonistes pyrimidiques

Les antagonistes pyrimidiques sont des traitements appartenant à la classe des antimétabolites. Ces médicaments agissent directement sur l'ADN en se comportant comme des antagonistes d'un de leur constituant : les bases pyrimidiques.

Parmi cette famille de molécules, il est important de citer la gemcitabine, largement utilisée dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules. Que ce soit en monothérapie ou alors associée à d'autres traitements comme le cisplatine, le carboplatine ou encore au bévacizumab.

Le gemcitabine est un antimétabolique spécifique de la phase S du cycle cellulaire, il agit spécifiquement sur la synthèse de l'ADN. L'action cytotoxique de ce médicament dépend à la fois de la concentration et de la durée d'exposition.

La gemcitabine (dFdC) est métabolisée par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP). C'est l'action concomitante de ces deux nucléosides qui est responsable de l'inhibition de la synthèse de l'ADN.

La première action est menée par dFdCDP qui va agir en inhibant la ribonucléotide réductase, une enzyme catalysant des réactions conduisant à la production de désoxynucléotides triphosphates destinés à être intégrés dans l'ADN. Ainsi, l'inhibition de la ribonucléotide réductase entraîne une diminution des désoxycytidines triphosphates (dCTP) qui sont normalement incorporés à l'ADN.

Afin de compléter cette première action le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour s'incorporer dans l'ADN à la place de celui-ci. Ainsi, la diminution préalable de la concentration en dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP au sein de l'ADN. Une fois la gemcitabine incorporée sur l'ADN, il est impossible pour l'ADN polymérase de réparer le brin

d'ADN lésé et d'écarter la molécule cytotoxique. Toutes ces réactions conduisent à l'inhibition complète de la synthèse d'ADN et entraîne donc la lyse de la cellule par apoptose. (30)  
Le gemcitabine se comporte donc bien comme un antagoniste pyrimidique de l'ADN.

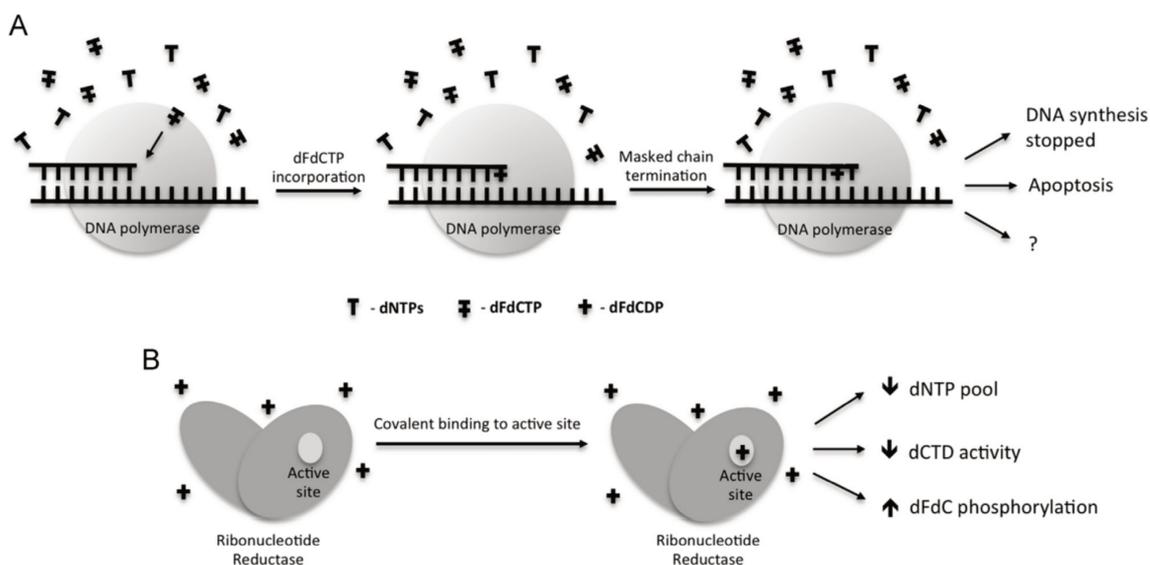


Figure 18 : Le double mécanisme d'action du gemcitabine

#### 2.4.2.5 Les antimétabolites

Avant de parler des différents traitements, il est primordial de définir ce qu'est une mitose et son fonctionnement. La mitose est une phase du cycle cellulaire au cours de laquelle une cellule mère se divise afin de donner deux cellules filles. Le cycle cellulaire est également composé d'une phase S au cours de laquelle la cellule duplique ses chromosomes, et de deux phases G1 et G2 où elle double de taille.

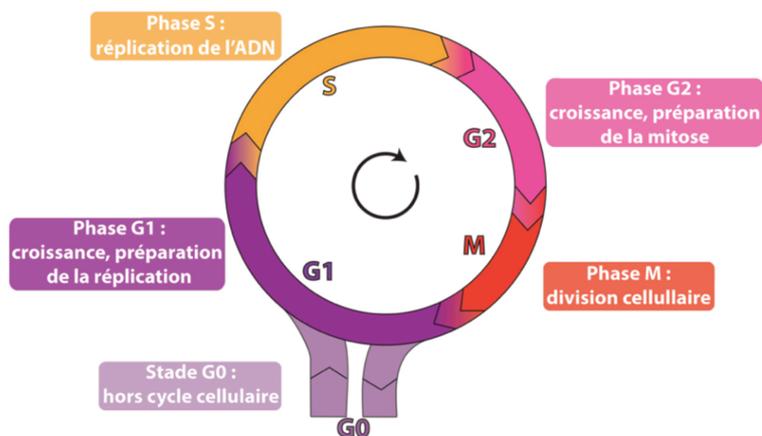


Figure 19 : Les différentes phases du cycle cellulaire

La mitose se divise en cinq grandes phases bien distinctes : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase. Au cours de la prophase, le matériel génétique se condense afin de former les chromosomes. C'est également au cours de cette phase que se forment les fuseaux mitotiques, ce sont des structures essentielles à la mitose, composées de filaments protéiques : les microtubules.

Lors de la prométaphase, la rupture de la membrane nucléaire permet au fuseau mitotique jusqu'alors lié aux centromères de se lier également aux chromosomes via les kinétochores.

La métaphase permet de rassembler les différents chromosomes au centre de la cellule sous forme de plaque équatoriale. Ils sont donc situés dans un plan à mi-chemin entre les deux pôles de la cellule.

L'anaphase correspond à la phase de séparation des chromosomes en deux chromatides qui migrent vers un pôle de la cellule grâce au raccourcissement des microtubules. Lorsque que les chromatides atteignent les extrémités de la cellule, elles se décondensent et une enveloppe nucléaire se reforme autour d'elles. La cellule se scinde pour obtenir deux cellules filles, c'est la télophase. (31) Avec cette brève description du cycle cellulaire, le rôle prépondérant des microtubules dans le cycle cellulaire apparait clairement, faisant d'eux des cibles privilégiées afin de réguler la prolifération cellulaire.

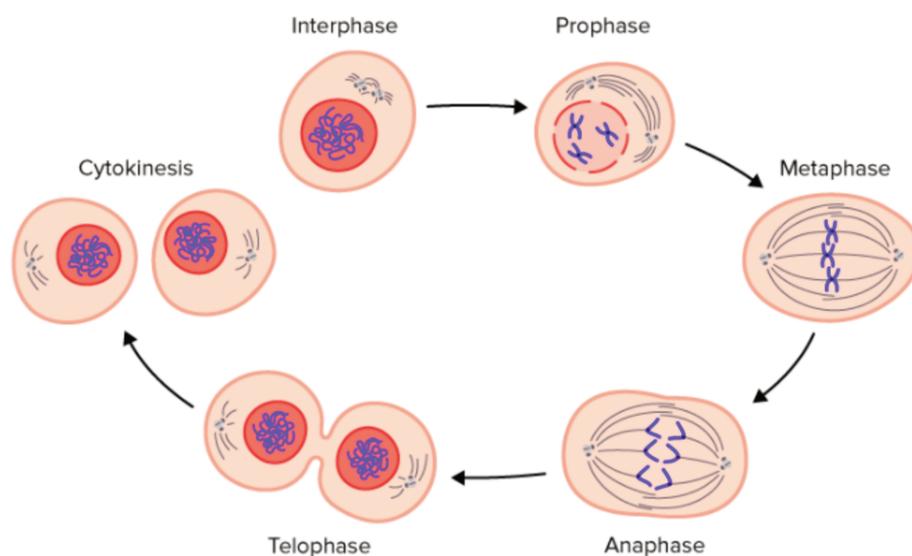


Figure 20 : Les étapes du cycle cellulaire

Les microtubules se présentent sous forme de filaments de quelques micromètres de diamètre et sont composés de la polymérisation d'une protéine : la tubuline. Celle-ci est constituée de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  qui s'assemblent afin de former la structure cylindrique du microtubule. Les deux extrémités du microtubule notées + et - possèdent un comportement dynamique lié aux phénomènes de polymérisation et de dépolymérisation. Si l'extrémité - n'est pas reliée à un des centrosomes de la cellule, celle-ci se dépolymérise en perdant ses sous-unités de tubulines. Au contraire, l'extrémité + a la possibilité de croître rapidement par addition de tubulines. Cela est possible grâce à des protéines régulatrices associées aux microtubules (MAPs) et des GTP (32). Suite aux différentes découvertes sur le cycle cellulaire et sur le rôle prépondérant des microtubules, de nombreux traitements antimitotiques ont vu le jour.

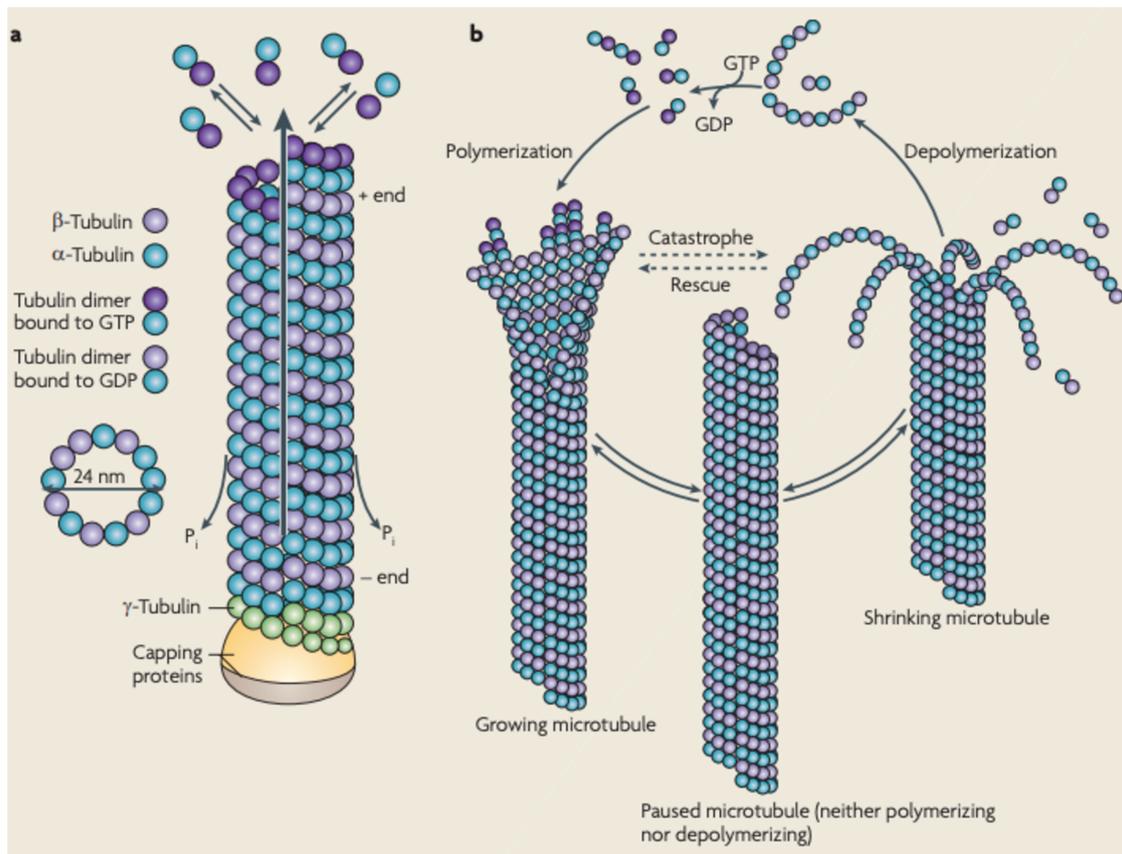


Figure 21 : Formation des microtubules

#### 2.4.2.5.1 Les vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes ont été découverts dans les années 1950 par Robert Noble et James Collips au sein d'une plante jusqu'alors connue pour ses propriétés antidiabétiques : la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Ce n'est que quelques années plus tard avec l'aide du chimiste Charles T. Beer que le premier alcaloïde est isolé de la plante, il s'agit de la vinblastine. Après de nombreuses études, il apparaissait que cette molécule induisait des leucopénies et avait un tropisme pour la tubuline en inhibant sa polymérisation.

Une molécule homologue de la vinblastine est de nos jours utilisée dans la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire, il s'agit de la vinorelbine.

La vinorelbine est l'œuvre d'un grand chimiste français : Pierre Potier(33). En 1968 lors du décès de sa conjointe des suites d'un cancer du sein, Potier s'était promis de trouver une molécule permettant de traiter ce type de cancer. Un peu moins de dix ans plus tard, il découvre la vinorelbine qui connaîtra par la suite un succès mondial. L'hémisynthèse de la vinorelbine fut réalisée à partir d'alcaloïdes extraits de la pervenche de Madagascar.

La vinorelbine représente une molécule qu'il est primordial de maîtriser. Premièrement car celle-ci est souvent associée au cisplatine dans le traitement de première intention de certains cancers et aussi car sa dispensation sous forme de capsule molle se réalise en officine sous le nom de Navelbine®. Le pharmacien d'officine a donc la nécessité d'avoir des connaissances

approfondies sur ce médicament, tant pour réaliser des conseils adaptés au comptoir que pour épauler les patients dans les programmes d'ETP.

Comme indiqué précédemment la vinorelbine est utilisée en association avec le cisplatine en première intention dans le traitement du cancer non à petites cellules. Ce traitement peut également être utilisé en monothérapie dans des traitements de seconde ligne ou en cas de métastases.

La vinorelbine est un antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes, elle permet de bloquer la mitose en phase G2-M et donc d'entraîner la mort cellulaire. En effet, la molécule se lie à la tubuline  $\beta$  et inhibe donc l'assemblage des dimères tubulines  $\alpha$  – tubulines  $\beta$  en microtubule. Ainsi, l'inhibition de la polymérisation du microtubule bloque le cycle cellulaire en empêchant la mitose de se réaliser correctement. La cellule entrera donc en apoptose.

#### 2.4.2.5.2 Les taxanes

Les taxanes sont des molécules qui sont dérivées de l'écorce ou des aiguilles de l'if (*Taxus brevifolia* Nutt.). L'if est un conifère bien connu, notamment pour ses propriétés toxiques. En effet, cet arbre contient dans son écorce deux taxines A et B qui ont des propriétés cardiotoxiques voire létales. Des décès ont en effet été décrits au 18<sup>ème</sup> siècle après que certaines femmes aient utilisé les feuilles à titre abortif.

Face à la découverte du potentiel toxique de cet arbre, de nombreuses recherches ont été menées afin d'essayer d'isoler des molécules pouvant être utilisées comme traitement. Mais ce n'est qu'en 1967 qu'on isole pour la première fois le paclitaxel qui connaîtra dans les années suivantes un succès considérable en tant qu'anticancéreux. La structure chimique du paclitaxel sera décrite pour la première fois quelques années plus tard, en 1971. (34) Face à la demande croissante, la production des différentes molécules se fera à partir d'un précurseur du taxol présent dans l'aiguille de l'If européen (*Taxus baccata*). De cette manière, il n'est plus nécessaire d'abattre un nombre considérable d'arbres pour répondre à la demande.

Le docétaxel est un analogue semi-synthétique du paclitaxel qui a prouvé une certaine efficacité dans de nombreuses pathologies. De nos jours, ces molécules sont encore utilisées afin de traiter certains types de cancers pulmonaires non à petites cellules.

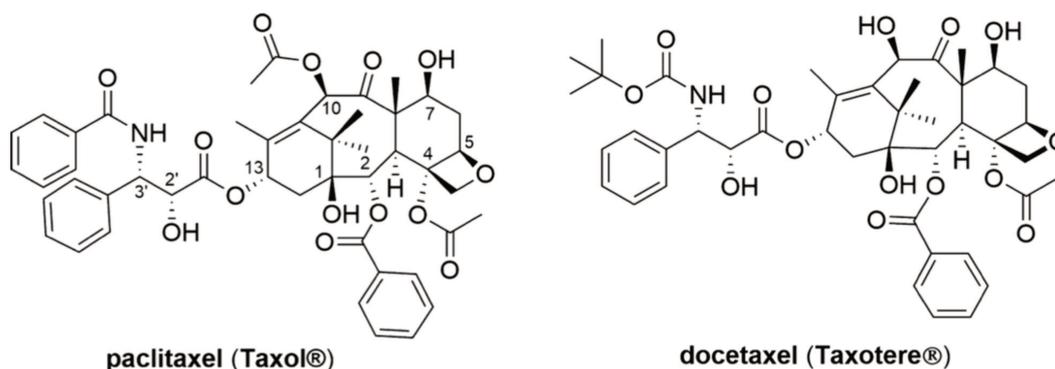


Figure 22 : Les taxanes de première génération

Le paclitaxel et le docétaxel vont agir en inhibant la dépolymérisation du microtubule entraînant ainsi une rigidification de celui-ci. La dynamique du microtubule étant inhibée, il ne peut plus exercer ses fonctions classiques. De la même manière qu'avec les vinca-alcaloïdes la cellule se retrouve bloquée dans son cycle cellulaire et entre en apoptose.

Néanmoins, malgré l'efficacité importante des antimétabolites, ceux-ci souffrent de leurs nombreux effets indésirables inhérents à leur mécanisme d'action. Ces traitements sont en effet très toxiques puisqu'ils ne ciblent pas spécifiquement les cellules cancéreuses. Certaines cellules saines, notamment hématopoïétiques, se retrouvent ainsi touchées. Induisant de nombreux effets indésirables comme des cytopénies, des polyneuropathies sensitivomotrices ou encore des réactions d'hypersensibilités.

Face à ces différents effets indésirables les chercheurs ont essayé de développer des molécules plus spécifiques des cellules cancéreuses, tout en améliorant l'efficacité du traitement. Ce sont les traitements de thérapies ciblées, qui seront développés par la suite.

### 2.4.3 La radiothérapie

Chez certains patients, l'état de la fonction respiratoire et/ou cardiaque ne permet pas d'envisager une chirurgie. La radiothérapie devient alors une opportunité non négligeable. Il s'agit d'une pratique répandue qui permet des taux de contrôle local qui varient de 85 à 95% à 3-5 ans (35). Elle peut être utilisée seule ou en association avec une chirurgie, une chimiothérapie ou des thérapies ciblées. Cette technique utilise différents types de rayons comme les rayons X et gamma. Elle consiste en l'irradiation de la tumeur par des rayonnements ionisants afin d'induire une mort cellulaire. En effet, l'irradiation de la tumeur par ces rayonnements va induire des modifications et notamment des cassures de leurs brins d'ADN. Cela aura pour effet de faire nécroser les cellules ou de les faire rentrer en apoptose. Afin d'obtenir ce rayonnement, on va utiliser des accélérateurs linéaires de particules qui vont à terme induire un rayonnement de photons orienté de manière linéaire et précise. L'appareil est composé d'un collimateur, un accessoire constitué de lamelles multiples qui va donner au faisceau la forme voulue pour suivre au mieux les contours de la cible. La radiothérapie permet donc de traiter des tumeurs en essayant de limiter le plus possible la lésion des cellules saines adjacentes. C'est un traitement précis et adapté aux tumeurs difficiles d'accès. Il existe deux grands types de radiothérapies : la radiothérapie externe et la radiothérapie interne.

- **La radiothérapie interne** que l'on appelle aussi curiethérapie, consiste en l'introduction de la substance radioactive directement dans le corps, à proximité de la tumeur. L'introduction se fait grâce à un bronchoscope qui reste en place durant environ 30 minutes avant d'être retiré. L'effet des radiations sur la cellule peut être observé durant deux à quatre semaines. La curiethérapie est utilisée lorsqu'une voie respiratoire est bloquée par la tumeur ou lorsqu'une radiothérapie externe classique n'est pas réalisable.
- **La radiothérapie externe** est la plus répandue des deux techniques. Elle consiste en une radiation localisée sur la tumeur qui est envoyée à travers la peau et les tissus. Contrairement à la curiethérapie qui utilise une source radioactive pour émettre les rayons, on va ici utiliser une machine appelée accélérateur linéaire de particule. Afin de ne pas induire trop d'effets indésirables sur les cellules saines, les irradiations sont

fractionnées en plusieurs séances étalées dans le temps pour permettre aux cellules saines exposées de se régénérer plus rapidement que la cellule tumorale visée.

Nous allons maintenant nous concentrer sur la radiothérapie externe qui reste tout de même la plus répandue. Avant de réaliser ce traitement, différents examens comme des TEP et des scanners sont pratiqués afin d'obtenir une cartographie précise de la tumeur et de localiser la zone à traiter de manière précise. Il existe différentes techniques. La plus classique est la radiothérapie conformationnelle, qui va permettre d'irradier la tumeur avec différents angles d'attaque afin de s'adapter au volume et à la forme à traiter. Cette volonté de protéger les tissus sains adjacents a fait naître la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) qui permet de moduler la dose délivrée en cours de séance par chaque faisceau, afin d'épargner le plus de tissus sains possibles. Les poumons étant un organe perpétuellement en mouvement, il est difficile d'en cibler une partie fixe.

Lors d'un examen classique, il faut prendre en compte les positions extrêmes de la tumeur au moment de l'inspiration et de l'expiration, en touchant donc une zone large de tissus sains. Afin de limiter ce phénomène, on peut réaliser de la radiothérapie asservie à la respiration. Cette technique consiste à baser l'émission des photons sur le rythme respiratoire du patient. Le patient doit bloquer sa respiration durant une vingtaine de secondes à un moment précis en se guidant d'un écran reproduisant sa respiration. On peut aussi faire un tracking de la tumeur et la suivre dans ses mouvements. Au fil du temps, les différents spécialistes ont souhaité des techniques encore plus précises pour cibler au mieux la tumeur. C'est alors qu'est apparue la radiothérapie stéréotaxique, technique consistant en une irradiation guidée par des images de haute précision. Cela permet de délivrer une dose élevée de rayonnement sur une zone infime grâce à l'aide de microfaisceaux. Il existe par exemple le CyberKnife qui est un appareil couplant à la fois le guidage par imagerie et la robotique assistée par ordinateur. Cela permet de traiter des zones inaccessibles par des techniques plus classiques, et également de traiter certaines métastases dans le cas d'échappement sur un site. En effet, des métastases localisées dans des zones sensibles comme le cerveau peuvent être traitées avec ce type de matériel.

Le Centre Oscar Lambret de Lille est d'ailleurs doté de la dernière génération du CyberKnife. Mis en service en janvier 2018, ce robot représente un espoir pour de nombreux patients.



Figure 23 : CyberKnife au sein du COL

La radiothérapie possède néanmoins, comme chaque technique, des effets indésirables qu'il faut prendre en compte. Les patients peuvent ressentir une fatigue inhabituelle dans les jours suivant l'intervention, une toux irritante ainsi que des réactions cutanées de type rougeurs et sécheresses. Certains patients présentent également des troubles de la déglutition. Des pansements œsophagiens sous forme de gel ou de sirop peuvent être prescrits afin de réduire ces sensations désagréables. Un savon surgras permettra quant à lui de limiter les effets cutanés de l'acte.

#### 2.4.4 L'immunothérapie

L'immunothérapie représente une nouvelle opportunité dans le traitement des cancers pulmonaires. Contrairement aux traitements classiques qui ciblent la cellule tumorale, l'immunothérapie va cibler les cellules immunitaires du soi afin de rétablir leur capacité à se défendre contre le cancer.

En situation physiologique le système immunitaire joue un rôle important dans la régulation des cellules tumorales. Suite à l'invasion du tissu sain par des cellules tumorales, une réaction inflammatoire se met en place et une réaction immunitaire antitumorale entre en jeu. Il existe donc une surveillance immunitaire des cellules malignes émergentes prévenant ainsi le développement de tumeurs.

Le concept d'immunoediting permet d'apprécier ce lien entre tumeur et système immunitaire.

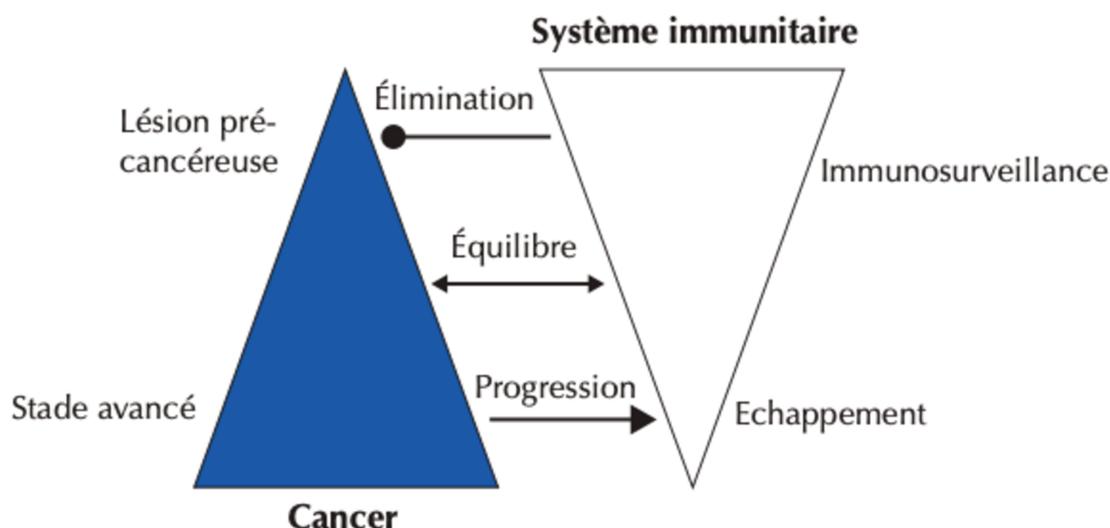


Figure 24 : Concept d'immunoediting

Grace à cette figure, il est facile de se rendre compte du lien entre le cancer et le système immunitaire. Comme indiqué précédemment, au stade précancéreux, le système immunitaire joue son rôle et permet une élimination des cellules néfastes. Mais au fil du temps, ces cellules malignes acquièrent des mécanismes d'échappement leur permettant de diminuer leur immunogénicité. Au fur et à mesure, il existe un phénomène de sélection de ces souches les plus résistantes à la surveillance immunitaire. Cette sélection permet aux cellules tumorales d'être en équilibre avec le système immunitaire et donc d'y échapper partiellement. À terme, on observe une phase d'échappement au système immunitaire avec une progression tumorale

(36). C'est ici que l'immunothérapie prend tout son sens : elle permet d'éviter l'échappement des cellules cancéreuses en rétablissant les capacités de défense du système immunitaire.

#### 2.4.4.1 L'immunité innée

Dans le cadre d'une réponse immunitaire, c'est l'immunité innée qui entre en jeu dans un premier temps. En effet, l'environnement tumoral induit l'activation de différents acteurs de défense. Les lymphocytes NK (Natural Killer) constituent une première ligne de défense antitumorale non spécifique. Que ce soit à travers l'utilisation de la voie FAS-FAS ligand ou à travers l'utilisation de la voie perforine/granzyme, ces lymphocytes NK permettent d'induire une lyse cellulaire.

Au sein de l'immunité innée, il existe également des cellules sentinelles qui ont la capacité via leur récepteur PRR (*pattern recognition receptor*) de reconnaître les motifs exprimés par les cellules pathogènes PAMP (*pathogen associated molecular pattern*). Les macrophages et les cellules dendritiques font partie de ces cellules sentinelles. La reconnaissance des PAMP par les PRR de ces cellules dendritiques entrainera une cascade immunologique ayant pour but d'induire la lyse de la cellule.

L'immunité innée constitue donc une première barrière permettant de détruire une partie des cellules pathogènes présentes dans l'organisme. La destruction de ces cellules entraîne la libération d'antigènes tumoraux qui seront captés par les cellules dendritiques. Ces cellules se différencieront après migration vers les noyaux lymphatiques, leur permettant ainsi de devenir des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). La présentation des antigènes par les CPA permet d'induire une réponse immunitaire spécifique antitumorale, il s'agit de la réponse immunitaire adaptative.

#### 2.4.4.2 L'immunité adaptative

Les cellules présentatrices d'antigènes vont venir exposer les antigènes tumoraux aux lymphocytes T (LcT) afin de les activer. Les LcT jouent un rôle majeur dans l'immunité adaptative et la réponse antitumorale. Après une première activation au niveau ganglionnaire, les LcT vont subir une deuxième phase d'activation au niveau du microenvironnement tumoral. C'est à l'occasion de cette deuxième activation que les LcT acquièrent leurs capacités effectrices.

L'activation des LcT par les CPA passe par l'utilisation de deux voies de signalisation importante :

- La reconnaissance spécifique de l'antigène : le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) portant le peptide est reconnu par le récepteur du Lymphocyte T (TCR).
- Le signal de co-stimulation : il y a une interaction entre le récepteur CD28 présent à la surface du LcT et les ligands B7 présents à la surface de la CPA.

Pour activer le lymphocyte T, il faut que ces deux voies de signalisation soient mises en place. (37)

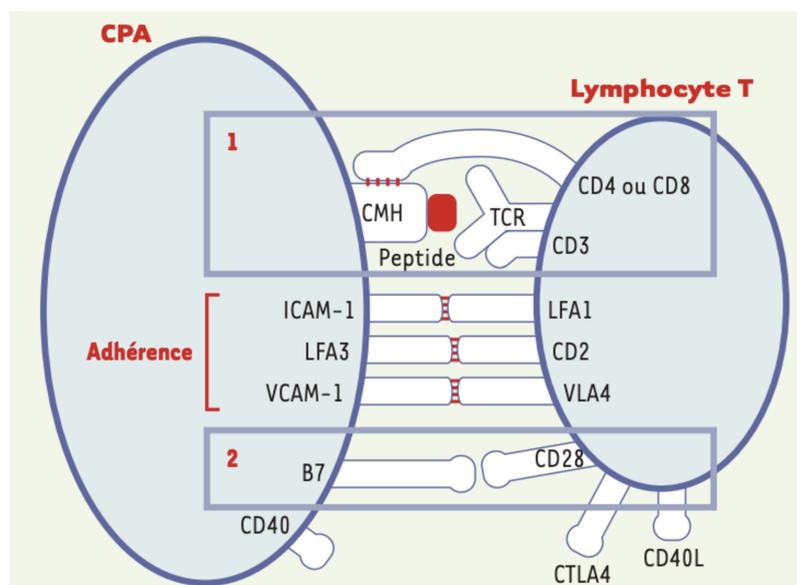


Figure 25 : Activation du Lymphocyte T par une CPA

L'activation du lymphocyte va lui permettre de se différencier en lymphocyte T4 mémoire et en lymphocyte T4 helper (LcT4 helper). Le LcT4 helper est alors capable de synthétiser des médiateurs chimiques, comme les interleukines, qui vont déclencher la réaction des autres lymphocytes et notamment des lymphocytes T8 (LcT8).

Les LcT8 sont dit « immunocompétents », c'est-à-dire qu'ils ont la capacité de lyser les cellules tumorales. Suite à leur activation par les interleukines émises par les LcT4 helper, les LcT8 se différencient en LcT cytotoxiques.

Les lymphocytes T jouent donc un rôle majeur dans l'immunité antitumorale. Les mécanismes impliqués dans la lyse des cellules tumorales dépendent pour beaucoup des LcT. C'est la raison pour laquelle la plupart des traitements immunologiques du cancer tentent de rétablir l'efficacité de ces lymphocytes.

Il y a une régulation physiologique des lymphocytes T afin d'éviter une réponse immunitaire excessive contre les tissus sains. Ainsi, il existe différents signaux activateurs ou inhibiteurs qui vont maintenir l'homéostasie lymphocytaire. Ces différents signaux passent par des récepteurs, appelés points de contrôle immunologiques (ou checkpoints immunologiques). Ils ont la capacité d'amplifier ou de freiner la réponse immunitaire.

Deux points de contrôle immunologiques vont particulièrement nous intéresser, il s'agit des récepteurs CTLA-4 et PD-1 qui ont une mission de rétrocontrôle négatif de manière physiologique. La plupart des traitements immunologiques du cancer vont cibler ces récepteurs afin de rétablir les défenses antitumorales. Afin d'expliquer comment fonctionnent ces traitements il est primordial de comprendre par quelles voies les cellules tumorales arrivent à échapper au système immunitaire.

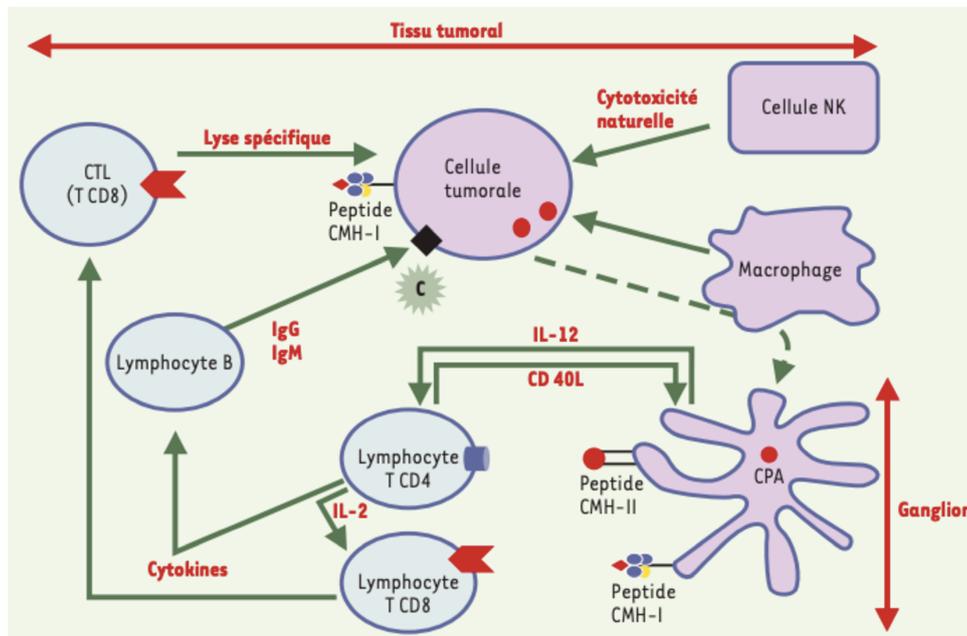


Figure 26 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire

### 2.4.4.3 Échappement au système immunitaire

Afin de poursuivre leur croissance, les cellules tumorales tentent d'échapper à la réponse immunitaire. L'échappement peut être inhérent à la cellule tumorale ou aux cellules effectrices du système immunitaire. (36)

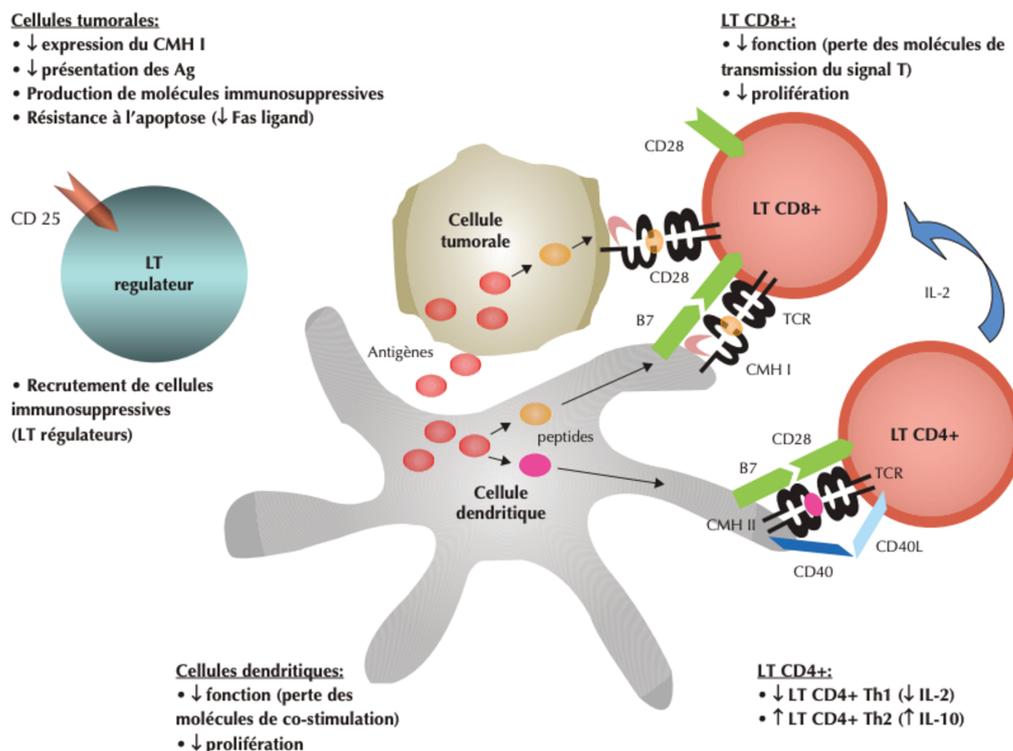


Figure 27 : Mécanismes d'échappement au système immunitaire

Comme indiqué sur la figure 27, il existe de nombreux mécanismes d'échappement au système immunitaire. Certains mécanismes sont inhérents à la cellule tumorale. On remarque parfois une diminution de l'expression du CMH, de cette manière les antigènes ne sont plus exposés par les cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T ne sont donc pas activés. Les cellules néoplasiques peuvent également résister à l'apoptose en inhibant l'expression membranaire de FAS ou encore en inhibant la voie perforine/granzyme.

Les cellules tumorales peuvent également synthétiser des ligands dont le but est d'aller se fixer sur des récepteurs et engendrer un rétrocontrôle négatif sur les LcT. De cette manière, la cellule tumorale induit une immunosuppression en détournant les voies physiologiques de l'homéostasie immunologique. Ce sont surtout les récepteurs PD-1 et CTLA-4 qui sont concernés. La cellule peut en effet synthétiser un ligand de PD-1 (PD-L1) qui ira se fixer sur le récepteur PD-1 du lymphocyte et entrainera ainsi son inhibition. Les cellules tumorales ont donc la capacité d'échapper au système immunitaire en induisant l'inhibition de celui-ci via un détournement de la voie physiologique de régulation.

Les traitements immunologiques du cancer ont pour vocation de lutter contre cet échappement en venant inhiber la liaison des checkpoints immunologiques avec leurs ligands (inhibition de la liaison PD-1 / PD-L1). Cette inhibition aura pour effet de maintenir un pool efficace de lymphocytes T qui n'auront pas été inactivés par le rétrocontrôle des checkpoints immunologiques

#### *2.4.4.4 Utilisation des inhibiteurs de checkpoints immunologiques*

Les checkpoints immunologiques représentent désormais une cible importante dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires. De nombreuses recherches comme l'étude PACIFIC (38) ou encore l'étude IMpower10 (39) montrent les apports bénéfiques de l'utilisation de ces immunothérapies.

Différentes spécialités ont ainsi vu le jour comme les anticorps monoclonaux anti PD-1 et anti PD-L1. Parmi ceux-ci nous pouvons par exemple citer :

- Pembrolizumab (Keytruda) → Anti PD-1
- Nivolumab (Opdivo) → Anti PD-1
- Durvalumab (Imfinzi) → Anti PD-L1
- Atézolimumab (Tecentriq) → Anti PD-L1

Il existe également des anticorps monoclonaux ciblant d'autres checkpoints immunologiques comme CTLA-4. Parmi ceux-ci nous pouvons par exemple citer :

- Ipilimumab (Yervoy)

Face à la multiplicité des mécanismes d'échappement au système immunitaire, on constate que le blocage d'un seul checkpoint peut parfois s'avérer inefficace, c'est pourquoi plusieurs inhibiteurs sont parfois associés entre eux afin d'augmenter la réponse au traitement. Il est ainsi possible d'observer l'association d'un anti CTLA-4 (Ipilimumab) avec un anti PD-1 (Nivolumab). L'association de ces deux traitements a d'ailleurs reçu une extension d'indication pour le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules le 16 juin 2021.

Ces différents traitements sont ainsi intégrés dans plusieurs protocoles de soins, le pembrolizumab possède notamment son AMM dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules, associé au carboplatine et au paclitaxel.

## 2.4.5 Les thérapies ciblées

Les propriétés spécifiques acquises par les cellules tumorales peuvent être dues à des mutations au sein de leurs gènes. Il est désormais possible d'identifier et de cibler ces mutations de manière précise. Cette thérapie est dite ciblée car elle n'agira que sur les cellules cancéreuses qui portent la mutation pathologique. Contrairement aux chimiothérapies qui peuvent avoir un tropisme négatif sur les cellules saines, les thérapies ciblées n'agiront que sur les cellules tumorales. Cela a pour effet de limiter les effets indésirables associés au traitement tout en augmentant l'efficacité de celui-ci. Chaque patient possède des mutations particulières et spécifiques, nous sommes donc ici dans une prise en charge personnalisée du patient. Ainsi, cette notion de spécificité de prise en charge peut être renforcée grâce à un accompagnement individualisé pour chaque patient, essentiellement par un travail d'éducation thérapeutique.

Différentes mutations génétiques peuvent conduire à l'apparition de cellules tumorales au niveau de l'arbre bronchique. Les traitements de thérapies ciblées vont agir spécifiquement sur ces mutations.

### 2.4.5.1 Les molécules anti-EGFR

Comme indiqué précédemment, une surexpression pathologique du gène codant pour le récepteur à l'EGF (EGFR) est responsable de l'activation de différentes voies de transductions du signal qui induisent la survie et la prolifération cellulaire.

Le ciblage de cette protéine à activité tyrosine kinase passe par une stratégie bien particulière. Celle-ci consiste en une inhibition intracellulaire du site kinase ATP-dépendant par une molécule dite inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). En bloquant l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF celui-ci ne peut plus transmettre les signaux de prolifération cellulaire.

Parmi les molécules anti-EGFR on distingue trois molécules qui sont largement représentées dans la prise en charge des cancers pulmonaire. Il s'agit de l'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib.

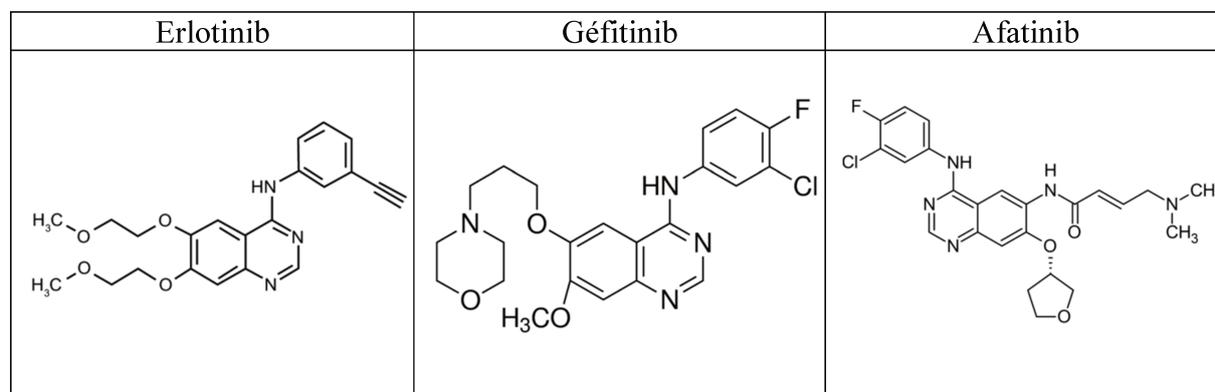


Figure 28 : Différence moléculaire entre Erlotinib, Géfitinib et Afatinib

#### 2.4.5.1.1 Anti-EGFR de première génération : l'erlotinib et géfitinib

Ces deux molécules agissent en inhibant de manière réversible la fixation de l'ATP sur l'EGFR par compétition avec celui-ci (Figure 29). L'erlotinib est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec ou sans mutation activatrice de l'EGFR. En revanche, le géfitinib est réservé pour les patients atteints de cancer à mutation activatrice de l'EGFR.

Ces traitements sont administrables per os sont délivrés en officine de ville, d'où l'intérêt d'être formé à l'utilisation de ces molécules.

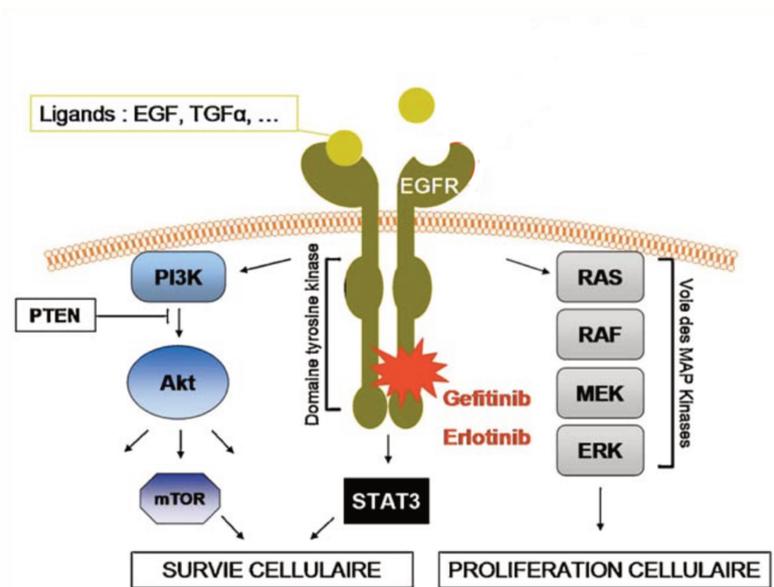


Figure 29 : Mécanisme d'action de l'erlotinib et du géfitinib

Différentes études ont été menées afin de prouver l'efficacité supérieure de ces traitements vis-à-vis des chimiothérapies classiques.

L'étude EURTAC (*European Randomised Trial of Tarceva vs Chemotherapy*) représente la première étude de phase III mise en place au niveau européen(40). Au sein de cette étude, 173 patients ont été éligibles à la randomisation de traitement. Parmi eux, 86 ont reçu de l'erlotinib et 87 ont reçu une chimiothérapie classique. Cette étude s'est surtout concentrée sur la survie sans progression de la maladie avec une moyenne à 9,7 mois sans évolution pour les patients sous erlotinib contre 5,2 mois pour les patients sous chimiothérapie. La thérapie ciblée permet donc de multiplier par deux la survie globale sans progression. L'erlotinib a également réduit de 63% le risque de progression de la maladie par rapport à une chimiothérapie standard. Cette thérapie induit donc un taux de réponse plus élevé ainsi qu'une toxicité diminuée vis-à-vis des chimiothérapies conventionnelles.

L'étude EURTAC ainsi que les différentes études qui la compléteront ont permis de montrer l'efficacité non négligeable de ces thérapeutiques, faisant d'elles de véritables molécules d'intérêt dans la prise en charge des cancers pulmonaires.

Ces deux molécules possèdent quelques effets indésirables, il est important d'en informer le patient afin d'en limiter l'apparition et la gravité. L'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase peut conduire à l'apparition de troubles ophtalmiques, à travers notamment des blépharites, des kératites ou encore de la sécheresse oculaire. Une attention particulière doit donc être portée aux patients ayant déjà présenté ce type d'antécédents ou ceux qui portent des lentilles de contact.

En début de traitement, des effets indésirables cutanés sont parfois observés. On peut effectivement voir apparaître chez certains patients des sécheresses et éruptions cutanées accompagnés de prurit. Dans les cas les plus graves, des syndromes de Lyell ou des lésions bulleuses sont observées. En effet, différentes études ont montré un vrai tropisme de ces molécules pour les cellules cutanées. Ainsi, dans un essai randomisé de phase III entre l'administration d'erlotinib ou de chimiothérapie conventionnelle on se rend compte que les principales toxicités de grade trois ou quatre concernent des éruptions cutanées. Ces éruptions sont apparues chez 13% des patients ayant reçu de l'erlotinib contre 0% des patients ayant reçu une chimiothérapie.

D'autres effets indésirables plus généraux sont aussi observés comme des diarrhées, des dyspepsies, des stomatites ou encore des paronychies.

Tous ces effets indésirables peuvent constituer des freins à la bonne observance du traitement par le patient, or l'efficacité de ces traitements per os dépend aussi énormément de la bonne adhésion du patient à son traitement. Le patient étant l'acteur principal de sa prise en charge il est primordial de le former à la détection et la prévention de ces différents effets indésirables. Des entretiens pharmaceutiques peuvent être une solution adaptée pour aborder le thème des effets indésirables et de l'observance avec le patient. Pour cela, différents documents synthétiques sont à la disposition du pharmacien afin de faciliter la compréhension du traitement par le patient (Annexe 2).

#### 2.4.5.1.2 Inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération : l'afatinib

L'afatinib est considéré comme un inhibiteur de tyrosine kinase de 2<sup>ème</sup> génération. Contrairement à l'erlotinib et au géfitinib, celui-ci ne cible pas exclusivement l'EGFR (HER-1) mais aussi d'autres récepteurs de la famille HER (HER 2 et 4).

L'afatinib est indiqué dans le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules, localement avancés ou métastatiques, présentant une mutation activatrice de l'EGFR chez des patients naïfs à d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase. L'afatinib possédant des effets indésirables très semblables aux deux molécules précédentes, l'éducation du patient vis-à-vis de son traitement y est donc tout aussi importante.

### 2.4.5.2 Les molécules anti-ALK

Les translocations EML4-ALK interviennent dans 3 à 7% des CPNPC. Cette translocation va induire l'activation du domaine tyrosine kinase et permettre la prolifération cellulaire ainsi que la résistance des cellules en apoptose. Cibler l'ALK muté permet donc de lutter contre la prolifération des cellules tumorales. C'est dans ce but qu'a été développé le crizotinib, un inhibiteur d'ALK, de ROS et de MET. ROS et MET sont des récepteurs à activité tyrosine kinase qui peuvent avoir une action importante en cas de mutation et de réarrangement. L'inhibition induite par le crizotinib permet de bloquer le cycle cellulaire en phase G1-S et induit l'apoptose des cellules présentant la mutation.

Cette molécule de crizotinib est indiquée en monothérapie en cas de CPNPC avec ALK ou ROS1 positif avancé, en 1<sup>ère</sup> ligne ou après un traitement antérieur.

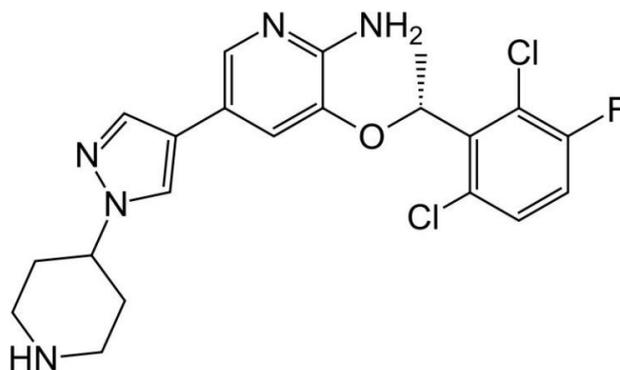


Figure 30 : Molécule de crizotinib

Ce traitement est présenté sous une galénique lui permettant d'être pris per os et d'être disponible en ville. Ainsi, le patient gère une grande partie de son traitement en autonomie. Il est primordial de rappeler aux patients sous thérapies ciblées que de nombreuses interactions médicamenteuses peuvent avoir lieu et influencer ainsi sur l'efficacité et la toxicité du traitement.

Par exemple, le crizotinib est métabolisé au niveau du foie par les cytochromes, il présente donc des interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques comme le millepertuis et le jus de pamplemousse. Ce traitement présente aussi un tropisme cardiaque en induisant des effets indésirables de type bradycardie, insuffisance cardiaque, ou allongement de l'espace QT (41). Il est donc important de prendre en considération les traitements associés pouvant aggraver ces effets. Le pharmacien possède donc un rôle préventif et éducatif important dans la prise en charge des patients sous traitement anticancéreux per os.

Cette nouvelle méthode de prise en charge par la thérapie ciblée a également poussé au développement de nouvelles thérapeutiques basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Ces anticorps peuvent cibler différentes protéines ou récepteurs afin de venir inhiber la prolifération cellulaire des cellules tumorales.

### 2.4.5.3 Les anticorps monoclonaux

Dans le cancer pulmonaire, les anticorps monoclonaux sont surtout utilisés dans le but précis de bloquer l'angiogenèse en inhibant un de ses facteurs clé : le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

Au-delà d'une certaine taille, une cellule tumorale nécessite une vascularisation plus importante afin de pouvoir se développer, c'est ce que l'on appelle l'angiogenèse. Sans ce phénomène, les tumeurs entreraient dans un état de dormance et leur croissance serait donc arrêtée.

L'angiogenèse des tumeurs dépend d'un équilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques. En cas de déséquilibre, les facteurs pro angiogéniques peuvent prendre le dessus et induire la vascularisation de la tumeur. C'est ce que l'on appelle un switch angiogénique (42).

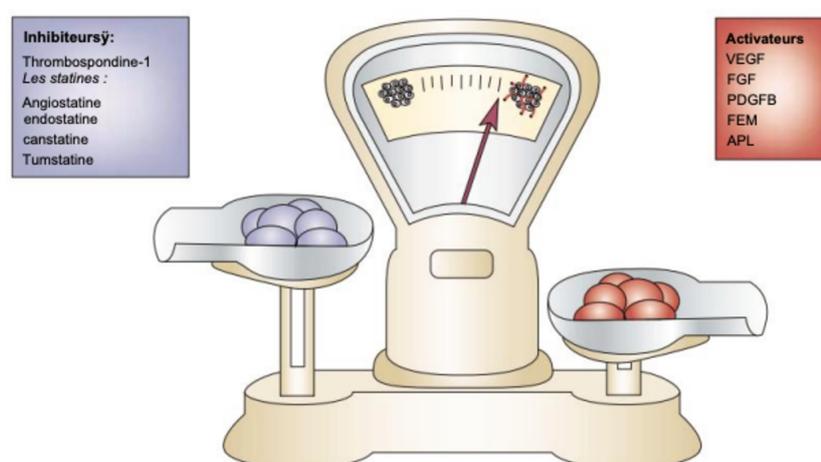


Figure 31 : Facteurs influençant l'angiogenèse

Parmi les différents facteurs induisant l'angiogenèse tumorale, le VEGF apparaît comme une cible privilégiée. Différentes études ont ainsi permis de montrer que l'expression de VEGF chez des patients atteints de CPNPC était un facteur de mauvais pronostic pour la survie du patient. (43).

Afin de mieux comprendre l'importance d'inhiber ce facteur VEGF, il est important d'observer son fonctionnement.

Le VEGF est un facteur de croissance vasculaire : son récepteur possède une activité tyrosine kinase et son activation entraîne l'expression de signaux de prolifération et de survie au sein de la cellule endothéliale. La liaison du VEGF sur son récepteur entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire et permet la formation de capillaires. Il est donc capable de former de nouveaux vaisseaux.

Le VEGF est formé d'une famille de cinq iso molécules (VEGF A, B, C, D, E). Parmi ces différentes molécules, c'est le VEGF A qui est le plus angiogénique via sa fixation sur son récepteur VEGFR-2. Différents facteurs peuvent induire l'expression du VEGF-A, comme l'hypoxie cellulaire qui joue par exemple un rôle majeur dans la prolifération cellulaire. En effet, lorsque la cellule se retrouve une hypoxie, la phosphorylation oxydative se transforme en

un métabolisme anaérobie induisant l'expression sélective de certains gènes. Une grande partie de ces réponses cellulaires sont médiées par un facteur inductible par l'hypoxie : le facteur HIF1 $\alpha$  (*Hypoxia inducible factor*). HIF1- $\alpha$  contrôle l'expression de différents gènes et notamment celui du VEGF. Ainsi l'activation de ce facteur via l'hypoxie entraîne l'expression du gène VEGF ce qui induit à terme une angiogénèse tumorale. (44)

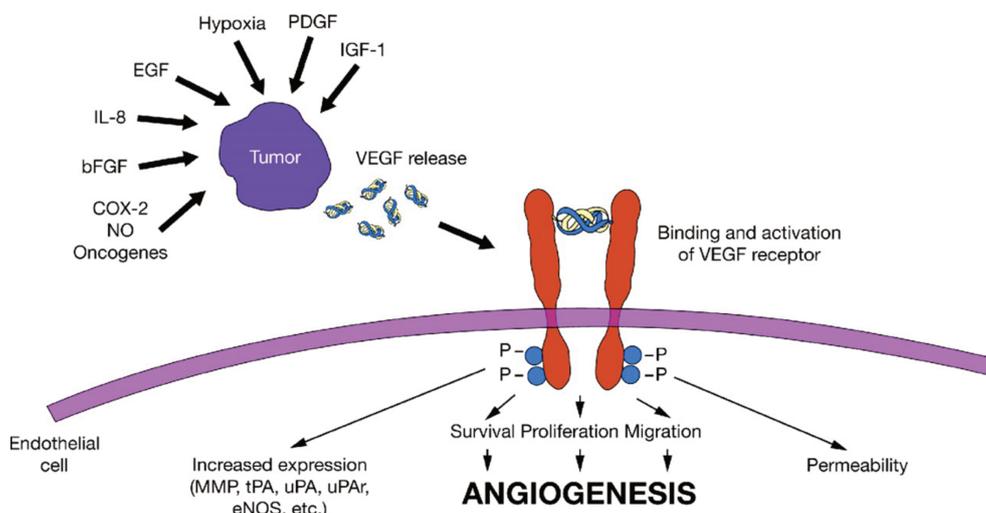


Figure 32 : Angiogénèse induite par le VEGF

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui va venir cibler le VEGF- $\alpha$  et inhiber ainsi sa liaison sur son récepteur. De ce fait, l'angiogénèse se retrouve bloquée et la cellule ne peut plus croître et proliférer. L'association de bevacizumab avec un sel de platine est indiquée en première intention dans le traitement du CPNPC avancé ou métastatique. L'utilisation concomitante de ces deux traitements permet d'améliorer la réponse au traitement en augmentant l'efficacité cytotoxique de la chimiothérapie.

Il apparaît donc clairement que le cancer pulmonaire est une pathologie multifactorielle omniprésente de nos jours. La prise en charge de cette pathologie est d'une complexité croissante notamment à cause des différentes alternatives thérapeutiques qui sont proposées au patient. En tant que professionnel du médicament, le pharmacien a un rôle prépondérant dans l'accompagnement du patient, il représente en effet un acteur de proximité facilement consultable par le patient qui s'intègre parfaitement dans le parcours de soin de celui-ci. En parallèle, le patient devient de plus en plus un acteur de son traitement, notamment car de plus en plus de traitements sont disponibles en pharmacie de ville. Le fait d'éduquer le patient, tant sur sa pathologie que sur son traitement permet d'améliorer l'efficacité de sa prise en charge tout en diminuant les effets néfastes qui en découlent. Il est primordial que le pharmacien d'officine s'intègre dans le parcours de soin du patient en lui apportant son expertise sur le traitement qui lui a été proposé. La mise en place d'entretiens pharmaceutiques en oncologie est une bonne alternative qui doit être mise en avant dans les pharmacies françaises. Ainsi, le pharmacien joue ainsi son rôle d'acteur de proximité en participant à l'éducation du patient grâce à ses compétences sur le médicament.



## **3 L'éducation thérapeutique des patients (ETP)**

---

### **3.1 Définition de l'ETP**

Selon l'OMS, « *L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* ». (45)

Une maladie chronique est considérée comme : « *une maladie de longue durée, évolutive avec un retentissement sur la vie quotidienne* » (46). Le cancer broncho-pulmonaire, avec son inscription à la liste des affections de longue durée (ALD 30), entre bien dans le cadre des maladies chroniques. Vivre avec une maladie chronique implique des changements dans le quotidien du patient : il doit développer ses connaissances sur sa pathologie et son traitement, acquérir des compétences d'auto-surveillance, et d'auto-adaptation en fonction des aléas du quotidien. Le malade a ainsi la nécessité de vivre avec sa maladie et d'être un acteur primordial de sa prise en charge.

En parallèle, la place des soignants dans le parcours de soin du patient change. Les discours parfois paternalistes sont remplacés par la volonté d'une collaboration étroite avec le patient. La responsabilité des professionnels de santé n'est pas pour autant réduite, ici le changement s'opère dans la manière de transmettre les informations.

La prise en charge du patient ne consiste d'ailleurs plus en un simple transfert d'informations. Le rôle du soignant est de conseiller et d'éduquer le patient pour lui permettre de vivre au mieux avec la maladie.

### **3.2 Réglementation de cette pratique**

#### **3.2.1 Avant la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009**

Avant les années 2000, l'éducation thérapeutique de certains patients était déjà mise en place par certains professionnels de santé soucieux d'apporter à leurs patients les clefs pour vivre de manière plus autonome avec leur maladie. Mais jusqu'à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, le cadre réglementaire entourant cette pratique était assez flou. Il existe d'ailleurs peu de recommandations utilisables.

Ce n'est qu'en 1998, que l'OMS publie des recommandations sur la formation des professionnels de santé qui souhaitent réaliser de l'ETP (45)(47).

A partir des années 2000, on assiste à une volonté d'intégrer l'éducation thérapeutique dans les différentes lois et plans nationaux :

- Le plan national d'éducation pour la santé de 2001 précisait que : « *L'éducation thérapeutique, ou éducation du patient, fait partie de l'éducation pour la santé. Elle s'adresse aux personnes engagées dans une relation de soins et à leur entourage. Elle est intégrée aux soins et mise en œuvre par les différents professionnels de santé exerçant en ville ou à l'hôpital. Elle aide notamment les personnes atteintes d'une*

*pathologie telle que le diabète, l'épilepsie, l'asthme ou le cancer à assumer au quotidien leur maladie et ses conséquences sur leur vie personnelle, familiale, professionnelle et sociale, à gérer leur traitement, à prévenir les complications et les rechutes. » (48)*

- Une politique de prévention est définie pour la première fois le 4 mars 2002 avec la loi n°2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de soin. L'article L. 1417-1 stipule notamment : « *La politique de prévention a pour but d'améliorer l'état de santé de la population en évitant l'apparition, le développement ou l'aggravation des maladies ou accidents et en favorisant les comportements individuels et collectifs pouvant contribuer à réduire le risque de maladie et d'accident. A travers la promotion de la santé, cette politique donne à chacun les moyens de protéger et d'améliorer sa propre santé. La politique de prévention tend notamment [...] à développer des actions d'information et d'éducation pour la santé, à développer également des actions d'éducation thérapeutique* ». (49)

Cette loi du 4 mars 2002 a d'ailleurs permis la création de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) qui a notamment pour but de « *développer l'éducation thérapeutique sur l'ensemble du territoire en tant que mission de santé publique* » (article L. 1417-4).

Le développement de l'éducation thérapeutique était de nouveau encouragé lors d'appels à projets sur l'asthme, le diabète et les maladies cardiovasculaires dans la circulaire du 12 avril 2002. (Circulaire n°2002-515).

- En 2007, le plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques comportait des mesures pour développer l'éducation thérapeutique. On remarque aussi la présence de l'axe 2 qui avait pour but « *d'élargir la médecine de soin à la prévention* » (50). On retrouvait ainsi dans cet axe des mesures comme :
  - « *Intégrer à la formation médicale l'éducation thérapeutique du patient* »
  - « *Rémunérer l'activité d'éducation du patient à l'hôpital et en ville* »
  - « *Mettre des outils d'éducation thérapeutique à disposition des médecins traitants* »
  - « *Reconnaître de nouveaux acteurs de prévention* »

Afin de favoriser la mise en place de cette pratique, la Société Française de Santé Publique a formulé en juin 2008, dix recommandations pour le développement de l'éducation thérapeutique en France (51) :

- Intégrer la définition de l'éducation thérapeutique dans le code de santé publique
- Intégrer dans la prochaine Loi de santé publique les modalités d'organisation des programmes d'éducation thérapeutique : orientation pour le national, pilotage pour le régional
- Confier l'orientation nationale au ministère de la Santé
- Confier aux pôles prévention des ARS le pilotage régional des programmes régionaux d'éducation thérapeutique
- Diffuser un appel à programmes ARS sur la base d'un cahier des charges et des orientations nationales
- Créer un fond sanctuarisé « *éducation thérapeutique de ville* »

- Pour l'hôpital, financer des programmes agréés : financement MIG ou création de tarifs forfaitaires « éducation thérapeutique »
- Mettre en place des programmes pluriannuels qui font l'objet d'une convention d'objectifs et de moyens et sont soumis à des évaluations tous les quatre ans
- Faire évaluer ces programmes de manière indépendante
- Structurer les offres de formation

Ces différentes mesures ont permis d'intégrer de manière plus évidente l'éducation thérapeutique du patient dans la politique de santé publique française, notamment avec la loi HPST.

### **3.2.2 Après la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009**

Le 21 juillet 2009, la loi Hôpital Patients Santé Territoires est promulguée et peut être résumée par quatre grands axes :

- La modernisation des établissements de santé
- L'amélioration de l'accès à des soins de qualité
- La prévention et la santé publique
- L'organisation territoriale du système de santé

Cette loi HPST, à travers sa volonté de s'intégrer dans une démarche de prévention va permettre d'inscrire l'ETP dans le Code de santé publique. Ainsi l'article 84 précise que : « *L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie* ». (3) Les points développés dans cet article sont importants car ils intègrent l'ETP comme un acte de soin à part entière et non comme une action d'accompagnement comme une autre.

Afin d'apporter plus de précisions sur la mise en place des programmes d'ETP, différents décrets ont vu le jour le 2 août 2010. Le décret n°2010-906 précise notamment les compétences nécessaires afin de mettre en œuvre des programmes d'ETP. Il indique que le professionnel de santé doit disposer de quatre compétences :

- Compétences relationnelles
- Compétences pédagogiques
- Compétences méthodologiques et organisationnelles
- Compétences de soins

La loi HPST précise également que l'ETP doit être réalisée dans la conformité d'un cahier des charges et soumis à autorisation par les agences régionales de santé (ARS). Ainsi, le décret n°2010-904 expose les différentes informations que doit comprendre le dossier afin d'être autorisé. Celui-ci doit contenir des informations relatives :

- Aux objectifs du programme et à ses modalités d'organisation
- Aux effectifs et à la qualification du coordonnateur et des personnels intervenants dans le programme
- A la population concernée par le programme
- Aux sources prévisionnelles de financement

Le directeur de l'ARS a ensuite deux mois après réception du dossier complet pour se prononcer sur l'acceptation ou non du dossier. Sans réponse de sa part dans ce délai, le dossier est considéré comme validé. Une fois délivrée, cette autorisation est valable quatre ans et renouvelable pour une période identique par le directeur de l'ARS. La mise en place de ces ateliers d'ETP peut se réaliser au sein d'un établissement de santé (public ou privé), dans une maison de santé, au sein d'une association ou encore dans le cadre d'un réseau de santé.

Comme l'indique l'article R1161-3, le programme est « *coordonné par un médecin, un autre professionnel de santé ou par un représentant dûment mandaté d'une association de patient. [...] Un programme doit être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de professions différentes [...] lorsqu'un programme n'est pas coordonné par un médecin, l'un de ces deux professionnels de santé est un médecin.* » (52)

Afin de pouvoir mettre en place des programmes d'ETP, chaque participant doit justifier d'une formation théorique et pratique d'une durée de 40 heures comme le précise l'arrêté du 2 août 2010. (53)

Cette loi permet ainsi de montrer la nécessité d'une prise en charge pluri-professionnelle du patient. Le pharmacien en tant que professionnel de santé spécialiste du médicament peut donc avoir une place centrale dans la mise en place de ces programmes.

En effet, jusqu'alors cantonné à un rôle de préparation et de dispensation des traitements, le pharmacien se voit confier de nouvelles missions grâce à la loi HPST. Ainsi, depuis une quinzaine d'années, le pharmacien s'investit dans des missions de prévention, de dépistage, ou encore d'éducation thérapeutique.

L'article L5125-1-1 A, précise notamment que : « les pharmaciens d'officine peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patient ». (54)

Différents arrêtés viendront définir de manière précise ces nouvelles opportunités qui s'offrent au pharmacien :

- L'arrêté du 1<sup>er</sup> août 2016 précise que les pharmaciens ont la possibilité de réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) angine, grippe et glycémie capillaire.
- L'arrêté du 10 mai 2017 indique que le pharmacien a la possibilité de vacciner contre la grippe un certain type de patient ciblé par les recommandations vaccinales.
- L'arrêté du 10 mars 2020, paru durant la période de Covid-19, permet au pharmacien de réaliser des tests sérologiques de détection à SARS-Cov-2.

### **3.2.3 La convention du 4 avril 2012**

La dernière convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens (FSPF, USPO, UNPF).

Avec celle-ci, le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient est une fois de plus réaffirmé. En effet, cette convention a pour but de revaloriser les missions de santé publique du pharmacien.

Ainsi les avenants 1 et 4 de cette convention prévoient la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour le patient sous AVK (55) ou souffrant d'asthme (56). Grâce à ces entretiens, le pharmacien possède de véritables missions d'éducation thérapeutique en accompagnant le patient dans la prise en charge de son traitement.

Quelques années plus tard, les bilans partagés de médicaments (BPM) verront le jour avec l'instauration des avenants 11 et 12 de cette convention. Ce troisième type d'entretien pharmaceutique consiste en un véritable programme de suivi pharmaceutique personnalisé destiné à une population bien particulière. Depuis l'avenant 19, tout patient de plus de 65 ans polymédiqué avec plus de cinq principes actifs durant une période d'au moins six mois est éligible au BPM. Cette nouvelle mission du pharmacien permet ainsi d'améliorer l'observance des patients ayant un traitement chronique tout en limitant l'iatrogénie médicamenteuse favorisée par la polymédication.

Ce n'est que quelques années plus tard, avec l'avenant 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 que le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de cancer change radicalement. Ces patients sous anticancéreux oraux pourront désormais bénéficier d'un accompagnement pharmaceutique privilégié sous forme de trois entretiens annuels. Nous reviendrons plus tard sur la manière dont sont réalisés ces entretiens.

On remarque donc bien l'évolution qu'a connu le métier de pharmacien, les différentes lois et avenants à la convention du 4 avril 2012 ont intégré de nouvelles missions dans la pratique officinale faisant du pharmacien un acteur de santé de proximité, évoluant de manière coordonnée avec ses confrères afin de participer à l'éducation thérapeutique du patient.

Il est maintenant possible de synthétiser la réglementation qui encadre cette pratique.

L'ETP peut être réalisée de manière collégiale avec différents professionnels de santé après acceptation du dossier par le directeur de l'ARS. Un pharmacien d'officine peut donc apporter son expertise en s'associant avec d'autres professionnels de santé, afin d'élaborer et réaliser de l'ETP.

Le pharmacien a également la possibilité, à travers les nouvelles missions qui lui sont confiées, de réaliser des entretiens pharmaceutiques. Ces derniers permettront d'améliorer la qualité de vie des patients en améliorant leurs connaissances sur leur pathologie et leur traitement.

### 3.3 Les intervenants au sein d'un programme d'ETP

Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge d'un patient ayant une maladie chronique peut participer à l'ETP. La mise en place d'un programme relève d'un travail collégial entre ces différents acteurs. La coopération est le maître-mot pour définir le lien qui s'établit entre les différents professionnels d'un programme d'ETP. Chaque professionnel apporte avec lui ses connaissances spécifiques et son expérience. Cette pluridisciplinarité permet d'enrichir les informations données au patient, avec différents points de vue et réflexions apportées.

Comme indiqué précédemment, le programme d'ETP doit être mis en place par au moins deux professionnels de santé de professions différentes. Le médecin, qui doit toujours être présent au sein d'une équipe, est un acteur primordial de cette activité. Il permet au patient de mieux comprendre sa pathologie, d'avoir les différentes clefs afin d'améliorer son quotidien avec la maladie.

Le médecin doit néanmoins être accompagné de professionnels spécialisés dans un domaine particulier afin d'apporter une expertise supplémentaire au patient. C'est ici que le pharmacien joue un rôle primordial. En tant que spécialiste du médicament il représente un acteur important de l'accompagnement du patient. Il est ainsi garant de la bonne observance, son expertise permet aussi de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse. Le pharmacien d'officine est également un acteur de proximité, facilement accessible qui est omniprésent dans le parcours de soin du patient. Son implication dans différents programmes d'ETP constitue ainsi une continuité du travail d'accompagnement réalisé au sein de l'officine.

Face à la complexité des différentes chimiothérapies orales, la place centrale du pharmacien dans l'éducation du patient est encore une fois accentuée. Il permet d'éduquer le patient à la prise optimale de son traitement tout en lui apprenant à gérer les possibles effets indésirables induits par celui-ci.

D'autres professionnels peuvent également intervenir au sein d'un programme d'ETP. Leurs connaissances approfondies et spécialisées représentent une aide précieuse afin de répondre aux besoins et questions du patient. On peut ainsi citer différents acteurs comme les chirurgiens-dentistes, sage-femmes, orthophonistes, pédicures-podologues, kinésithérapeutes, diététiciens, infirmiers, psychomotriciens, psychologues, etc. Tous ces acteurs permettent de répondre aux besoins du patient dans son intégralité et non pas à travers le seul prisme de sa maladie.

Il existe aussi d'autres professionnels qui peuvent apporter leurs expertises. Il est par exemple fréquent de faire intervenir des spécialistes en onco-esthétique ou des éducateurs en activité physique adaptée. Ils permettent aux patients de mieux apprécier leur nouveau corps en les aidant à reconstruire une image positive d'eux. Ces acteurs peuvent être d'une aide précieuse afin d'améliorer la perception que la personne a de sa maladie.

Dans certains programmes d'ETP, notamment lors de séances collectives, il est possible de faire intervenir certains patients souffrants ou ayant souffert de la même maladie. Les patients peuvent alors se sentir compris.

## 3.4 Les enjeux de l'ETP

### 3.4.1 Les enjeux pour la société

L'éducation thérapeutique du patient est devenue au fil du temps, une pratique reconnue et nécessaire à l'accompagnement du patient atteint d'une pathologie chronique. Les bénéfices pour le malade ne sont plus à démontrer. En revanche, qu'en est-il de l'impact économique de l'ETP ?

Un patient accompagné par une équipe pluri-professionnelle dans un programme améliore nécessairement sa prise en charge. Cet accompagnement lui permet de repérer et prévenir les différents effets indésirables tout en ayant les clefs pour diminuer les symptômes liés à sa maladie. La mise en place de cet accompagnement personnalisé permet aussi de renforcer la prévention : le patient est ainsi mieux suivi et l'apparition de complications s'en trouve diminuée.

Toutes ces mesures ont un effet bénéfique sur les coûts de santé publique en diminuant les dépenses inhérentes aux possibles complications et hospitalisations. Cette démarche permet également d'éviter que l'état de santé de la population, qui est vieillissante, ne s'aggrave.

Ce bénéfice induit par la pratique de l'ETP est néanmoins difficilement quantifiable. Comme l'indique la HAS dans son analyse économique et organisationnelle de 2008 (57) « *les nombreuses études disponibles sont insuffisantes pour démontrer ou infirmer globalement l'hypothèse d'efficacité de l'éducation thérapeutique (rapport satisfaisant entre les résultats de l'action et les coûts générés)* ». L'hétérogénéité des différents programmes, ainsi que les différences de démarches qualités rendent la synthèse des bénéfices économiques difficile à effectuer.

Toutefois, une amélioration du contrôle de certaines maladies chroniques est observée avec réduction du recours aux urgences et réduction du coût lié aux complications.

Suite à cette analyse, la HAS a émis différentes recommandations afin de favoriser le développement de l'ETP. Il est ainsi primordial de développer cette pratique en mettant en place une stratégie visant à rendre les différents programmes cohérents tout en respectant un certain niveau de qualité.

### 3.4.2 Les enjeux pour le patient

Les enjeux pour le patient atteint d'un cancer pulmonaire sont multiples.

Suite à l'annonce du diagnostic, l'accompagnement du patient à travers l'ETP permet de limiter l'effet « coup de massue ». En effet, un accompagnement personnalisé permet de répondre aux questions du patient et de le soutenir dans son apprentissage. Le patient n'est plus seul face à sa maladie. La mise en place précoce d'un programme d'éducation thérapeutique permet ainsi de favoriser l'acceptation de la maladie. Cette étape est garante d'une meilleure observance ainsi que d'une meilleure prise en charge.

Passé cette étape cruciale de l'annonce du diagnostic, il est temps pour le patient de comprendre sa maladie afin de pouvoir mieux l'accepter et la gérer. Cette étape primordiale d'apprentissage

permet au patient de ne plus être spectateur mais acteur de sa prise en charge. Le terme même de patient se retrouve parfois remplacé par le mot « actient » qui désigne un patient qui agit. Cette autonomie est très importante afin de responsabiliser le patient qui apprend à mieux vivre avec sa maladie et non contre elle.

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe de nos jours une multitude de traitements possibles, que ce soit la chirurgie, la radiothérapie, les thérapies ciblées ou les différents traitements de chimiothérapies. L'éducation du patient lui permet de mieux apprécier la complexité des différentes thérapeutiques auxquelles il est confronté. Cela a un effet bénéfique sur son quotidien puisque les compétences acquises permettent de favoriser l'observance du traitement tout en diminuant l'iatrogénie.

Les traitements anticancéreux entraînent certains effets indésirables non négligeables. L'inclusion du patient dans un programme d'ETP lui permettra de s'y préparer et parfois même d'éviter leur apparition en adoptant des mesures préventives.

Cette partie du parcours de soin est primordiale, le patient a besoin d'être soutenu. Un accompagnement collégial permet ainsi de favoriser la prise en charge de la maladie dans tous ces aspects. L'impact de la maladie sur la vie quotidienne du malade s'en trouve réduit.

Les différents professionnels qui interviennent au sein du programme permettent de répondre aux besoins spécifiques du patient. On ne cible pas que la maladie mais bien le patient dans son intégralité. Ainsi des accompagnements nutritionnels, psychologiques, sophrologiques permettent d'améliorer la qualité de vie du patient. Le but recherché par l'ETP étant toujours d'améliorer la vie du patient avec la maladie en diminuant l'emprise que celle-ci peut avoir sur le quotidien du malade.

Ainsi pour résumer, l'ETP chez le patient atteint d'un cancer pulmonaire lui confère une autonomie et une responsabilité face à sa maladie. La prise en charge du patient est optimisée et sécurisée avec une amélioration de l'observance et une diminution de l'iatrogénie. Enfin, l'éducation thérapeutique du patient permet de lui apporter les clefs pour accepter la maladie dans son quotidien.

### **3.4.3 Les enjeux pour le pharmacien et le médecin**

Le métier de pharmacien d'officine est en pleine évolution. Depuis 2009 et la loi HPST, bon nombre de nouvelles missions ont été proposées aux pharmaciens. Ces nouvelles opportunités permettent de revaloriser la profession en plaçant le pharmacien comme un acteur de proximité qui a un rôle primordial dans le parcours de soin du patient. Ainsi le pharmacien a désormais des missions de prévention, de détection, de prescription, d'éducation et d'accompagnement. Ces opportunités sont néanmoins soumises à des règles et des protocoles précis.

L'éducation thérapeutique du patient s'intègre totalement dans ces nouvelles missions. Elles permettent de revaloriser la profession et donnent aux pharmaciens de nouvelles responsabilités. Ancrer un peu plus le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient lui permet aussi de gagner en crédibilité vis-à-vis des patients, qui considèrent encore un peu plus le pharmacien comme une source fiable d'information et non comme un simple dispensateur. La confiance du patient envers son pharmacien est ainsi renforcée.

Améliorer l'observance en diminuant l'iatrogénie est une mission quotidienne au sein d'une officine. L'accompagnement supplémentaire proposé avec l'ETP ne fait que renforcer le travail habituellement déployé au sein de l'officine. On retrouve donc un impact positif de l'ETP sur

ce qui est mis en place au sein des officines, elle s'intègre dans la continuité de la pratique quotidienne.

Les changements qui touchent le monde de l'officine ne sont pas sans conséquences, notamment pour les médecins. Certaines responsabilités sont ainsi transférées du médecin au pharmacien comme la réalisation de certains vaccins, de tests de dépistage ou encore la délivrance de certains traitements dans le cadre de dispensations protocolisées. Les médecins jusqu'alors surchargés se retrouvent ainsi délestés de certaines tâches. Cela leur permet de mettre ce temps gagné à profit pour d'autres aspects de leur profession. L'ETP, comme indiqué précédemment va permettre de diminuer les effets indésirables liés à la maladie et à son traitement, elle va permettre aussi de diminuer le nombre de rechutes et de complications. Cette amélioration de l'état de santé des patients est le but recherché par tout praticien, le bénéfice pour leur profession étant indéniable.

De plus, leurs patients vivant mieux et avec moins de comorbidités, cela diminue le nombre de consultations réalisées avec eux. Le bénéfice pour le médecin est non négligeable. Les complications liées à la maladie chronique étant évitées, il bénéficie alors de plus de temps pour prendre en charge d'autres pathologies plus aiguës. Ainsi, le praticien conserve tout de même une patientèle et cela n'engendre pas de perte de revenu importante pour lui.

### 3.5 Le déroulement d'un programme d'ETP

#### 3.5.1 Organisation des séances

Comme indiqué précédemment les séances d'ETP se réalisent en établissement de santé, au sein d'une maison médicale ou encore au sein d'associations.

Un programme d'ETP suit toujours une répartition en quatre étapes (58):

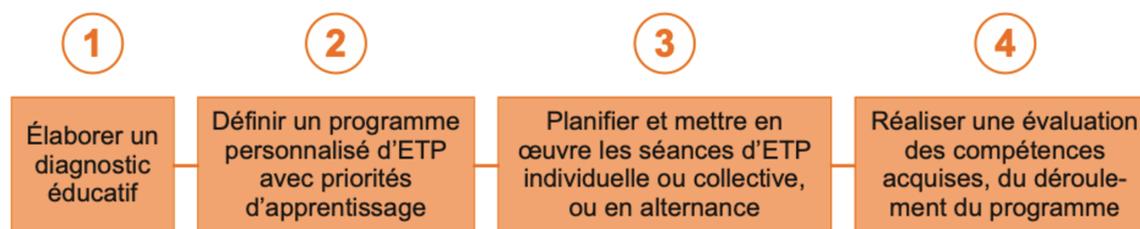


Figure 33 : Déroulement d'un programme d'ETP

Ces différentes étapes successives permettent d'avoir une homogénéité entre les différents programmes mis en place à l'échelle nationale. De plus, cela permet de mesurer l'efficacité du programme en évaluant les connaissances de base et celles acquises à la fin du programme.

#### 3.5.2 Le diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif du patient est une étape primordiale dans la réalisation de l'ETP. Il permet d'apprécier les connaissances et les lacunes qu'a le patient sur sa pathologie. Il permet aussi de connaître ses attentes vis-à-vis du programme. Cette étape est primordiale puisqu'elle

va déterminer la mise en place d'objectifs pertinents à atteindre. Le diagnostic permet aussi d'en apprendre plus sur la vie du patient, sur son quotidien et sa manière de vivre.

Cette discussion permet entre autres de cerner les conditions de vie du patient. Ainsi le professionnel de santé peut déceler des points d'amélioration sur lesquels travailler avec le patient.

Différents aspects peuvent être abordés durant ces discussions avec le patient :

#### *3.5.2.1 Dimension biologique = Qu'est-ce qu'il a ?*

Cette discussion permet d'en apprendre plus sur la pathologie du patient et ses antécédents. On va également s'intéresser à l'évolution de sa pathologie, son ancienneté. Ici le but est d'obtenir des informations sur l'état de santé physique du malade afin de cerner les enjeux et objectifs de l'ETP. Différentes questions ouvertes peuvent être utilisées :

- Que savez-vous de votre maladie ?
- Quel problème de santé vous semble le plus préoccupant ?
- Comment gérez-vous votre maladie au quotidien ?
- Parlez-moi de votre état de santé ?

#### *3.5.2.2 Dimension psychoaffective = Qu'est-ce qu'il fait ?*

Cet aspect de la discussion nous permet d'en apprendre plus sur le mode de vie du patient, sur son travail, ses horaires, ses passions. Cela nous permet aussi d'en apprendre plus sur sa relation au travail et avec ses proches. On peut ainsi l'interroger sur différents points :

- Comment vos habitudes ont-elles changé depuis la maladie ?
- Comment êtes-vous soutenu par votre entourage ?
- Parlez-moi de vos passions.

#### *3.5.2.3 Dimension psychologique, identitaire = Qui est-il ?*

Il est important d'aborder ce thème durant l'entretien afin de mieux connaître l'état d'esprit du patient. Cela permet également au pharmacien d'adapter son discours en fonction du moral et de la personnalité de celui-ci. Différentes questions peuvent ainsi être posées afin de cerner son contexte socioprofessionnel, ses conditions de vie, son état d'esprit :

- Parlez-moi de vous ?
- Comment vous sentez-vous ?
- Comment devrais-je vous présenter à mes collègues ?
- Comment pensez-vous être perçu par votre entourage ?

#### *3.5.2.4 Dimension cognitive = Qu'est-ce qu'il sait ?*

C'est une partie extrêmement importante qui permet d'en apprendre beaucoup sur l'état des connaissances du patient sur sa pathologie. Ainsi, cette partie permet de savoir ce que le patient sait de sa maladie, des évolutions possibles, des différents traitements qui s'offrent à lui. Cette étape permet aussi de cerner les représentations que la personne a de la maladie.

Cette étape permet aussi d'évaluer les capacités cognitives globales du patient afin d'adapter notre discours tout en mettant en place des objectifs adaptés.

Afin de cerner ces différents aspects il est possible de demander :

- Comment expliquez-vous votre maladie ?
- Que vous a-t-on expliqué sur votre maladie ?
- Comment prenez-vous vos traitements en ce moment ?
- Que savez-vous de vos médicaments ?
- A quoi devez-vous faire attention dans votre alimentation ?

#### 3.5.2.5 Dimension socio-économique = *Quel est son projet ?*

Ce thème permet de mesurer les envies, les projets ainsi que la manière dont le patient voit son futur. Cela permet d'apprécier sa motivation ainsi que la manière dont il peut s'impliquer dans le projet d'ETP. Donner un sens à son apprentissage permettra au patient de se projeter encore plus vers l'avenir. Le fait de trouver un but dans la vie du patient permet de légitimer l'apprentissage en lui faisant comprendre que cela lui permettra d'atteindre ses objectifs. Adapter le programme aux objectifs et envie du patient permet d'améliorer son implication. Au cours de l'entretien différents points peuvent être abordés :

- Qu'est-ce qui vous tient à cœur ?
- Quels sont vos objectifs pour l'avenir ?
- Quels sont vos facteurs de motivations ?
- Qu'avez-vous envie d'améliorer dans votre quotidien ?

Ainsi, durant l'entretien, il est primordial d'aborder tous ces thèmes afin de faire un diagnostic éducatif complet du patient. Les différentes dimensions abordées permettent de cerner le patient dans son intégralité que ce soit à travers sa maladie, ses connaissances, ses envies ou son avenir. Cela permet de trouver les ateliers adaptés afin de répondre à sa demande et à ses besoins. Cette étape primordiale permet d'aborder la deuxième qui consiste en l'élaboration d'un contrat éducatif.

### 3.5.3 L'élaboration d'un contrat éducatif

Une fois le diagnostic éducatif réalisé, vient le temps de définir les compétences mesurables et réalisables par le patient. Ici, le but est de travailler en accord avec le patient afin de trouver un compromis sur ce qui est réalisable ou non.

Le but n'est pas de mettre la barre trop haute, ni de vouloir travailler trop de compétences. Il vaut mieux cibler quelques compétences qui tiennent vraiment à cœur au patient, ainsi l'implication n'en sera que meilleure.

Il faut que ce contrat signé par le patient soit évolutif. C'est-à-dire qu'il doit s'adapter aux événements de la vie du patient.

Une fois le contrat éducatif élaboré et signé, l'équipe d'ETP pourra définir les moyens dont ils ont besoin pour satisfaire les compétences à acquérir. Les premières séances d'éducation peuvent alors être mises en place.

### 3.5.4 Réalisation des séances d'éducation

Les séances peuvent être réalisées soit en petit groupes de 8 à 10 personnes soit de manière individuelle. Dans le cas de séances de groupes, il faut rassembler des patients qui possèdent les mêmes besoins et objectifs. Ces séances de groupes peuvent être très bénéfiques puisqu'elles génèrent une dynamique de groupe. Cela permet aussi à certains patients en manque de liens sociaux d'avoir un contact privilégié avec d'autres personnes ayant le même parcours de vie. Le partage d'expérience et la transmission de savoir entre patient est une chose primordiale lors de ces séances de groupe.

Des séances individuelles sont également réalisables. Elles permettent de faciliter l'accès aux séances pour certains patients ayant des dépendances physiques, psychiques ou sensorielles. Certains sujets plus sensibles sont également plus facilement abordables lors de séances individuelles.

Les séances ne doivent jamais dépasser 45 minutes. Cette règle est valable pour les séances de groupes ou individuelles. En effet, une séance trop longue avec trop d'informations transmises au patient serait contre-productive. Le patient risquerait de ne pas pouvoir intégrer toutes les informations.

La réalisation des séances suit un ordre logique afin que le patient comprenne les différents objectifs et mesure ses progrès.

- La première partie de la séance consiste en une discussion avec le patient afin de le préparer à la séance. Les objectifs vont alors être définis et le programme de la séance lui sera présenté. Cette étape permet au malade de mieux cerner les objectifs du travail et conditionne ainsi un meilleur apprentissage du patient.
- La seconde partie de l'entretien consiste en la réalisation d'un ou plusieurs ateliers adaptés aux envies et besoins du patient. Différents supports peuvent être utilisés comme des exposés, des ateliers pratiques, des fiches récapitulatives. Tout l'enjeu de cette partie est de faire participer le patient afin que l'apprentissage soit le plus efficace possible. Il faut répondre à ses attentes et aux différents besoins rencontrés lors du diagnostic éducatif. Prenons l'exemple d'un patient ayant une mauvaise observance. Il est tout à fait possible de mettre en place des fiches récapitulatives afin de synthétiser les horaires de prises. Il ne faut pas simplement dicter le moment de prise, il faut faire comprendre au patient pourquoi tel médicament doit être pris à telle heure. Des ateliers plus pratiques incluant la manipulation de piluliers électroniques peuvent également être une solution à cette inobservance.
- A la fin de l'entretien il est primordial de faire le point avec le patient. Il faut discuter avec lui de son ressenti sur la séance et faire le point sur les compétences qui ont été abordées. Cette étape permet au patient de se rendre compte des progrès réalisés.

Les différents professionnels qui interviennent pendant les séances ont également du travail en amont et en aval des séances. Avant celles-ci il faut se renseigner sur le patient, ses traitements ainsi que les spécificités de sa pathologie. Une connaissance optimale du malade est nécessaire afin de proposer un accompagnement adapté.

A la fin de la séance, le professionnel doit également élaborer un rapport sur ce qui a été abordé durant celle-ci. Synthétiser le déroulé de la séance permet de mieux aborder les séances suivantes en s'appuyant sur les retours du patient.

### **3.5.5 Évaluation de fin de programme**

A la fin du programme d'ETP, l'évaluation des compétences acquises par le patient est nécessaire. Cela permet de mesurer l'efficacité du programme en comparant les attentes du début avec les compétences réellement acquises. On vérifie ainsi si les objectifs sont atteints à l'aide de questionnaires ou de questions types « vrai / faux ».

Le programme en lui-même est également évalué puisqu'on demande au patient son ressenti sur cette formation. Le patient pourra ainsi juger l'utilité du programme ainsi que l'organisation générale de celui-ci. Cela permet aux différents professionnels de santé de s'inscrire dans une démarche de perpétuelle évolution.

## **3.6 Les entretiens pharmaceutiques en oncologie**

### **3.6.1 Définition**

« Un entretien pharmaceutique est proposé par le pharmacien aux patients entrant dans le champ des programmes d'actions définis par le comité mentionné à l'article 50. Les parties signataires considèrent que l'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient.

L'entretien doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ;
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ;
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement ;
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement. » (59)

Comme indiqué précédemment, l'avenant 21 de la convention nationale du 4 avril 2012 marque un tournant dans le rôle du pharmacien d'officine. En effet, celui-ci a désormais la possibilité de réaliser des entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticancéreux oraux.

La bonne observance ainsi que la gestion des effets indésirables représentent de véritables enjeux qui nécessitent un accompagnement plus spécifique.

Cet accompagnement spécifique qui renforce les connaissances du patient vis-à-vis de son traitement se traduit par trois entretiens annuels qui ont pour but d'améliorer l'observance tout en diminuant les risques d'iatrogénie.

Ces entretiens sont disponibles pour les patients traités par anticancéreux oraux (ACO) comprenant les hormonothérapies, les traitements cytotoxiques ainsi que les thérapies ciblées. Comme l'indique la société française de pharmacie clinique, il convient de faire une distinction entre ETP et entretien pharmaceutique (EP). En effet, l'ETP répond à une législation précise, qui nécessite une déclaration à l'ARS pour permettre d'accompagner des patients traités au long court. Les EP peuvent faire partie d'un programme d'ETP mais concernent potentiellement tout patient sous ACO quelle que soit la durée de traitement. (60) Comme la réalisation des EP

s'inscrit dans une prise en charge pluriprofessionnelle, il est primordial d'avoir une communication renforcée avec les praticiens hospitaliers pour favoriser les échanges ville-hôpital.

### **3.6.2 Mise en place des entretiens pharmaceutiques**

Ces entretiens sont réservés aux patients majeurs sous traitement anticancéreux oral : ils s'adressent aussi bien aux patients en initiation de traitement comme à ceux qui sont déjà sous traitement. L'avenant 21 de la convention nationale différencie plusieurs types de traitements : ceux de la classe ATC L01 (les antinéoplasiques) et ceux de la classe ATC L02 (thérapies endocrines).

La première année, les EP se déroulent donc en trois étapes successives :

- L'entretien initial qui correspond à un recueil d'information ainsi qu'à une analyse du patient.
- Le deuxième entretien permet de cerner les difficultés du patient dans sa vie quotidienne en lien avec son traitement. Il permet d'avoir une idée des effets indésirables auxquels le patient pourrait être confronté.
- Le troisième entretien correspondant quant à lui à un travail spécifique sur l'observance du patient vis-à-vis de son traitement.

Néanmoins avant d'initier ces trois étapes, une étape d'information et d'intégration du patient au programme est primordiale.

#### *3.6.2.1 Intégration et information du patient*

Étape primordiale dans la mise en place des EP, l'intégration et l'information des nouveaux patients relève d'un travail conjoint de tous les membres de l'officine. Avant de s'impliquer dans la réalisation de tels entretiens il est donc primordial de former l'équipe officinale aux tenants et aboutissants d'une telle pratique. Chacun doit comprendre les enjeux et les objectifs de ces ateliers.

Après avoir expliqué au patient le but de l'entretien pharmaceutique il est important de s'assurer de son consentement en lui faisant remplir un bulletin d'adhésion disponible sur le site de l'assurance maladie (Cf. annexe 3). Ce document est à conserver par le pharmacien ainsi que par le patient.

Cette première prise de contact entre le pharmacien et le patient offre l'opportunité au professionnel de santé d'enrichir ses connaissances sur la molécule utilisée par son patient. Le pharmacien profite alors du délai entre cette prise de contact et le premier entretien pour se former et enrichir ses connaissances. Elles seront d'une aide précieuse afin d'accompagner le patient. L'institut national du cancer (INCA) met d'ailleurs à disposition des supports spécifiques pour chaque molécule. Elles représentent un véritable support que doit utiliser le pharmacien afin de préparer les entretiens (61) (Cf. Annexe 2). Il incombe également au pharmacien de rechercher les différentes interactions médicamenteuses ainsi que de préparer un plan de prise à remettre au patient.

C'est également durant cette étape que commence la facturation de l'acte. En effet, afin de commencer la prise en charge, le praticien pourra facturer via un code acte « TAC » à 0,1€ la nouvelle adhésion du patient. Cela marque le début du parcours du patient dans l'entretien pharmaceutique. (62)

Cette étape de préparation est primordiale afin de veiller à la bonne réalisation des étapes ultérieures.

### 3.6.2.2 *L'entretien initial*

Cet entretien représente une étape primordiale dans la prise en charge du patient. Elle conditionne notamment le succès des étapes suivantes.

Durant cette rencontre, le pharmacien aura pour but de recueillir le plus d'informations possibles sur le patient et son traitement afin d'avoir en sa possession toutes les données nécessaires à son accompagnement. Le professionnel de santé devra également cerner le ressenti du patient vis-à-vis de son traitement. Afin de garantir le bon usage du traitement, un schéma et des règles de prises pourront être donnés au patient en fin d'entretien.

L'assurance maladie met d'ailleurs à disposition des professionnels de santé, des documents spécifiques à chaque molécule qui représentent une trame qui doit être suivie durant cet entretien (63). (Cf. Annexe 4). Ces documents permettent d'orienter le discours du pharmacien afin d'obtenir différentes informations comme les habitudes des vies, les allergies et intolérances, les informations qu'a déjà reçu le patient via les confrères.

Ces fiches permettent également de mieux cerner la manière dont le patient perçoit son traitement.

Cet entretien est également l'occasion de rappeler au patient l'importance du dossier pharmaceutique (DP) et du dossier médical partagé (DMP) qui permettent d'avoir un meilleur suivi et une meilleure transmission des informations de santé du patient entre professionnels de santé. Le pharmacien doit s'appuyer sur tous les outils à sa disposition pour étoffer les informations qu'il a sur le patient.

La coordination interprofessionnelle est encore une fois primordiale ici. Le pharmacien peut informer les différents acteurs du parcours de soin du patient de son implication dans de tels entretiens. Il a également la possibilité de travailler avec ces acteurs pour avoir les informations les plus précises quant au traitement du patient.

L'entretien initial n'est pas qu'une simple rencontre où le pharmacien questionne le patient. Celui-ci a également un rôle important de prévention. Notamment sur le bon usage du traitement. Il va ainsi rappeler le danger de l'automédication, indiquer au patient les conduites à tenir et celles à éviter. Une éducation du patient vis-à-vis des potentiels effets indésirables est également possible.

Le praticien pourra remettre au patient un plan de prise ainsi que des consignes au patient afin de garantir le bon usage du traitement jusqu'au prochain rendez-vous. Celui-ci ne doit pas être trop espacé afin de favoriser la montée en compétence du patient.

### *3.6.2.3 L'entretien sur la gestion des effets indésirables et de la vie quotidienne*

Ce second entretien est à réaliser dans un délai assez proche du premier. Il permet de renforcer l'acquisition de compétences. Cet entretien porte sur deux aspects bien spécifiques : la vie quotidienne du patient avec son traitement ainsi que la manière dont il peut être amené à gérer les effets indésirables.

La détection ainsi que la prévention des difficultés liées au traitement dans la vie quotidienne du patient sont primordiales, permettant ainsi d'améliorer l'adhésion du patient à la thérapeutique.

Différents aspects doivent être abordés durant cet entretien. Il convient notamment d'apprécier la motivation du patient ainsi que d'analyser l'environnement dans lequel il évolue. En effet, un environnement sain est plus propice à une prise en charge réussie. Le traitement en lui-même a également un impact sur la vie du patient, il faut le questionner à ce sujet pour en mesurer l'ampleur.

L'échange avec le patient sur ces différents aspects permet de mettre en évidence des écarts intentionnels ou non avec les recommandations. Cela permet de déceler des points d'attention que le pharmacien devra aborder avec le patient.

La gestion des effets indésirables est un autre point majeur qui doit être abordé durant cet entretien. Il faut éduquer le patient afin qu'il puisse les éviter plus facilement ou à défaut mieux les détecter puis gérer une fois qu'ils surviennent. Des effets indésirables trop gênants vont avoir un impact non négligeable sur l'adhésion du patient au traitement.

Ce second entretien avec le patient permet également de préparer la troisième et dernière rencontre avec le patient qui porte notamment sur l'observance du traitement.

### *3.6.2.4 L'entretien sur l'observance du patient*

Comme nous l'avons indiqué à de nombreuses reprises, le but de ces EP est de favoriser l'efficacité ainsi que la sécurité du traitement. Ces deux points d'amélioration concourent à améliorer le quotidien du patient.

Cet entretien est réalisé un peu plus à distance des deux précédents (six mois après), il permet d'apprécier l'adhésion du patient sur une période un peu plus longue. Le questionnaire de Girerd permet d'apprécier et de mesurer l'observance d'un patient grâce à six questions fermées (64). Si le patient répond « oui » à au moins trois questions, on le considère comme non observant. C'est alors que le rôle du pharmacien est primordial, il faut comprendre pourquoi et comment ces mésusages interviennent afin de trouver une solution avec les prescripteurs.

Différents ateliers et conseils permettront au patient de mieux gérer son traitement tout en limitant l'impact négatif qu'il pourrait avoir sur son quotidien.

À la fin des trois entretiens annuels, une synthèse des conclusions précédemment réalisées est effectuée. Elle permet d'apprécier les progrès du patient et d'insister sur les points qu'il est encore nécessaire de surveiller. Cela représente un socle pour les futurs rencontres l'année d'après.

### 3.6.2.5 Les entretiens annuels

Les entretiens pharmaceutiques ne se résument pas qu'à un accompagnement sur un an. Un accompagnement peut être proposé au patient les années ultérieures sous la forme d'une ou de deux rencontres. Ces échanges reprennent les thèmes de la vie quotidienne ainsi que les effets indésirables (entretien 2) et/ou le thème de l'observance (entretien 3). Le nombre d'entretiens à réaliser dépend du type de traitement. Pour un anticancéreux au long court (tamoxifène, anastrozole, letrozole, exemestane, méthotrexate, hydroxycarbamide, bicalutamide), une seule rencontre est réalisable tandis que pour les autres anticancéreux oraux, deux entretiens doivent être réalisés.

Le choix des sujets à aborder ainsi que les ateliers à mettre en place dépendent des besoins du patient. Le pharmacien peut également décider d'aborder un point spécifique qu'il juge important de maîtriser pour améliorer la prise du traitement.

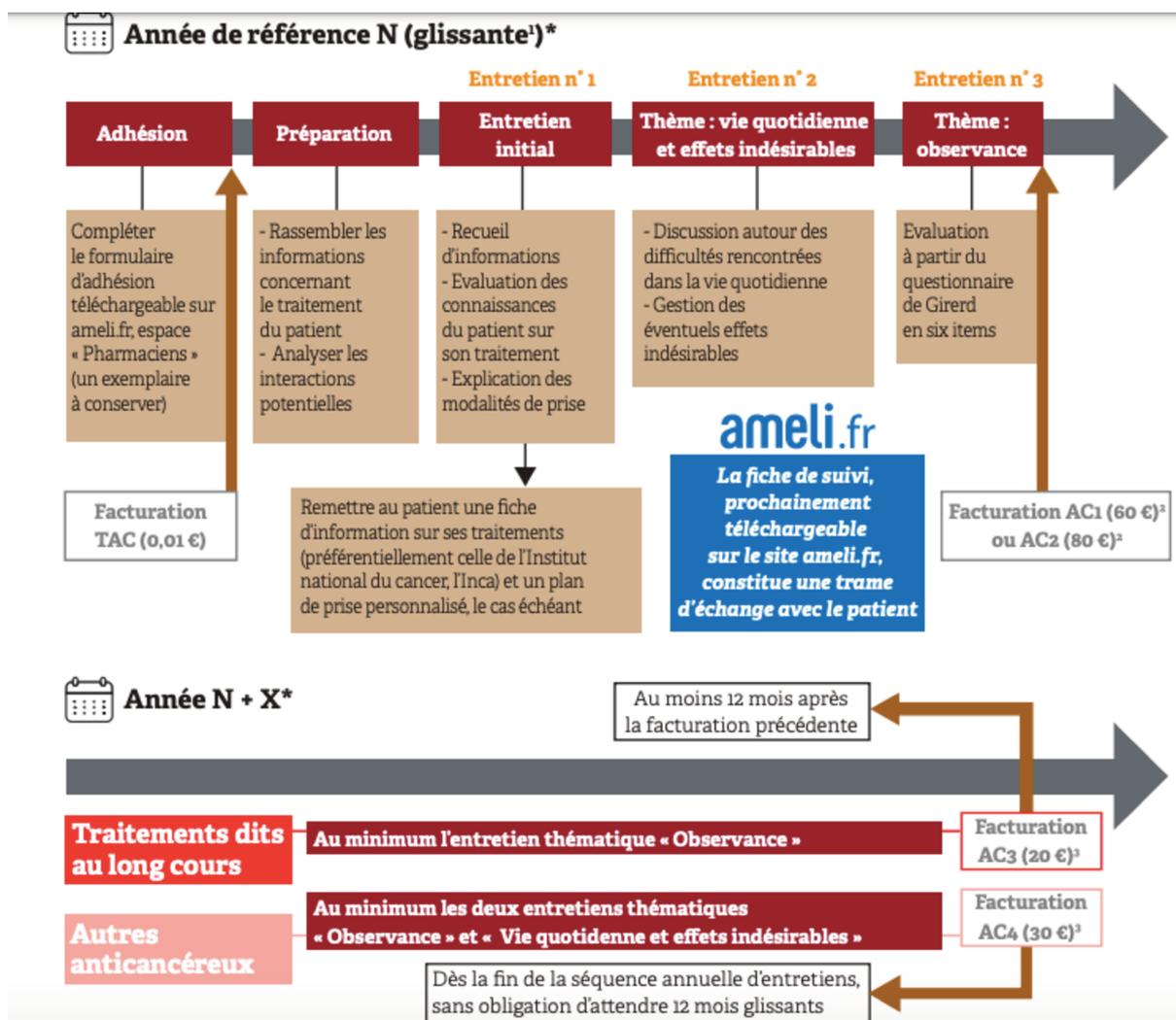


Figure 34 : Synthèse de la réalisation des EP(65)

### 3.6.3 La rémunération des entretiens pharmaceutiques

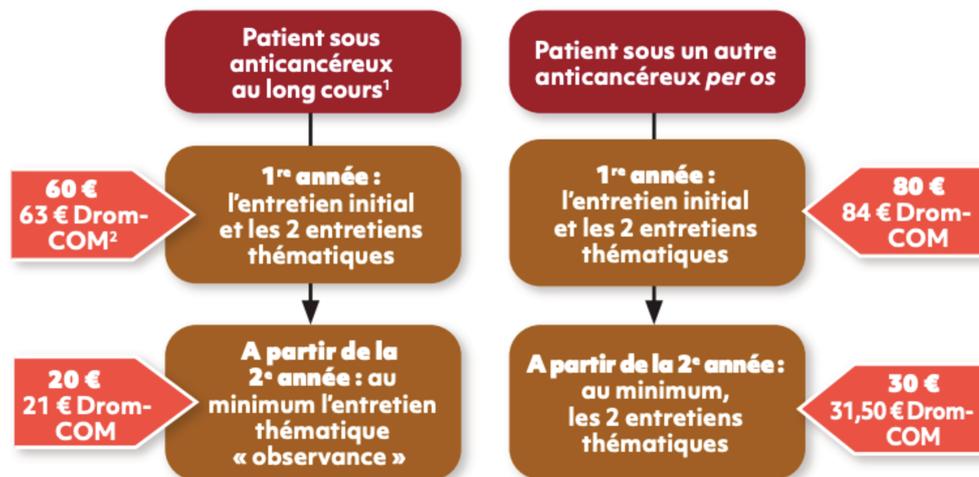
La rémunération de l'entretien pharmaceutique dépend du type de traitement qui est dispensé au patient. En effet, en fonction de la molécule dispensée, la rémunération diffère.

Le processus de rémunération démarre lors de la tarification du code « TAC », au moment de l'adhésion du patient au programme d'entretien pharmaceutique. Néanmoins le pharmacien n'est payé qu'à la fin du deuxième entretien thématique c'est-à-dire à la fin de la première année de prise en charge. Deux types de facturation sont alors possibles :

- En utilisant le code acte AC1, réservé aux patients sous anticancéreux au long cours, le pharmacien percevra 60€.
- En utilisant le code acte AC2, réservé aux patients sous autres anticancéreux, le pharmacien percevra 80€.

La facturation pour les années suivantes peut être réalisée un an après la facturation précédente. Deux types de facturation sont alors encore possibles :

- En utilisant le code acte AC3, s'il y a eu la réalisation de l'entretien thématique sur l'observance, le pharmacien percevra 20€.
- En utilisant le code acte AC4, s'il y a eu la réalisation d'au moins deux entretiens thématiques, le pharmacien percevra 30€.



<sup>1</sup> Tamoxifène, anastrozole, létrozole, exemestane, méthotrexate, hydroxycarbamide et bicalutamide - <sup>2</sup> Départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer.

Figure 35 : Rémunération des entretiens pharmaceutiques(65)

En cas de décès du patient, le pharmacien pourra prétendre à la rémunération dès lors que l'entretien initial a été réalisé ou au moins un entretien thématique si cela survient les années suivantes.

## 3.7 Le rôle primordial de la communication

La communication est primordiale dans l'éducation du patient, elle consiste en une interaction réciproque avec les patients afin de transmettre les compétences et connaissances nécessaires à l'amélioration de leur quotidien.

### 3.7.1 Les outils d'une bonne communication

Différents points essentiels sont à respecter afin d'avoir un échange le plus efficace possible.

#### 3.7.1.1 L'écoute active

L'écoute active est une technique de communication permettant l'instauration d'une relation de confiance entre le pharmacien et le patient. La mise en place de l'écoute active peut être facilitée via l'utilisation de la règle des quatre « R » :

- **Reformuler** : Cette technique permet premièrement de vérifier la compréhension mutuelle. Cela montre au patient qu'il est entendu et compris. Il peut alors compléter son discours. La reformulation peut être en miroir, c'est-à-dire que l'on répète la phrase exacte prononcée par le patient. On peut également reformuler en reflet en modifiant la phrase énoncée tout en gardant les termes importants. Le fait de reformuler permet de montrer au patient notre intérêt pour son histoire tout en limitant les interprétations personnelles.
- **Renforcer** : Il est primordial de renforcer les comportements positifs du patient, il faut insister sur les acquis de celui-ci. Cette technique met en avant l'expérience du patient et le rassure dans ses capacités. Cette étape est importante afin de renforcer la collaboration entre patient et pharmacien.
- **Résumer** : Le fait de résumer les informations principales permet de recentrer le discours sur l'essentiel. Le patient se sent également plus écouté et remarque que son interlocuteur a saisi les points importants de son discours.
- **Recontextualiser** : Le but ici est de passer du général vers le spécifique. Il est primordial d'insister sur les points plus flous et généraux du discours afin de ne pas passer à côté d'une information importante. Demander au patient de préciser certains points permet de mieux les apprécier.

### 3.7.1.2 Les questions

Il existe deux types de questions qu'il convient d'utiliser lors d'un entretien.

- **Les questions ouvertes :** Ce type de question permet au patient de continuer son discours et de fournir des réponses plus exhaustives par rapport à une question fermée. Les questions ouvertes permettent de préciser le discours puisque le patient fournit une réponse complète et détaillée.
- **Les questions relais :** Elles peuvent être utilisées afin de guider le patient dans son discours et permettent de l'inviter à développer un peu plus son idée. On utilise par exemple des questions comme : « Par exemple ? », « Et puis ? », « Concrètement ? ».

### 3.7.1.3 Les silences

Les silences doivent être utilisés de manière régulière afin de favoriser la réflexion du patient sur sa propre expérience. En effet, ces temps plus calmes laissent le temps au patient de réfléchir et d'intégrer les informations transmises durant l'entretien. Ils permettent également de montrer au patient l'intérêt qui est porté sur son discours. Celui-ci se sent écouté et peut apprécier la disponibilité du pharmacien qui prend du temps pour lui, sans le presser.

Ces silences, parfois appréhendés et redoutés lors d'un entretien sont en fait tout à fait bénéfiques pour le patient.

## 3.7.2 Comprendre les besoins des patients

Lors des différents entretiens avec un professionnel de santé, un patient présente toujours des besoins. Afin d'accompagner au mieux celui-ci, il est primordial de les cerner afin d'y répondre de la manière la plus efficiente possible.

En 1943, dans son livre « A Theorie of Human Motivation », Abraham Maslow réalise une représentation pyramidale de la hiérarchie des besoins humain. Avec cette représentation, il est facile de remarquer les besoins primaires en bas de la pyramide et les besoins plus profonds et personnels en haut.

## La pyramide de Maslow...

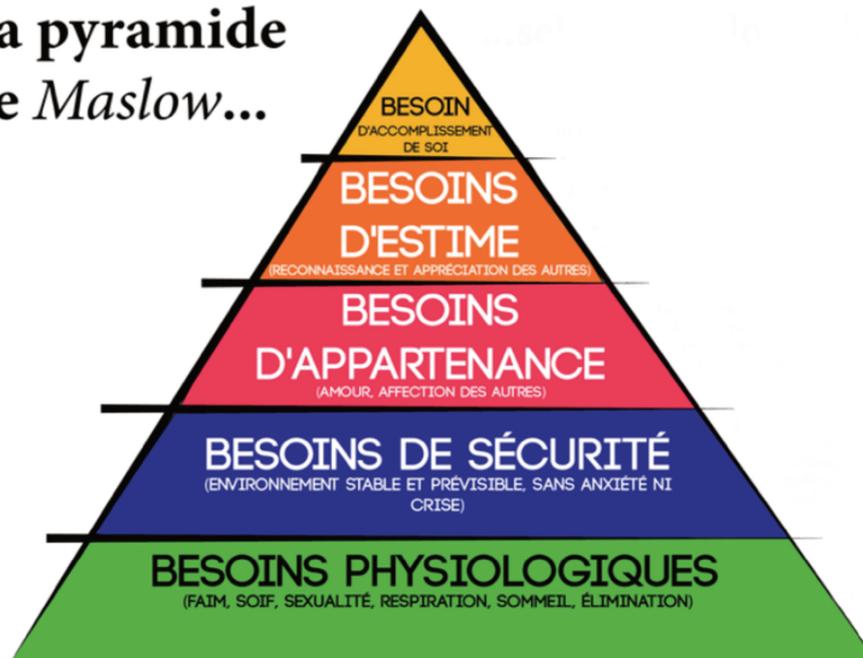


Figure 36 : La pyramide de Maslow (66)

Cette classification de Maslow se scinde en cinq parties différentes :

- **Les besoins physiologiques** : Ils représentent des besoins nécessaires à la survie de l'espèce comme boire, manger, respirer.
- **Les besoins de sécurité** : Le patient peut vouloir se protéger d'un danger, d'une maladie. Si un patient présente un tel besoin, il est primordial de le cerner afin d'adapter son discours pour répondre à son besoin.
- **Les besoins d'appartenance** : Ce besoin relève d'une dimension sociale, il se réfère à un besoin d'être accepté dans un groupe d'individu, par son entourage. Certains patients peuvent ainsi aborder ce thème de l'appartenance. Il est alors primordial d'apporter des solutions d'encadrement et de soutien à celui-ci (association, prise en charge pluridisciplinaire, accompagnement de l'entourage)
- **Les besoins d'estime** : Ces besoins sont de plus en plus subtils à cerner et demandent une écoute approfondie. Le besoin d'estime correspond au besoin d'être considéré, notamment au sein d'un groupe. Certains patients peuvent ainsi avoir l'impression de ne pas avoir une prise en charge assez personnalisée. L'entretien pharmaceutique peut alors être le moment propice pour répondre à ce besoin.
- **Les besoins d'accomplissement** : Selon Maslow, ce besoin représente le sommet des aspirations humaine. Ici, le besoin d'accomplissement personnel, d'épanouissement est recherché. Certains patients peuvent ainsi mettre en avant cette volonté d'accomplissement personnel. Il est important de les encourager dans cette voie qui représente une véritable source de motivation.

Après cette analyse de la pyramide de Maslow, une constatation est assez évidente. Chaque patient a ses propres besoins et attentes. Le rôle du pharmacien est de réussir à les cerner notamment via les différents outils développés précédemment. Le pharmacien via son expertise et son expérience doit être à même de personnaliser son discours et sa prise en charge pour que ces interventions lui soient le plus profitable.

### 3.7.3 Comprendre les différents profils de patient

En plus de cerner les besoins propres à chaque patient il est nécessaire de définir quel est le profil de celui-ci. En effet, chaque personne possède des caractéristiques propres qui permettent de leur attribuer un profil. L'analyse précise du patient permet de mieux préparer les futurs entretiens en adaptant sa posture.

Différents types de patients peuvent en effet être analysés :

- **Le patient bavard** : L'enjeu sera ici de le guider dans la discussion afin de ne pas s'aventurer dans des explications superflues. Il ne faut néanmoins pas l'interrompre trop tôt car un patient bavard communique de nombreuses informations dans son discours. Il faut donc l'orienter au bon moment, tout en synthétisant ses propos.
- **Le patient autoritaire** : C'est un patient qui a tendance à vouloir prendre la direction de la discussion. Il impose son point de vue et n'est pas enclin à écouter les contre-arguments. Dans cette situation, il faut essayer de rétablir le rôle de chacun dans la discussion, répondre aux différents arguments du patient de manière précise et calme. La préparation des entretiens avec ce type de patient est primordiale afin de ne pas être mis en défaut par le patient.
- **Le patient envahissant** : Ces patients ont tendance à vouloir faire tomber la barrière qui existe entre professionnel de santé et patient, notamment en liant une relation d'amitié avec le pharmacien. C'est alors que la relation empathique ne doit pas entrer dans la sympathie. Il est important de garder cette posture professionnelle afin que le discours du pharmacien ait toujours autant de poids pour le patient. Il sera important de recentrer la discussion sur l'essentiel.
- **Le patient découragé** : Ces patients n'ont plus d'espoir vis-à-vis de leur traitement et sont découragés. Le rôle du pharmacien est primordial afin que l'observance soit maintenue. Le risque majeur avec ce type de patient est qu'ils soient perdus de vue par le corps médical. Face à ces patients, il faut trouver des objectifs, des sources de motivations afin qu'il se reprenne en main.
- **Le patient timide** : Les patients timides ont tendance à parler bas, à rougir, ils ont dû mal à parler d'eux. Ainsi, lors de l'entretien, il ne faudra surtout pas les brusquer, éviter les questions trop personnelles au début afin de ne pas les bloquer. Il faut essayer d'installer une relation de confiance afin que le patient puisse se livrer plus aisément au fil du temps.

- **Le patient plaintif :** Ce sont des patients qui ont besoin d'être écoutés, et compris. Il faut prêter attention à leur plainte et essayer de trouver une solution tout en les hiérarchisant par ordre d'importance. Toutefois, il ne faut pas les plaindre ni accorder une importance surdimensionnée à leurs maux. Il faut être empathique, trouver des solutions, sans pour autant y mettre trop d'affect.
- **Le patient angoissé :** Ce sont des patients qui ont dû mal à gérer leur pathologie ainsi que leur traitement. Ils sont la plupart du temps volontaires dans leur prise en charge mais laissent l'anxiété prendre le dessus. Il est alors important de les responsabiliser, de leur faire prendre conscience de leurs compétences. Le pharmacien a pour rôle de prendre en compte ces angoisses et de les gérer avec assurance.

La communication joue donc un rôle primordial dans le bon déroulé des entretiens pharmaceutiques et dans l'éducation thérapeutique du patient. Une prise en charge personnalisée du patient est nécessaire afin de cerner sa personnalité ainsi que ses besoins. Le discours du professionnel de santé sera alors plus adapté à la situation de la personne.



## 4 Étude de terrain

---

### 4.1 Objectif de l'étude

Cette étude a pour but de faire un état des lieux sur la mise en place des entretiens pharmaceutiques au sein des officines françaises. Elle permet notamment de cerner les aspects positifs ainsi que les différents points à améliorer afin de démocratiser leur réalisation. Ce questionnaire a également pour vocation de faire un point sur l'état actuel des connaissances et des compétences des pharmaciens vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques en oncologie.

### 4.2 Déroulé de l'étude

Cette étude a été réalisée via la mise en place d'un questionnaire en ligne composé de dix questions. Parmi ces questions, cinq sont à choix simple, quatre à choix multiples et la dernière est une question ouverte permettant de recueillir l'avis personnel de chacun. Cette étude a été spécifiquement pensée afin de permettre aux pharmaciens d'y répondre rapidement.

Deux voies de communications ont été utilisées afin d'obtenir des réponses variées et pertinentes.

- Une sollicitation par messagerie sécurisée a tout d'abord été réalisée. Celle-ci concernait les pharmacies du secteur géographique dans lequel j'exerce, c'est-à-dire, l'Arrageois.
- Afin d'élargir le panel de réponses, cette étude a également été partagée sur un forum de pharmaciens d'officine. Cela a permis d'obtenir des réponses de pharmacies de typologies variées ayant des expériences plus ou moins réussies avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques en oncologie à l'échelle nationale.

L'utilisation de ces deux voies de communication a permis d'obtenir un total de 48 participations. Celles-ci proviennent uniquement de pharmaciens titulaires ou adjoints exerçant en officine.

## 4.3 Analyse des résultats

### 4.3.1 Type d'officine

Parmi les 48 sondés, 21 travaillent au sein d'une officine de centre-ville et 19 au sein d'une officine semi-rurale. Les pharmacies rurales ne sont quant à elles que faiblement représentées avec seulement huit participants. Ainsi, dans cette étude, une grande majorité des réponses récoltées provient de pharmacies implantées en ville ou en banlieue proche.

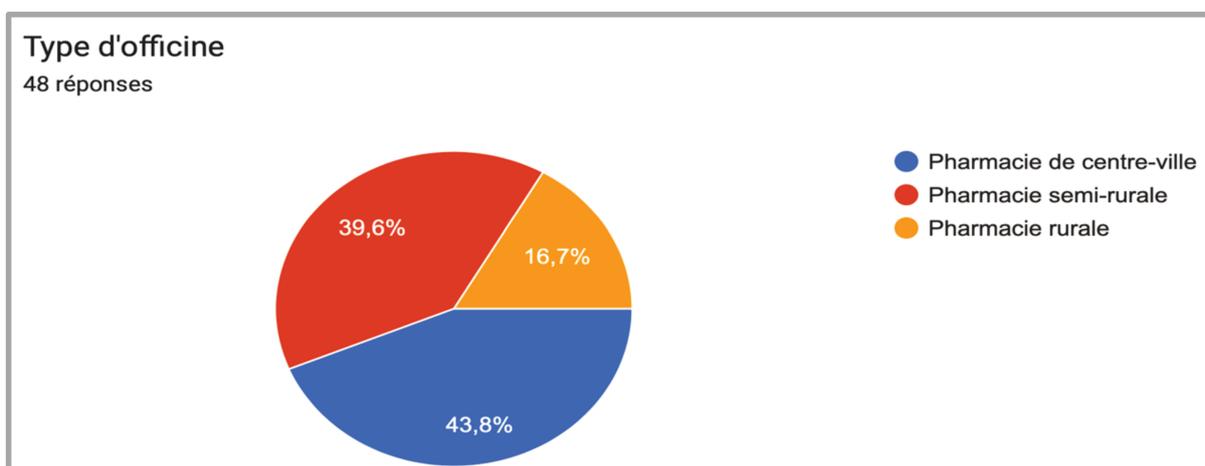


Figure 37 : Type d'officine

Parmi les 48 participants de cette étude, on remarque que 31,25% d'entre eux appartiennent à une structure de soin. On recense notamment dix pharmacies inscrites dans une Communauté Professionnelle Territoriale de Santé (CPTS) et deux officines intégrées dans une Maison de Santé Pluriprofessionnelle (MSP). Enfin, trois autres établissements travaillent au sein des deux organisations (CPTS et MSP). Il sera alors intéressant d'observer si la mise en place des EP est fréquente dans ces pharmacies. Nous détaillerons ce propos dans la suite de l'analyse.

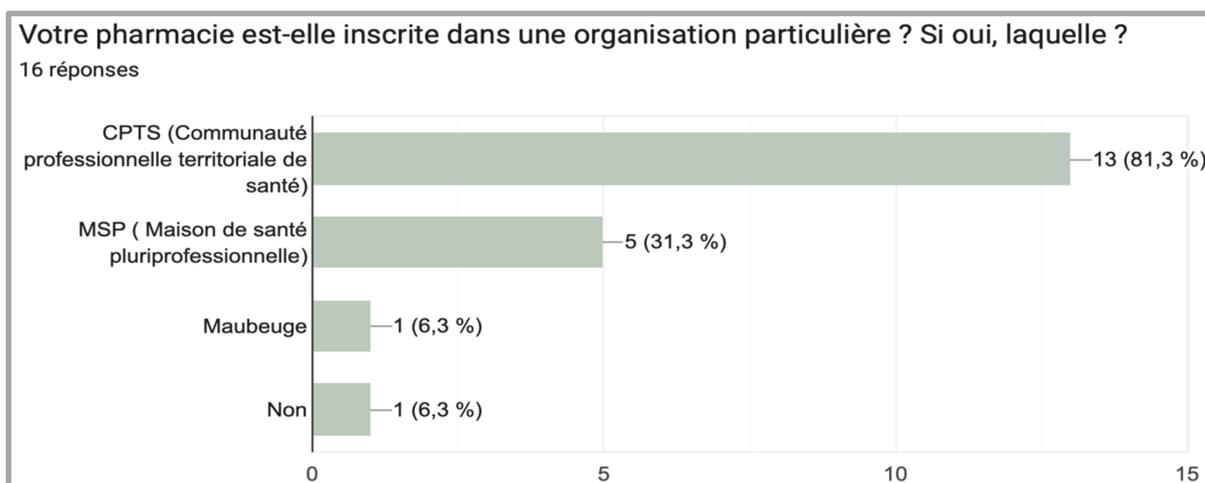


Figure 38 : Pharmacie inscrite dans une organisation

### 4.3.2 Implication dans la mise en place des entretiens

Parmi les 48 pharmacies sondées, 45,8% ont déjà réalisé des entretiens pharmaceutiques d'au moins un type. Cela représente 22 officines. Lorsqu'on s'intéresse au pourcentage représenté par les entretiens pharmaceutiques d'oncologie, le résultat est sans appel.

En effet, pour plus de la moitié des officines réalisant des entretiens, la part attribuable aux anticancéreux oraux ne dépasse pas 10%. Malgré l'essor de cette pratique, on constate que sa mise en place est encore très faible alors que les cancers demeurent la première cause de mortalité prématurée en France.

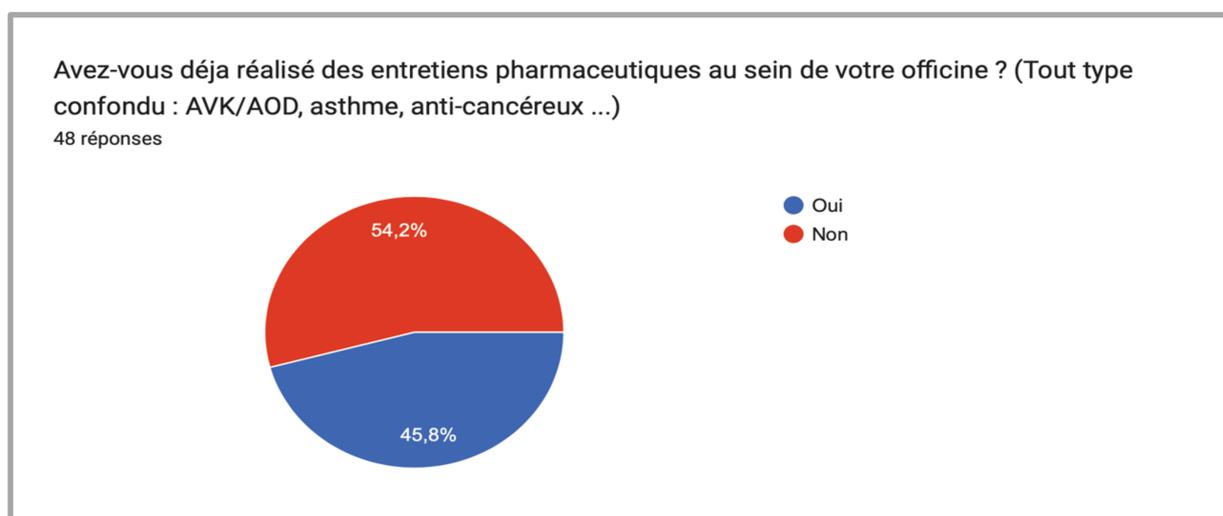


Figure 39 : Pourcentage des entretiens traitant des anticancéreux oraux

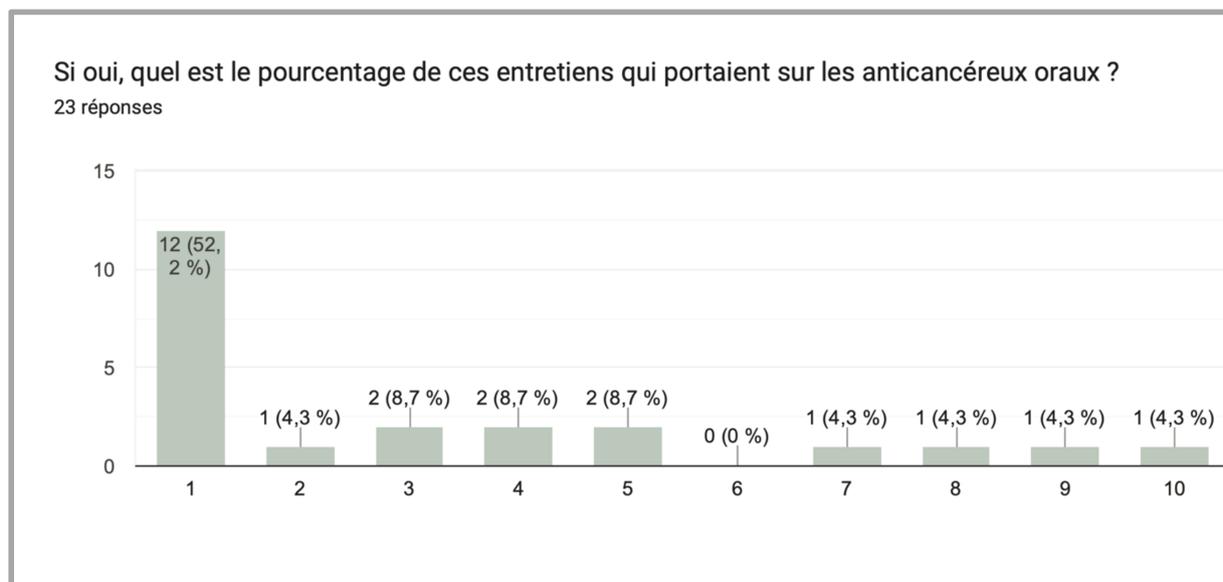


Figure 40 : Pourcentage de pharmacies réalisant les entretiens d'oncologie

Il est également intéressant de comparer la mise en place des entretiens pharmaceutiques entre les pharmacies incluses dans les CPTS / MSP et les pharmacies qui ne le sont pas.

Ainsi, parmi les officines inscrites dans ces structures pluridisciplinaires, 66,7% réalisent des entretiens. En revanche, parmi les autres pharmacies, seulement 36,3% d'entre elles réalisent des entretiens. Ainsi, à travers cette étude on constate que les pharmacies inscrites dans des CPTS /MSP mettent davantage en place des EP que les autres officines.

En définitive, ces différentes données nous permettent d'arriver à une première remarque. Malgré la démocratisation des entretiens pharmaceutiques, leur réalisation demeure faible, d'autant plus lorsqu'on parle d'entretiens pharmaceutiques en oncologie. Il faut donc tenter de comprendre les raisons qui expliquent cette situation.

### 4.3.3 Évaluation des connaissances en oncologie et sur les entretiens pharmaceutiques

Le but de cette question est de faire un état des lieux des compétences du pharmacien dans le domaine de l'oncologie.

En effet, en raison de l'évolution rapide des traitements, les pharmaciens doivent actualiser régulièrement leurs connaissances. Or, cela demande beaucoup de temps et d'investissement.

Lorsqu'on regarde les résultats, on remarque que sur les 48 participants, la moyenne attribuée aux connaissances en oncologie est de 5,6 sur 10. Il apparaît alors que l'oncologie reste un domaine très spécifique pour lequel le pharmacien doit encore développer ses connaissances. La mise en place de formations approfondies, notamment via des DU, permettrait ainsi d'actualiser les compétences du pharmacien. Cela serait alors bénéfique pour la mise en place des entretiens pharmaceutiques.

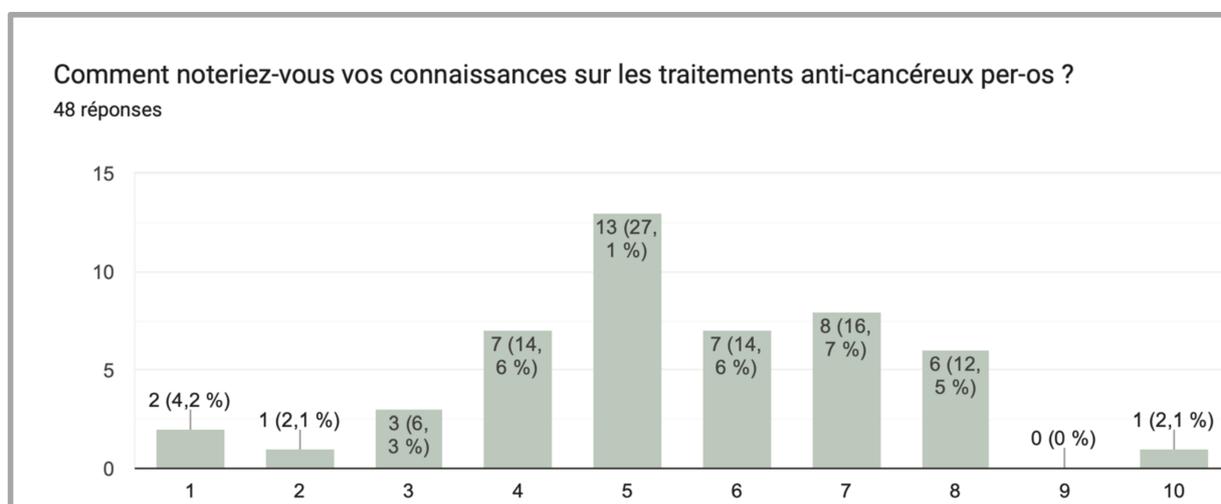


Figure 41 : Analyse des connaissances sur les anti-cancéreux per-os

Lorsqu'on analyse un peu plus finement les données, on se rend compte d'une chose. Plus le niveau de compétences dans le domaine des anticancéreux oraux est élevé, plus les EP portant sur ce sujet sont mis en place. Ainsi, parmi les 22 pharmaciens s'étant auto-évalués entre 6 et 10, 68% ont déjà mis en place des entretiens pharmaceutiques en oncologie. C'est d'ailleurs

pour cette tranche de pharmaciens que le pourcentage d'EP portant sur les anticancéreux est le plus élevé.

Ainsi, on arrive à cette conclusion selon laquelle, plus les compétences dans le domaine des anticancéreux oraux sont élevées plus les EP seront mis en place. Pour répandre la mise en place des EP, il faut donc favoriser la formation des pharmaciens dans ce domaine. Il y a donc une voie d'amélioration possible pour démocratiser cette pratique.

Un autre point clé à analyser est celui de la formation aux entretiens pharmaceutiques. En effet, sur les 48 personnes ayant répondu au questionnaire, les réponses sont extrêmement variées. Certains pharmaciens se considèrent très bien formés alors que d'autres disent ne jamais avoir reçu de formation. Ce résultat qui ne montre aucune réelle dynamique, démontre une certaine disparité au niveau de la formation proposée aux professionnels de santé.

Sur les 48 répondant, la moyenne attribuée à la formation aux entretiens pharmaceutiques n'est que de 5,5 sur 10.

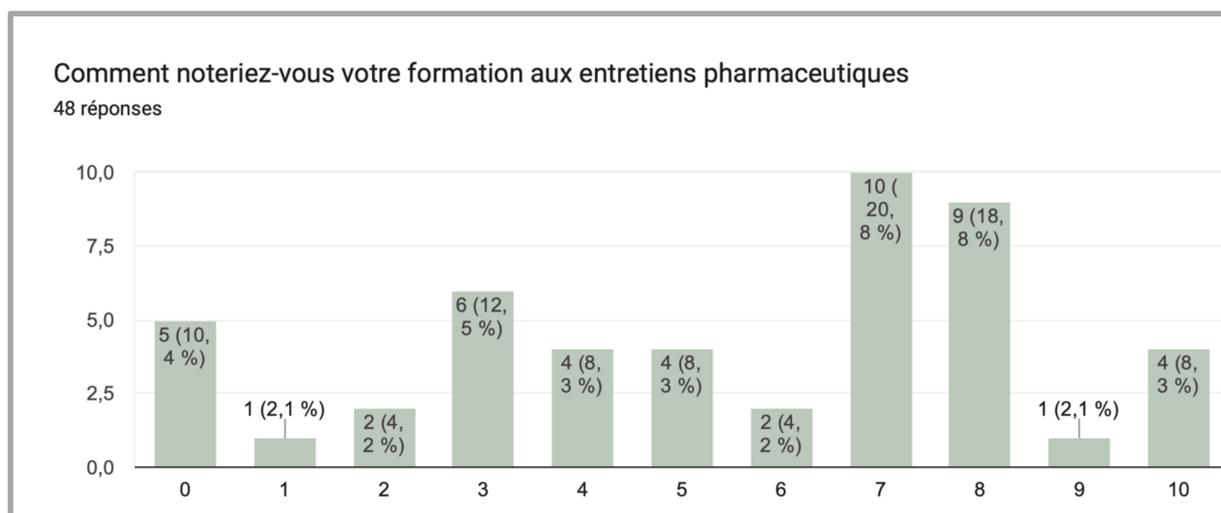


Figure 42 : Évaluation du niveau de formation aux entretiens pharmaceutiques

Cette différence de niveau de formation s'explique notamment par un point. Depuis quelques temps, les facultés forment leurs étudiants aux entretiens pharmaceutiques, ce qui n'était pas le cas pour leurs prédécesseurs. Les jeunes pharmaciens ont donc reçu une formation complète et récente à cette pratique, contrairement à leurs aînés qui ont besoin d'être formés spécifiquement à cette pratique.

Afin de démocratiser la mise en place de ces entretiens, il serait donc primordial d'insister sur la formation des pharmaciens. Dans la dernière partie de l'enquête, beaucoup de professionnels de santé ont d'ailleurs souligné que le manque de formation serait selon eux un frein à la démocratisation des entretiens.

#### 4.3.4 Les raisons limitant la démocratisation des entretiens

Cette question à choix multiples permet de comprendre les difficultés que rencontre le pharmacien lors de la mise en place des entretiens. Une dernière proposition de réponse ouverte permettait aux personnes qui le souhaitent de préciser leur situation. Différents points de blocages sont ainsi ressortis de ce questionnaire.

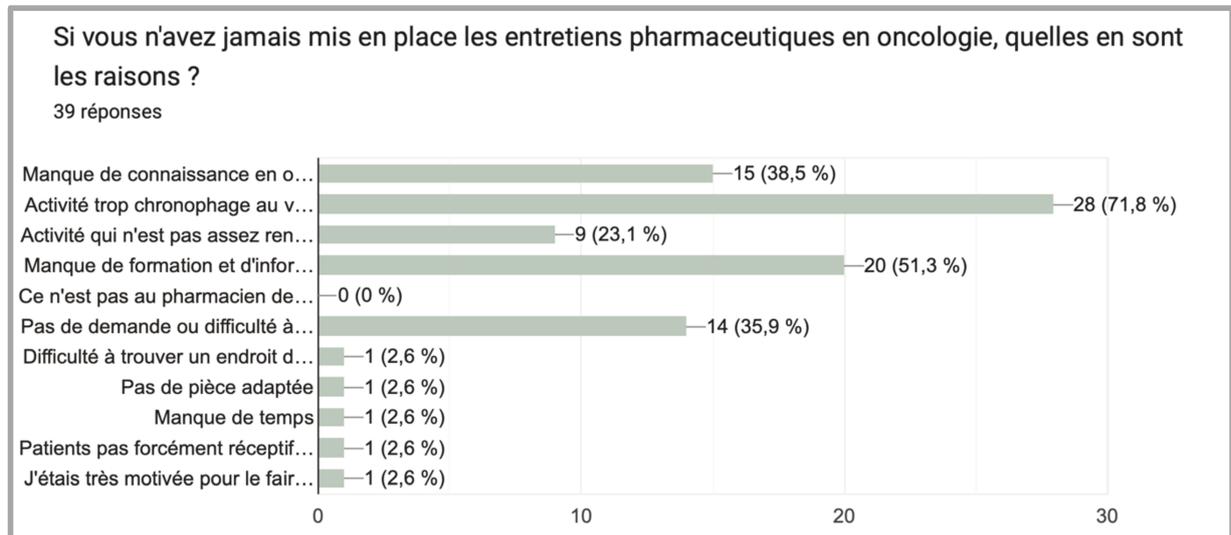


Figure 43 : Difficultés rencontrées lors de la mise en place des EP

Le point le plus problématique -soulevé par près de 72% des pharmaciens- est le manque de temps disponible pour ces entretiens. En effet, la période du Covid-19 a demandé beaucoup de temps et d'énergie à la profession. Toute cette période allouée aux nouvelles missions liées à la pandémie est autant de temps qui n'a pas pu être mis à disposition des entretiens. Cette période a bel et bien montré que le métier de pharmacien évolue, avec de nouvelles missions qui lui sont octroyées, ce qui constitue une réelle opportunité pour la profession. Néanmoins, ces missions peuvent être chronophages et demandent un certain aménagement. Au détriment parfois, d'autres services pour le patient.

Ensuite, les autres contraintes les plus soulevées concernent les deux points détaillés précédemment. Pour 51,3% des répondants, le manque de formation et d'informations sur les entretiens pharmaceutiques représentent un obstacle majeur pour leur mise en place. Ensuite, 38,5% d'entre eux déplorent un manque de connaissance dans le domaine de l'oncologie.

Puis, pour près de 36% des pharmaciens, c'est l'absence de demande de la part des patients ainsi que la difficulté à les intégrer dans un programme qui empêchent la mise en place des entretiens pharmaceutiques. Pourtant, certains professionnels de santé souhaiteraient favoriser la mise en place de ces échanges. Pour cela, ils suggèrent un lien plus étroit entre pharmaciens et oncologues afin de travailler de manière collégiale. D'autres, souhaiteraient que l'hôpital, lors de la prise en charge des patients les informe sur cette possibilité. Pour eux, le décloisonnement hôpital-ville est encore difficile à mettre en œuvre.

Enfin, le dernier point de blocage pour plus de 23% des pharmaciens, est le manque de rentabilité de cette pratique. En effet, elle demande beaucoup de temps tandis que la rémunération n'est possible qu'à la suite du dernier entretien annuel. Ainsi, certains pharmaciens souhaiteraient une tarification à l'acte ou au moins une revalorisation de cette activité.

En définitive, on remarque que le manque de temps, de connaissances et de formation sont des points de blocages importants sur lesquels il est primordial de travailler si l'on souhaite démocratiser cette pratique. Le manque de rémunération vis-à-vis du temps consacré aux entretiens est un autre point important limitant la réalisation des EP.

#### 4.3.5 Bénéfices pour le pharmacien et le patient

Avec les différentes analyses précédentes, on remarque que la mise en place des entretiens pharmaceutiques portant sur les anticancéreux oraux n'est pas évidente. La question se pose donc de savoir si les pharmaciens y trouvent tout de même un intérêt.

Lorsque l'on pose la question aux pharmaciens, deux bénéfices majeurs sont cités. Ainsi, sur les 48 personnes interrogées, 47 ont répondu que cette nouvelle mission qui leur était attribuée permettait de revaloriser le métier de pharmacien. De surcroît, 42 pharmaciens indiquent que cette mission leur confère un sentiment d'utilité et une satisfaction personnelle. Ce sont les deux motivations principales mises en avant par les pharmaciens. Seuls 18,8% des sondés estiment que cette activité est une source de revenu supplémentaire non négligeable.

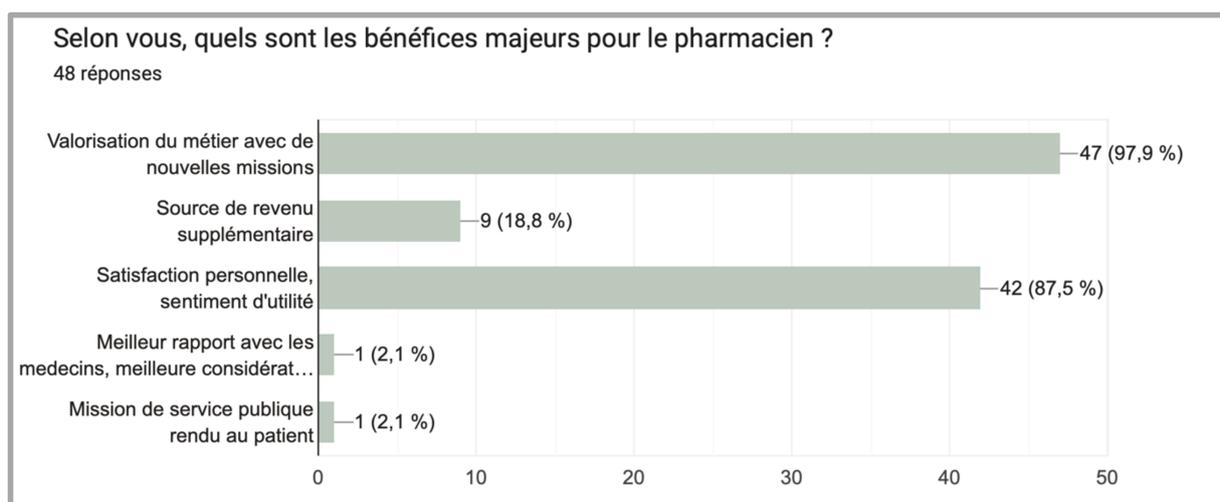


Figure 44 : Bénéfice des EP pour le pharmacien

Finalement, à travers cette question, on remarque que les pharmaciens ont bien saisi l'importance de cette nouvelle opportunité pour la profession. Ils y retrouvent même une satisfaction personnelle.

On remarque ainsi que la rémunération n'est pas le facteur déclenchant qui favorise la mise en place des entretiens puisqu'elle ne fait pas partie des sources de motivations. Là aussi une piste d'amélioration est possible. En effet, une rémunération un peu plus importante ou du moins versée dès le premier entretien, pourrait pousser certains pharmaciens à passer le cap.

Enfin, une dernière piste d'amélioration pourrait être prise en compte pour apporter un bénéfice supplémentaire à cette pratique. En s'attardant sur la réponse « Meilleur rapport avec les médecins, meilleure considération patients », il s'avère qu'elle n'a pas été plébiscitée par les pharmaciens. Cela reflète un manque de travail interprofessionnel. Ainsi, il est encore possible de renforcer le lien entre confrères pour encadrer le patient de manière collégiale.

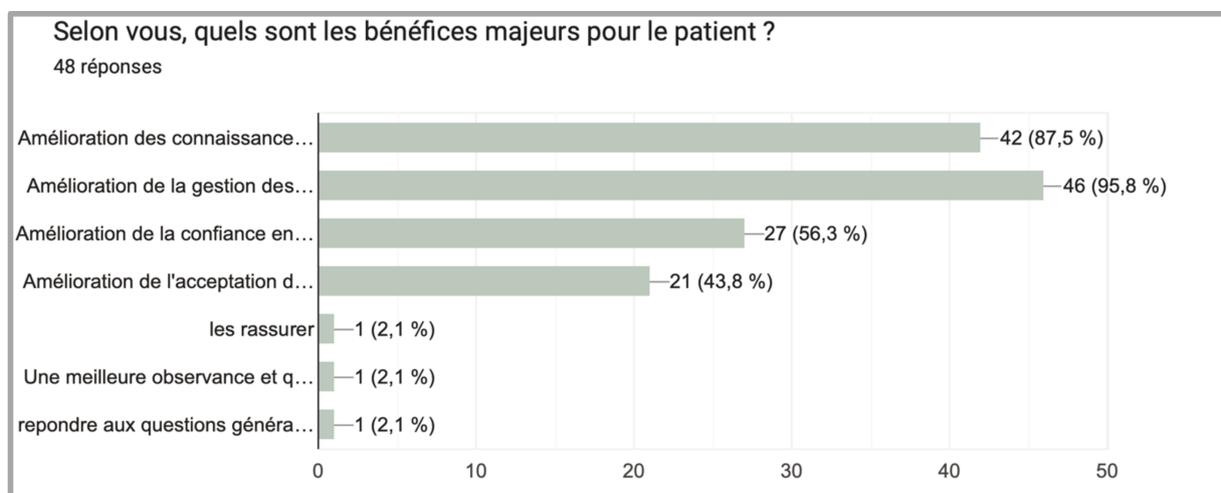


Figure 45 : Bénéfices des EP pour le patient

Une autre question importante est celle du bénéfice pour le patient. En effet, afin de cerner les avantages et inconvénients de la mise en place des entretiens pharmaceutiques en oncologie, il est primordial de cerner les bénéfices pour le patient.

Ainsi, pour plus de 95% des sondés, les EP permettent d'améliorer la gestion des effets indésirables du patient, et plus de 87% d'entre eux estiment que ces mêmes entretiens permettent d'améliorer les connaissances du patient vis-à-vis de son traitement. Pour plus de 56%, ces échanges permettent d'améliorer la confiance en soi des patients. Enfin, près de 44% estiment que cette nouvelle mission permet d'améliorer l'acceptation de la maladie chez le patient.

Ainsi, sur les deux dernières questions analysées, il est facile de se rendre compte que le pharmacien a bien cerné les points positifs de cette nouvelle mission qui lui est proposée. Que ce soit dans l'intérêt du patient ou de la profession, ces nouvelles missions sont une réelle opportunité pour tous. Ces points positifs sont d'ailleurs une source de motivation pour les professionnels de santé.

#### **4.3.6 Avis des pharmaciens**

La volonté de cette étude était de donner la parole aux pharmaciens afin de faire un état de la situation sur le terrain. C'est pourquoi, cette dernière question avait pour objectif de recueillir leurs avis quant aux actions à mettre en place afin de démocratiser les EP.

Ainsi, sur les différents avis reçus, plusieurs pistes d'amélioration sont mises en avant. Bon nombre de pharmaciens souhaitent une communication et une information renforcée vis-à-vis du patient. En effet, il semble difficile de les intégrer lorsqu'ils ne sont pas informés au préalable de l'existence des entretiens pharmaceutiques. Certains estiment qu'il faudrait les en informer dès la prise en charge hospitalière quand d'autres proposent à la sécurité sociale de faire une campagne d'information, à l'instar de la campagne de vaccination contre la grippe.

De plus, une formation accrue des pharmaciens est également plébiscitée afin que ces derniers se sentent plus à l'aise avec l'exercice. Ces répondants montrent une réelle volonté d'être soutenus et accompagnés dans la réalisation de cet acte.

On note que le manque de rémunération des pharmaciens est soulevé dans ce recueil. Comme évoqué précédemment, cette activité prend du temps et n'est pas assez bien rémunérée pour certains professionnels.

Enfin, d'autres pensent qu'un lien plus étroit entre les professionnels de santé serait tout à fait bénéfique. Ils pourraient ainsi disposer de toutes les informations nécessaires pour accompagner le patient et travailler en interprofessionnalité.

#### **4.4 Conclusion de l'étude**

Cette étude a permis d'analyser concrètement le ressenti des pharmaciens vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques en oncologie. La première constatation frappante est que cette nouvelle mission n'est que très peu mise en place sur le territoire national. Comparativement, les entretiens portant sur les anticancéreux oraux restent bien moins développés que ceux portant sur les AVK/AOD ou sur l'asthme. Cela peut être lié au fait que leur mise en place est plus récente mais également au fait que cette spécialité reste assez complexe et technique. Le domaine des anticancéreux nécessite une formation approfondie et une mise à niveau régulière.

De plus, ce type de pratique étant récente, la communication vis-à-vis du patient doit être renforcée afin d'augmenter les demandes et de faciliter leur concrétisation.

Enfin, les professionnels de santé ont saisi l'importance et l'utilité de ces nouvelles pratiques. Ils perçoivent les nombreux avantages de ces entretiens, que ce soit pour le patient comme pour le pharmacien. Il s'agit même d'une réelle source de motivation. Ces points positifs sont néanmoins à mettre en contraste avec certains points de blocages. En effet, une rémunération trop basse par rapport au temps consacré, un manque de formation et de communication ainsi qu'un manque de travail en collaboration avec les autres professionnels sont autant de facteurs qui expliquent la faible mise en place de ces entretiens.



## 5 Conclusion

---

Le vieillissement de la population entraîne avec lui son lot de pathologies. Le cancer pulmonaire ne déroge pas à cette règle et son taux d'incidence est en nette augmentation depuis quelques années. Cette pathologie est devenue un véritable fléau qu'il est désormais possible d'appréhender de différentes manières. C'est dans cette dynamique que les anticancéreux oraux ont fait leur apparition. Véritable tournant dans la prise en charge de cette pathologie, ce type de traitement permet d'amorcer un virage ambulatoire. Ainsi, de nombreux patients suivent désormais un traitement à domicile. Néanmoins, ils n'ont pas forcément les clés pour gérer au mieux ces molécules complexes et innovantes.

Il faut donc avoir recours à un transfert de connaissances et de responsabilités entre le praticien et le patient. Jusqu'alors spectateur de sa prise en charge, le patient en devient désormais un véritable acteur. Mais ce nouveau rôle qui lui est attribué apporte avec lui son lot de contrariétés. Celui-ci doit désormais apprendre à gérer les effets indésirables induits par son traitement. Il doit apprendre à les reconnaître et mettre en place différentes actions afin d'éviter leur survenue.

Ce virage ambulatoire demande donc aux patients une grande capacité d'adaptation. Ils doivent acquérir des compétences et des connaissances vis-à-vis de leur pathologie. C'est alors que le pharmacien d'officine, via son rôle de professionnel de santé de proximité entre en jeu, avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques et de programmes d'ETP. Ces nouvelles missions confiées à la profession permettent d'accompagner le patient dans sa montée en compétences et améliore ainsi la relation entre le malade et le soignant. Le pharmacien via son expertise et ses connaissances sur le médicament permet d'améliorer l'adhésion, la gestion des effets indésirables ainsi que la manière dont le patient vit avec sa maladie. Cette pratique éducative est donc tout à fait bénéfique pour le patient comme pour le pharmacien, qui voit son métier valorisé. L'utilité de cette pratique n'est donc plus à remettre en question.

Néanmoins, comme nous l'avons vu, la mise en place de telles activités reste difficile sur notre territoire. Ces activités chronophages nécessitent du temps et des moyens. Il est important d'y être formé et de maîtriser les nouvelles thérapeutiques. De plus, le manque de temps, de rémunération et d'accompagnement sont autant de facteurs qui freinent le développement de ces activités. Le travail en interprofessionnalité doit être encore plus valorisé afin d'accompagner le patient de manière collégiale. Une évolution est donc nécessaire, tant du côté du pharmacien que du côté du dispositif en lui-même afin de démocratiser sa mise en place.

Ce travail d'accompagnement représente une part non négligeable de notre pratique future puisque les patients en ressortent grandis. Certains deviennent même patients experts. Ce sont des patients atteints de maladies chroniques qui ont développé une véritable expertise dans leur pathologie. Ainsi, leur implication dans différents programmes d'éducation permettrait d'ajouter une réelle plus-value.

En effet, ils constituent une véritable mine d'informations pour les personnes souffrant de la même pathologie. A la fois experts et malades, ils possèdent une expérience et un vécu qu'eux seuls peuvent apporter. Ainsi, les pharmaciens pourraient davantage s'appuyer sur eux afin d'améliorer les bienfaits de l'échange. Le pharmacien pourrait mieux cerner les problématiques propres aux malades afin de mieux y répondre.

Enfin, leur implication dans différents programmes d'éducation permettrait d'ajouter une plus-value non négligeable.



## 6 Bibliographie

1. Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
2. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. août 2019;106(7-8):617-34.
3. Article 84 - LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Légifrance [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000020879791?r=Qu3CxPvMPj](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879791?r=Qu3CxPvMPj)
4. Définition cancer [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
5. [fichier\\_produit\\_2527.pdf](http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2527.pdf) [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: [http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_2527.pdf](http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2527.pdf)
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
7. Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis*. juill 2019;11(7):2899-912.
8. Gibault L, Cazes A, Narjoz C, Blons H. Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes du poumon. *Rev Pneumol Clin*. 1 févr 2014;70(1):47-62.
9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.
10. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 oct 2003;21(20):3798-807.
11. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. sept 2016;107(9):1179-86.
12. Sánchez-Herrero E, Provencio M, Romero A. Clinical utility of liquid biopsy for the diagnosis and monitoring of EML4-ALK NSCLC patients. *Adv Lab Med Av En Med Lab* [Internet]. 1 mars 2020 [cité 6 juill 2021];1(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2019-0019/html>
13. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 janv 2016;11(1):39-51.
14. Classifications TNM 8ème édition – AURA [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/130-classifications/>
15. Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 1 juill 2016;150(1):164-79.
16. Peiffer G, Underner M, Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme. *Rev Pneumol Clin*. 1 juin 2018;74(3):133-44.

17. Scherpereel A. Amiante et pathologie respiratoire. *Presse Médicale*. 1 janv 2016;45(1):117-32.
18. Décret n°96-1133 du 24 décembre 1996 relatif à l'interdiction de l'amiante, pris en application du code du travail et du code de la consommation. 96-1133 déc 24, 1996.
19. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):460-79.
20. Traiter le cancer du poumon [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www. Roche.be/fr/patients/maladies/cancer-du-poumon/traiter.html>
21. Kanzaki M. Current status of robot-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer. *Surg Today*. 1 oct 2019;49(10):795-802.
22. Matthey J. Michele Peyrone (1813–1883), Discoverer of Cisplatin [Internet]. Johnson Matthey Technology Review. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.technology.matthey.com/article/54/4/250-256/>
23. Rancoule C, Guy JB, Vallard A, Ben Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2017;104(2):167-76.
24. Berndtsson M, Hägg M, Panaretakis T, Havelka AM, Shoshan MC, Linder S. Acute apoptosis by cisplatin requires induction of reactive oxygen species but is not associated with damage to nuclear DNA. *Int J Cancer*. 2007;120(1):175-80.
25. Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, Roberts JJ. Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res*. avr 1986;46(4 Pt 2):1972-9.
26. Goodman LS, Wintrobe MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc*. 21 sept 1946;132:126-32.
27. Krohn K, éditeur. Anthracycline Chemistry and Biology II [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [cité 9 janv 2022]. (Topics in Current Chemistry; vol. 283). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-75813-6>
28. Les-médicaments-induisant-ou-stabilisant-des-coupures-de-l\_ADN.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: [https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/Les-m%C3%A9dicaments-induisant-ou-stabilisant-des-coupures-de-l\\_ADN.pdf](https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/Les-m%C3%A9dicaments-induisant-ou-stabilisant-des-coupures-de-l_ADN.pdf)
29. Glycinamide Ribonucléotide - un aperçu | Sujets de ScienceDirect [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/glycinamide-ribonucleotide>
30. de Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: Metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol*. oct 2014;741:8-16.
31. The Stages of Mitosis and Cell Division [Internet]. ThoughtCo. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.thoughtco.com/stages-of-mitosis-373534>
32. Conde C, Cáceres A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. *Nat Rev Neurosci*. mai 2009;10(5):319-32.
33. Vinorelbine — acadpharm [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Vinorelbine>
34. Ojima I, Lichtenthal B, Lee S, Wang C, Wang X. Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opin Ther Pat*. 2 janv 2016;26(1):1-20.
35. Yossi S, Nguyen D, Khili S, Lizée T, Khodri M. Facteurs de récurrence après

- radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchiques non à petites cellules. *Cancer/Radiothérapie*. 1 juin 2020;24(3):267-74.
36. Tougeron D, Fauquembergue É, Latouche JB. Réponse immunitaire et cancers colorectaux. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mars 2013;100(3):283-94.
37. Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. *médecine/sciences*. janv 2003;19(1):43-53.
38. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares LG, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2021;39(15\_suppl):8511-8511.
39. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko IO, Goloborodko O, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 20 mai 2021;39(15\_suppl):8500-8500.
40. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mars 2012;13(3):239-46.
41. CRIZOTINIB-XALKORI-Pro-VF-1.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/07/CRIZOTINIB-XALKORI-Pro-VF-1.pdf>
42. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. juin 2003;3(6):401-10.
43. Delmotte P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Meert AP, et al. [VEGF and survival of patients with lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis]. *Rev Mal Respir*. oct 2002;19(5 Pt 1):577-84.
44. Tabernero J. The Role of VEGF and EGFR Inhibition: Implications for Combining Anti-VEGF and Anti-EGFR Agents. *Mol Cancer Res*. mars 2007;5(3):203-20.
45. E93849.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf)
46. Vivre avec une maladie chronique - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/vivre-avec-une-maladie-chronique/>
47. Simon D, Bourdillon F, Popelier M, Grimaldi A. Education thérapeutique. Prévention et maladies chroniques. 4ème édition. Elsevier Masson; 2020.
48. Bulletin Officiel n°2001-46 [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-46/a0463058.htm>
49. Article 79 - LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1) - Légifrance [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000001650512](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001650512)
50. plan2007\_2011.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007\\_2011.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf)
51. 10\_recommandations\_developpement\_programmes\_ETP\_France.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: [https://ipcem.org/img/articles/10\\_recommandations\\_developpement\\_programmes\\_ETP\\_France.pdf](https://ipcem.org/img/articles/10_recommandations_developpement_programmes_ETP_France.pdf)
52. Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient. 2010-904 août 2, 2010.
53. Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient.

54. Chapitre V : Pharmacie d'officine. (Articles L5125-1 à L5125-32) - Légifrance [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171370/#LEGISCTA000020890194](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171370/#LEGISCTA000020890194)
55. avenant-1-convention-pharmaciens\_journal-officiel.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5276/document/avenant-1-convention-pharmaciens\\_journal-officiel.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5276/document/avenant-1-convention-pharmaciens_journal-officiel.pdf)
56. avenants-3-4-5-convention-pharmaciens\_journal-officiel.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5303/document/avenants-3-4-5-convention-pharmaciens\\_journal-officiel.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5303/document/avenants-3-4-5-convention-pharmaciens_journal-officiel.pdf)
57. synthese\_analyse\_economique\_et\_organisationnelle\_education\_therapeutique.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese\\_analyse\\_economique\\_et\\_organisationnelle\\_education\\_therapeutique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_analyse_economique_et_organisationnelle_education_therapeutique.pdf)
58. etp\_-\_comment\_la\_proposer\_et\_la\_realiser\_-\_recommandations\_juin\_2007.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_comment\\_la\\_proposer\\_et\\_la\\_realiser\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf)
59. convention-pharmaciens-titulaires-officine\_journal-officiel.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5319/document/convention-pharmaciens-titulaires-officine\\_journal-officiel.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5319/document/convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf)
60. Chevrier et al. - Membres du groupe de travail.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2021/02/Recommandations-SFPO-sur-la-realisation-des-entretiens-Pharmaceutiques-a-lofficine.pdf>
61. Prévention, suivi et gestion des effets indésirables - Médicaments [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>
62. 2020-guide-accompagnement-anticancereux-oraux-guide-daide-a-la-realisation-uspo\_.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: [https://uspo.fr/wp-content/uploads/2020/10/2020-guide-accompagnement-anticancereux-oraux-guide-daide-a-la-realisation-uspo\\_.pdf](https://uspo.fr/wp-content/uploads/2020/10/2020-guide-accompagnement-anticancereux-oraux-guide-daide-a-la-realisation-uspo_.pdf)
63. Les patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
64. evaluation-observance-traitement\_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf)
65. pharmacies.fr LM des. Les patients sous anticancéreux oraux - Le Moniteur des Pharmacies n° 3345 du 28/11/2020 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3345/les-patients-sous-anticancereux-oraux.html>
66. Comment répondre aux besoins des consommateurs avec Maslow ? [Internet]. 2020 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.theblendedtheory.com/repondre-aux-besoins-des-consommateurs-avec-la-pyramide-de-maslow/>

## Annexe n°1 : Classification TNM

**Table 1. Proposed T, N, and M descriptors for the eighth edition of TNM classification for lung cancer**

T: Primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) <sup>a</sup>
T1a(mi)	<b>Minimally invasive adenocarcinoma<sup>b</sup></b>
T1a	<b>Tumor <math>\leq 1</math> cm in greatest dimension<sup>a</sup></b>
T1b	<b>Tumor <math>&gt;1</math> cm but <math>\leq 2</math> cm in greatest dimension<sup>a</sup></b>
T1c	<b>Tumor <math>&gt;2</math> cm but <math>\leq 3</math> cm in greatest dimension<sup>a</sup></b>
T2	Tumor $>3$ cm but $\leq 5$ cm or tumor with any of the following features <sup>c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina</li> <li>- Invades visceral pleura</li> <li>- Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung</li> </ul>
T2a	<b>Tumor <math>&gt;3</math> cm but <math>\leq 4</math> cm in greatest dimension</b>
T2b	<b>Tumor <math>&gt;4</math> cm but <math>\leq 5</math> cm in greatest dimension</b>
T3	<b>Tumor <math>&gt;5</math> cm but <math>\leq 7</math> cm in greatest dimension</b> or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	<b>Tumor <math>&gt;7</math> cm in greatest dimension</b> or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: <b>diaphragm</b> , mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion <sup>d</sup>
M1b	<b>Single extrathoracic metastasis<sup>e</sup></b>
M1c	<b>Multiple extrathoracic metastases in one or more organs</b>

## SURVEILLER VOTRE PATIENT

À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur

### Examens cliniques et interrogatoire

- Un suivi réalisé par un professionnel de santé 15 jours après l'instauration peut être utile pour détecter précocement les effets indésirables (notamment cutanés et pulmonaires).

### Suivi biologique

- Dosage régulier des enzymes hépatiques.

## DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au théaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.

### Risque d'augmentation de la toxicité

- Médicaments à risque d'ulcère gastrique (AINS, corticostéroïdes...).
- Inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, et par exemple le kétoconazole et autres conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine, inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir...).
- Inhibiteurs puissants CYP1A2 (dont fluvoxamine, énoxacine et ciprofloxacine).
- Inhibiteurs puissants P-gp (dont kétoconazole, érythromycine, ciclosporine, ritonavir et diltiazem).

### Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP3A4 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, tabac, anticonvulsivant comme carbamazépine, anti-infectieux comme rifampicine...).
- Inducteurs puissants P-gp (dont millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine...): utilisation possible en respectant un intervalle de 6 à 12 heures avec la prise de l'ITK.
- Modificateurs du pH gastriques (dont oméprazole, esoméprazole, et par exemple cimétidine, ranitidine...): utilisation possible des hydroxydes d'aluminium et de magnésium en respectant un intervalle de 2 heures avec la prise de l'ITK.
- Risque accru d'hémorragies avec les coumarineux et les AINS (surveillance de l'INR).
- Risque accru de rhabdomyolyse avec les statines.



## INFORMER VOTRE PATIENT

### Ce qui peut gêner le patient

- Troubles oculaires.
- Folliculites, sécheresse cutanée, fissures et prurit.
- Alopecie, modification des sourcils, paronychies.
- Diarrhées, dyspepsie, nausées et vomissements.
- Mucites.
- Fatigue.

### Auto-surveillance et prévention

- Hydratation des yeux et coupe des cils en cas d'allongement gênant. Éviter le port de lentilles de contact.
- Exposition solaire limitée et photoprotection (protection vestimentaire et port d'un chapeau, crème solaire SPF ≥ 30 à appliquer toutes les deux heures).
- Soins de dermatocologie puis émoulinant. Éviter les irritations par des facteurs physiques, les traumatismes locaux et les crèmes grasses.
- Mains gardées au sec, coupe droite des ongles, en évitant de les couper trop courts. Éviter les traumatismes sur les ongles.
- Utilisation d'une brosse à dents à poils doux, du bicarbonate de sodium et des bains de bouche sans alcool. Éviter l'alcool, les aliments épicés et très chauds.

### Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes oculaires.
  - Eruption cutanée.
  - Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée).
  - Diarrhées sévères et persistantes.
  - Inflammation des muqueuses de la bouche.
- Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

### Grossesse et fertilité

- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant les deux semaines suivant l'arrêt du traitement. L'erlotinib est non recommandé pendant la grossesse. Ses effets sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

### Allaitement

- L'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par l'erlotinib.

### Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ce médicament à l'ensemble des professionnels de santé qui le prennent en charge.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>).

L'intégralité des recommandations est disponible sur le site de l'INCa

[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

N° du médecin prescripteur :

FÉVRIER 2017

## ERLOTINIB

[TARCEVA®]

Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant EGFR

### Traitement des cancers du poumon non à petites cellules avec mutation activatrice de l'EGFR ou sans mutation de l'EGFR

- Traitement à prendre tous les jours, de préférence le matin.
- À prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

INFORMER, PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Dispensation en pharmacie de ville.

Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible sur les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publiques.medicaments.gouv.fr/>  
Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : « [cancer.fr](http://cancer.fr) rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».

Déclarer les effets indésirables auprès de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>)  
Thésaurus des interactions médicamenteuses <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/interactions-medicamenteuses>.



RESOMEDOT

ISBN: 978-2-37219-288-0 / ISBN NET: 978-2-37219-289-7

NET: FICERLOTINIB17

## PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES

### Effets cutanés

Prescription d'une tétracycline (à discuter) par le cancérologue/dermatologue/ médecin traitant.

### Diarrhées

Prescription d'antidiarrhéique (ralentisseur du transit ou anti-sécrétoire) à débiter si besoin.

## GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut

être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

### TROUBLES OPHTALMIQUES, notamment en cas d'allongement des cils, d'antécédent de sécheresse oculaire et kératite, de port de lentilles de contact.

- **Syndrôme de l'œil sec** : utilisation de larmes artificielles en ambulatoire ; en cas de non-soulagement, un avis spécialisé peut être nécessaire.
- **Blépharite** : utilisation d'un traitement mouillant et symptomatique, compresses chaudes, nettoyage de la paupière (notamment en cas de chalazion) ; en cas de non-soulagement, un avis spécialisé en ophtalmologie peut être nécessaire.
- **Kératite** : réévaluation du traitement ; une interruption de l'erlotinib (voire un arrêt définitif) en cas de kératite ulcéreuse est nécessaire.

### ÉRUPTIONS ET TROUBLES CUTANÉS, notamment dans les 15 premiers jours de traitement.

- **Lésions bulleuses et exfoliatives, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell** : arrêt immédiat de l'erlotinib et hospitalisation en urgence.
- **Prurit** : crème émolliente et compresses froides ; les antihistaminiques oraux peuvent être utiles dans cette situation.
- **Sécheresse cutanée, xérose** : émollient ; un avis dermatologique est préconisé en cas d'eczématisation ou de prurit invalidant.
- **Éruptions cutanées (folliculites) s'étendant sur moins de 10 % de la surface corporelle** : dermocorticoïde d'activité modérée ou antiacnéique local, cycline par voie orale.
- **Éruptions cutanées (folliculites) s'étendant sur 10 à 30 % de la surface corporelle** : dermocorticoïde d'activité modérée à forte, cycline par voie orale ; interruption provisoire de l'erlotinib à envisager.
- **Éruptions cutanées (folliculites) s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle** : avis dermatologique ; interruption provisoire de l'erlotinib et/ou modification de dose à envisager.
- **Fissures** : bains antiseptiques, émollients, pansements hydrocolloïdes, colle cutanée cyanoacrylate, nitrate d'argent en application cutanée, crèmes à base d'oxyde de zinc, voire antibiotiques per os.

### PARONYCHIES ET AUTRES ANOMALIES DES PHANÈRES, notamment en cas d'onychotillomanie et onychophagie.

- **Paronychies** : suppression des facteurs traumatisants (onychotillomanie, onychophagie), traitement chirurgical non recommandé, sauf en dernier recours ; les traitements utiles sont les antiseptiques locaux, les corticoïdes locaux (d'activité très forte), le nitrate d'argent en solution aqueuse, le port de chaussures adaptées et semelles orthopédiques modifiant les points d'appui.
- **Atteintes unguéales inhabituelles** : avis dermatologique.
- **Hirsutisme** : si gênant, traitements symptomatiques tels que décoloration et épilation avec des moyens non agressifs.
- **Trichomégalie des cils** : si allongement gênant, coupe prudente aux ciseaux.

### PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE, notamment en cas d'atteinte interstitielle préexistante, sujet d'origine asiatique, sujet d'âge élevé.

- **Apparition aiguë et/ou aggravation inexplicable de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre)** : interruption de l'erlotinib et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

### DIARRHÉES, notamment en cas d'âge élevé (retentissement clinique plus important).

- **Augmentation du nombre de selles quotidiennes < 6** : loperamide ou racécadotril à débiter sans délai associé à des mesures hygiéno-diététiques, sans interruption du traitement ni adaptation de dose.
- **Augmentation du nombre de selles quotidiennes ≥ 7 ou épisode de diarrhées prolongé, non toléré** : interruption de l'erlotinib ; en cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique intraveineuse peut être nécessaire et les facteurs de déshydratation associés (diurétiques, exposition à la chaleur) doivent être minimisés si possible.

### DYSPEPSIE

- **Dyspepsie** : en 1<sup>re</sup> intention, mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime) et modification de l'heure de prise de l'erlotinib ; l'utilisation d'antiacides gastriques n'est pas recommandée en 1<sup>re</sup> intention et, si elle est nécessaire, doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec l'erlotinib.

### STOMATITES, notamment en cas de malnutrition sous-jacente, d'âge élevé.

- **Mucite symptomatique et alimentation possible** : bains de bouche thérapeutiques, traitement de la douleur, gel anesthésique avant alimentation (en tenant compte du risque de fausses routes et morsures).
- **Mucite peu symptomatique et régime alimentaire normal** : bains de bouche thérapeutiques.
- **Mucite symptomatique et alimentation difficile** : interruption de l'erlotinib ou modification de dose à considérer, traitement de la douleur et des éventuelles infections associées.

### ÉLÉVATION DES ENZYMES HÉPATIQUES, notamment en début de traitement, de maladie hépatique préexistante.

- **Élévation des ASAT et/ou ALAT < 5 fois les LSN** : surveillance plus rapprochée.
- **Élévation des ASAT et/ou ALAT ≥ 5 fois les LSN** : interruption sans délai de l'erlotinib et avis du médecin prescripteur.

## Annexe 3 : Bulletin d'adhésion entretien pharmaceutique



### Traitement par anticancéreux par voie orale DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

#### **Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale.  
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

**OUI**, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

**NON**, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

#### Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom : .....
- Date de naissance : .....
- N° d'immatriculation : .....
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) : .....
- Adresse : .....

#### Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie : .....
- Adresse : .....
- N° d'identification Assurance Maladie : .....
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement<sup>1</sup> : .....

<sup>1</sup> En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

OUI

NON

Nom du médecin traitant : .....

Nom du médecin prescripteur si différent : .....

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien  (si oui, cocher la case)

Fait le

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

**Annexe 4 :** Trame à suivre lors des entretiens pharmaceutiques. Exemple de l'Erlotinib



 **ERLOTINIB**

Tarceva®

 **Consultez les fiches INCa**  
Cliquez ici pour visualiser.





## PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE ENTRETIEN INITIAL



### Objectifs de l'entretien :

- ▶ Recueillir les informations générales sur le patient.
- ▶ Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- ▶ Lui présenter le schéma et les règles de prise.

**DATE DE L'ENTRETIEN**

**NOM/PRÉNOM DU PHARMACIEN**

**Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.**

**Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...**

**NOM**

**PRÉNOM**

**ÂGE**

**POIDS/TAILLE (IMC)**

**N° DE SÉCURITÉ SOCIALE**

**RÉGIME D'AFFILIATION**

**ADRESSE**

**NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS**

**AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS**



**AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**ALLERGIES ET INTOLÉRANCES**

**IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE**

\_\_\_\_\_

**INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS, DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?  
(CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...) ?

.....  
.....  
.....

QUEL EST VOTRE RESENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE) ?

.....  
.....  
.....

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS  
ANTICANCÉREUX ORAL ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ  
DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU  
PATIENT À BIEN LE SUIVRE) ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES  
TRAITEMENTS ?

OUI  NON

Le pharmacien doit rappeler au patient que **l'automédication n'est pas recommandée** du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que **l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire** avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.



### BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant  
à l'anticancéreux oral, quand elle existe  
[Cliquez ici pour en savoir plus](#)





## MODALITÉS D'ADMINISTRATION

### ► Le schéma thérapeutique

Il est dépendant de chaque traitement et de chaque patient. **Le pharmacien remettra au patient un plan de posologie** avec si nécessaire l'indication des différents cycles, les moments de prise, les arrêts de traitements. **Il contactera le service d'oncologie** (prescripteur) pour obtenir des précisions sur le/les traitements et les schémas thérapeutiques.

Patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules : La posologie quotidienne recommandée de TARCEVA® est de 150 mg.

Patients atteints d'un cancer du pancréas : La posologie quotidienne recommandée de TARCEVA® est de 100 mg en association à la gemcitabine. Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par TARCEVA® doit être réévaluée. Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg. TARCEVA® est disponible en dosages de 25 mg, 100 mg et 150 mg. L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose.

### ► Les règles de prise et de conservation

Rappeler qu'il est important de **ne pas ouvrir les gélules, de ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains** après avoir touché ces médicaments.

Il faut **conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants**.

De plus, il est **préférable de ne pas les mettre dans un pilulier** notamment avec d'autres médicaments mais de **les garder dans leur emballage d'origine**.

Les comprimés doivent être pris au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture..

### ► La conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments

La conduite à tenir en cas d'oubli est **dépendante de chaque molécule**.

En cas d'oubli, ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée et contacter le médecin.

**Avant de conclure cet entretien**, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue.

**Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables** doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.



## MODALITÉS D'ADMINISTRATION

CONNAISSEZ-VOUS LE SCHÉMA DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS LES RÈGLES DE PRISE DE VOTRE MÉDICAMENT ?

OUI  NON

CONNAISSEZ-VOUS LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'OUBLI ?

OUI  NON

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?

OUI  NON

SI OUI, LESQUELLES ?


### ENREGISTRER

Pensez à enregistrer le formulaire  
dans le dossier de votre patient,  
sur votre ordinateur

## Annexe 5 : Questionnaire utilisé lors de l'enquête

### Mise en place des entretiens pharmaceutiques en oncologie

Ce questionnaire a pour but de faire un point sur la mise en place des entretiens pharmaceutiques en oncologie. Il permettra de mettre en lumière leurs aspects positifs ainsi que les différents points à améliorer afin de démocratiser leur réalisation.

**\*Obligatoire**

1. Type d'officine \*

*Une seule réponse possible.*

- Pharmacie de centre-ville  
 Pharmacie semi-rurale  
 Pharmacie rurale

2. Votre pharmacie est-elle inscrite dans une organisation particulière ? Si oui, laquelle ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- CPTS (Communauté professionnelle territoriale de santé)  
 MSP (Maison de santé pluriprofessionnelle)  
 Autre : \_\_\_\_\_

3. Comment noteriez-vous votre formation aux entretiens pharmaceutiques \*

*Une seule réponse possible.*

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Je n'en ai pas reçu	<input type="radio"/>	J'ai reçu une formation complète										

4. Comment noteriez-vous vos connaissances sur les traitements anti-cancéreux *per-os* ? \*

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Je ne suis pas très à l'aise	<input type="radio"/>	Je suis très à l'aise									

5. Avez-vous déjà réalisé des entretiens pharmaceutiques au sein de votre officine ? (Tout type confondu : AVK/AOD, asthme, anti-cancéreux ...)

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

6. Si oui, quel est le pourcentage de ces entretiens qui portaient sur les anticancéreux oraux ?

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0%	<input type="radio"/>	100%									

7. Selon vous, quels sont les bénéfices majeurs pour le patient ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Amélioration des connaissances du traitement
- Amélioration de la gestion des effets indésirables
- Amélioration de la confiance en eux des patients
- Amélioration de l'acceptation de la maladie
- Autre : \_\_\_\_\_

8. Selon vous, quels sont les bénéfices majeurs pour le pharmacien ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Valorisation du métier avec de nouvelles missions
- Source de revenu supplémentaire
- Satisfaction personnelle, sentiment d'utilité
- Autre : \_\_\_\_\_

9. Si vous n'avez jamais mis en place les entretiens pharmaceutiques en oncologie, quelles en sont les raisons ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Manque de connaissance en oncologie
- Activité trop chronophage au vue de la conjoncture actuelle
- Activité qui n'est pas assez rentable
- Manque de formation et d'informations quant à leur réalisation
- Ce n'est pas au pharmacien de réaliser cela
- Pas de demande ou difficulté à intégrer des patients
- Autre : \_\_\_\_\_

10. Selon vous, que faudrait-il mettre en place pour démocratiser leur réalisation ?

---

---

---

---

# SERMENT DE GALIEN



**E**n présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

**Q**ue les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : SAMIEZ**  
**Prénom : Maxime**

**Titre de la thèse : L'éducation des patients atteints de cancers pulmonaires :  
une nouvelle mission du pharmacien d'officine.**

**Mots-clés : Cancer pulmonaire / Éducation thérapeutique du patient /  
Entretiens pharmaceutiques / Pharmacien / Anticancéreux oraux**

---

**Résumé :**

**Les cancers pulmonaires ne cessent de se développer dans notre société. Face à cette recrudescence, de nombreux traitements ont été développés avec notamment les anticancéreux oraux. Ces traitements peuvent être pris à domicile par les patients, qui nécessitent donc d'être formés à leur utilisation. C'est alors que le pharmacien, en tant que professionnel de santé de proximité entre en jeu. A travers les nouvelles missions qui lui sont confiées, celui-ci peut désormais s'entretenir avec le patient afin de le soutenir dans la prise en charge de sa pathologie. Que ce soit au sein de programmes d'ETP ou à l'officine sous forme d'entretiens pharmaceutiques, le pharmacien participe au transfert de compétences avec le patient. Amélioration de l'adhésion, gestion des effets indésirables, diminution de l'iatrogénie sont autant de thèmes que le pharmacien peut aborder avec le patient afin d'améliorer son rapport à la pathologie.**

---

**Membres du jury :**

**Président & Directrice de thèse :** LEHMANN Hélène, Maître de Conférences des Universités (MCU). Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Assesseur :** FRIMAT Bruno, Maître de Conférences Associés. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** TIMINERI Adeline, Pharmacien adjointe à Beaurains.