

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

**Soutenue publiquement le 14 septembre 2023**

**Par Mlle Akkad Laure**

---

**CANCER BRONCHO-PULMONAIRE :  
STRATEGIE DE TRAITEMENT ACTUELLE ET ROLE DU PHARMACIEN  
DANS LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES DES THERAPIES ORALES  
ANTICANCEREUSES**

---

**Membres du jury :**

Président de Jury : Monsieur le Professeur Décaudin, Bertrand,  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
UFR 3S – Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Simon, Nicolas,  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
UFR 3S – Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Membre extérieur : Lefebvre, Sophie, Pharmacien d'officine à Lambersart

  <b>FACULTE DE PHARMACIE</b>	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

#### Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

  FACULTE DE PHARMACIE	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

#### 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

  FACULTE DE PHARMACIE	LISTE GERE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

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

  FACULTE DE PHARMACIE	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

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	Youness	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

  FACULTE DE PHARMACIE	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

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	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

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

 FACULTE DE PHARMACIE	LISTE GERE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

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

**CYCLE DE VIE DU DOCUMENT**

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour



## Remerciements

A Mr Simon, Professeur de l'université de Lille et Patricien hospitalier au CHU de Lille, merci pour votre aide en tant que directeur de thèse, votre bienveillance tout au long de ce travail ainsi que votre enseignement enrichissant à la faculté de pharmacie.

A Monsieur Decaudin, Professeur de l'université de Lille, et Patricien hospitalier au CHU de Lille, merci d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury en tant que président de thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

A Sophie Lefebvre, Pharmacien, merci pour ta pédagogie, ta gentillesse et ta patiente infinie. Tu m'as montré comment exercer le métier de pharmacien tout en ayant le cœur sur la main. Merci pour cette amitié sincère mon petit scorpion.

A ma famille,

Mon papa, Rias, qui m'a transmis sa passion pour le domaine de la santé, sa détermination mélangée à de la douceur dans le travail. Merci de m'avoir appris l'importance de l'écoute et la compassion envers les patients.

Ma maman, Rana qui m'a appris l'ouverture d'esprit, le partage et le bonheur d'aider son prochain.

Merci d'être tous les jours des exemples pour moi, j'admire votre savoir vivre et votre grandeur d'âme.

Mes sœurs Sara et Claire, mes rayons de soleil, merci d'être mes meilleures amies ainsi que mes repères. Merci pour votre soutien, votre force et votre assurance que vous me transmettez au quotidien. La vie est plus belle en présence de votre grand cœur et votre joie de vivre.

Merci à vous quatre pour votre amour inconditionnel.

A Laurène Mine, Pharmacien, merci de m'avoir prise sous ton aile lorsque je débutais mon tout premier travail en tant qu'étudiante. Merci pour ton enseignement pratique et théorique. Tu es devenue une amie sur qui je peux compter.

A Valentine Libossart, Pharmacien hospitalier, amies depuis le lycée, tu as toujours été présente, merci pour ton aide précieuse.

A mes amies Salomé Theteen et Romain Boidin avec qui j'ai adoré partager ces six merveilleuses années de pharmacie remplies de joie, de pleurs et de rires. Merci pour votre soutien, pour ces belles soirées (en BU) et pour les nombreux fous rires. Merci à Salomé pour ton amitié qui dure depuis le lycée et Romain depuis la primaire. Et oui, nous pouvons être fiers de nous. On a bien glowup, nous sommes pharmaciens (presqu'à Cancun) !

A ma meilleure amie depuis l'enfance, Marilyne Dantin, pour ta force et tes compétences remarquables dans le domaine de la santé. Merci de m'avoir toujours tirée vers le haut. Comme disait Jacques Chardonne, l'amitié vraie est très rare, c'est une chance si elle nous accompagne toute la vie.

A ma plus fidèle amie depuis le lycée, Vinciane Artois, merci pour tous ces incroyables souvenirs partagés à tes côtés. A ta sincérité, ta confiance en toi et ta bonté envers les autres. Je suis fière d'avoir une amie aussi généreuse et intrépide que toi.

A l'équipe de la Grande Pharmacie de Wazemmes, merci de partager mon quotidien. Merci pour cet agréable cadre de travail et cette bonne ambiance. J'ai pu rencontrer de très belles personnes parmi lesquelles une qui m'a beaucoup touchée de par son honnêteté et sa sensibilité : Léa Mahiette. Merci de toujours apporter ta bonne humeur, ce n'est que du bonheur.

A tous mes proches, famille, amis et collègues : merci !

## Table des matières

Introduction .....	15
<b>I. La prise en charge du cancer bronchopulmonaire.....</b>	<b>17</b>
A. Définition et épidémiologie .....	17
B. Histologie et diagnostic .....	18
C. Classification et thérapeutiques.....	21
1. Pour un cancer non à petites cellules localisé.....	24
2. Pour un cancer non à petites cellules localement avancé: .....	24
3. Pour un cancer non à petites cellules métastatique (stade IV) .....	26
4. Pour un cancer à petites cellules : .....	30
<b>II. Les thérapies ciblées .....</b>	<b>32</b>
A. Le récepteur de l'EGFR.....	33
B. Le gène KRAS .....	36
C. Le gène ALK .....	37
D. Le gène Ros1 .....	39
E. Le gène BRAF .....	40
F. Les gènes MET et RET .....	40
G. Interactions médicamenteuses.....	40
<b>III. La prise en charge des indésirables sous thérapie ciblée orale.....</b>	<b>42</b>
A. L'importance de l'entretien pharmaceutique .....	42
1. Entretien initial .....	43
2. Deuxième entretien .....	43
3. Troisième entretien .....	44
B. Les effets indésirables communs aux différentes thérapies ciblées .....	45
1. Asthénie.....	46
2. Troubles du sommeil.....	47
3. Les troubles digestifs :.....	48
C. Les effets indésirables spécifiques aux classes .....	48
1. Les anti-EGFR .....	48
2. Les anti-KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) .....	51
3. Les anti-ALK anaplastic lymphoma kinase.....	52
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>58</b>

## Introduction

Première cause de décès par cancer au niveau national et mondial, le cancer du poumon représentait 15 % de tous les nouveaux cas de cancers détectés en 2018(1). Malgré le fait que l'incidence et la mortalité du cancer du poumon tendent à diminuer depuis presque trente ans, il reste néanmoins le cancer le plus mortel(2).

Une fois les examens cliniques et radiologiques réalisés, ainsi que la biopsie histologique ou cytologique, le stade de la maladie est déterminé grâce au bilan d'extension. Ce qui permet de confirmer le diagnostic et de proposer un traitement adapté.

L'accompagnement et le suivi thérapeutique des patients atteints de cancer du poumon a connu plusieurs évolutions au cours de cette dernière décennie en renforçant notamment l'implication et l'échange avec les pharmaciens d'officine. Le 29 juillet 2020, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO), la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) ainsi que l'Assurance Maladie ont signé la convention nationale pharmaceutique(3). Cet avenant détaille la mise en place d'un nouvel accompagnement pharmaceutique pour les patients bénéficiant des traitements anticancéreux oraux.

Celui-ci vient redéfinir le rôle du pharmacien et renforcer son implication dans le suivi thérapeutique du patient, offrant dès lors la possibilité aux pharmaciens d'officine de proposer des entretiens pharmaceutiques aux patients sous traitement anticancéreux oral. Cet avenant place le pharmacien au cœur du suivi et de l'accompagnement du patient dans son parcours thérapeutique, en collaboration avec les autres professionnels de santé.

Ces entretiens pharmaceutiques s'établissent en plusieurs étapes distinctes, comme le recueil des informations générales relatives au patient, auquel s'ajoutent l'évaluation et l'analyse des interactions médicamenteuses des différents traitements pris par le patient lors de l'entretien initial. Ces échanges portent également sur le niveau de connaissance du patient sur son traitement, notamment sur les conditions de prise des médicaments ainsi que sur le schéma thérapeutique associé. Les deux entretiens suivants abordent la vie quotidienne du patient, les effets indésirables auxquels il peut être confronté mais également sa tolérance et son observance.

L'évolution de cet avenant vient renforcer l'exercice coordonné d'une équipe pluriprofessionnelle aux compétences complémentaires, dans lequel s'implante le parcours du patient. Ceci permet une intervention adaptée ; tant en ambulatoire avec le pharmacien officinal, le médecin traitant ou encore le pneumologue, qu'en milieu hospitalier avec l'oncologue, le chirurgien, le pharmacien hospitalier, l'infirmier ou encore le psychologue.

Cependant, la mise en place de ce parcours pluriprofessionnel coordonné permettant une prise en charge ambulatoire optimisée ne permet pas d'éliminer les éventuels effets indésirables causés par la prise de traitements anticancéreux oraux.

En conséquence, cette thèse porte sur l'accompagnement qu'il est possible de mener auprès des patients atteints de cancer bronchopulmonaire sous thérapie ciblée orale, et ce dans la gestion des effets indésirables, tant à l'officine qu'à l'hôpital.

Les effets indésirables liés à la prise de ce type de traitement peuvent se révéler très contraignants pour le patient. Les traitements sont nombreux et nécessitent donc un accompagnement adéquat de la part des professionnels de santé, afin de minimiser les conséquences vécues par le patient en raison de ces effets indésirables et l'altération de la qualité de vie. Ces effets impactent indéniablement le parcours thérapeutique et le bien-être du patient. Par conséquent, la bonne prise en charge et la gestion optimale de ceux-ci se révèlent donc décisives dans l'accompagnement du patient.

Dans un premier temps, la prise en charge actuelle du cancer bronchopulmonaire sera définie. Puis dans un second temps, suivra la présentation des thérapies anticancéreuses orales. Enfin, seront abordés la prise en charge des effets indésirables induits par celles-ci ainsi que l'importance des entretiens pharmaceutiques dans le parcours du patient.

# **I. La prise en charge du cancer bronchopulmonaire**

## **A. Définition et épidémiologie**

Le cancer du poumon, ou cancer bronchopulmonaire, est une maladie des cellules des bronches ou des cellules alvéolaires. La cellule normale se transforme puis se multiplie de façon anarchique pour former une masse appelée tumeur maligne(4). Les cellules de la tumeur, sans traitement, peuvent ensuite se propager à d'autres parties du poumon, aux ganglions lymphatiques à proximité, ou encore à d'autres organes, par voie sanguine ou lymphatique, formant ainsi de nouvelles tumeurs, appelées métastases(5).

Chez le patient non-fumeur, le cancer broncho-pulmonaire se développe sur le mécanisme physiopathologique de l'addiction oncogénique. Il s'agit de l'acquisition d'une seule altération causée par l'addiction oncogénique. L'activation d'une voie de signalisation intracellulaire est une nécessité absolue afin que la cellule tumorale prolifère. La découverte des altérations moléculaires à l'origine du processus cancéreux a permis de développer les thérapies ciblées (6).

Chez le patient fumeur, le développement du cancer broncho-pulmonaire réside sur un processus multi-étapes. Il résulte d'une progression de lésion bénigne vers une lésion maligne.

Le cancer broncho-pulmonaire constitue actuellement un problème majeur de santé publique. En effet, il s'agit du 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France tous sexes confondus (40 000 nouveaux cas par an, soit 15% des nouveaux cas de cancer) après le cancer de la prostate et le cancer du sein. En effet, il constitue le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme en France. De plus, il est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième cause chez la femme. Ajoutons que le taux de survie à 5 ans est faible : estimé à 20%, tous stades confondus, soit environ 30 000 décès par an ce qui représente 5% de la totalité des décès annuels en France(7).

La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans après le diagnostic est de 17%. C'est pourquoi il est intéressant d'en étudier les facteurs de risques(2).

Le principal facteur de risque reconnu est le tabagisme. L' IARC (International Agency for Research on Cancer) estime à 81% la proportion de cancers pulmonaires attribuables au tabac dans les populations ayant une consommation prolongée. En termes de carcinogénèse, les facteurs les plus importants sont la durée d'exposition au tabac, l'âge de début du tabagisme ainsi que la quantité de cigarette fumées et le type de consommation(8).

D'autres facteurs de risques sont reconnus, notamment les expositions professionnelles à des substances comme l'amiante, la silice cristalline, les gaz d'échappement des moteurs diesel, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, certains métaux (arsenic, cadmium, béryllium, des composés du chrome et du nickel), les fumées de soudage et les rayonnements ionisants. Ainsi, le cancer du poumon constitue le cancer le plus fréquent causé par des expositions

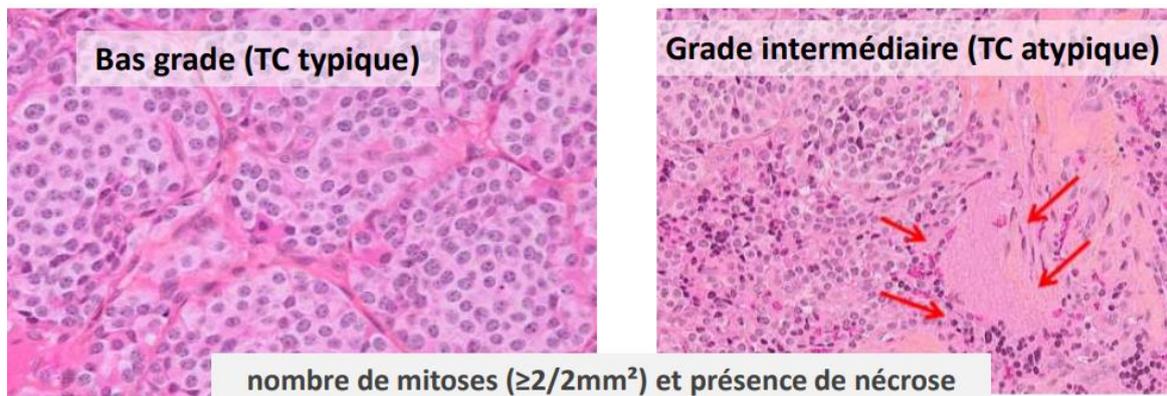
professionnelles. D'autres cancérigènes pulmonaires professionnelles restent probables comme les cancérigènes en lien avec l'exposition aux bitumes ou aux insecticides non arsenicaux(9).

Enfin, l'exposition à la pollution atmosphérique et aux particules fines de l'air extérieur est également un facteur de risques décrit dans la littérature(10).

## B. Histologie et diagnostic

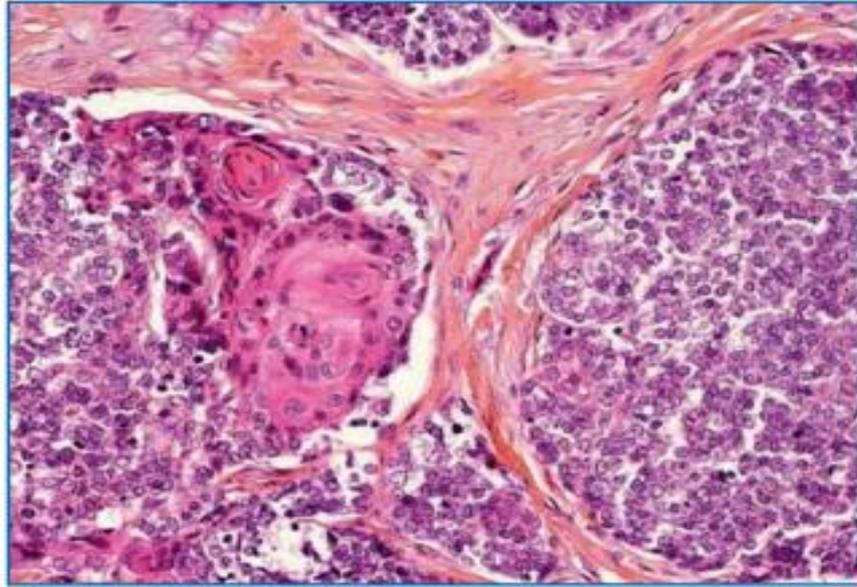
Il existe deux principaux types de cancers du poumon en fonction de l'origine des cellules cancéreuses :

- Le cancer à petites cellules, représentant 15% des cas (figure 1). Il s'agit d'une forme très agressive de cancer se développant à partir d'une cellule neuroendocrine, le plus souvent dans la partie centrale du poumon dans une bronche principale. Il représente environ 1/20000 cas ;



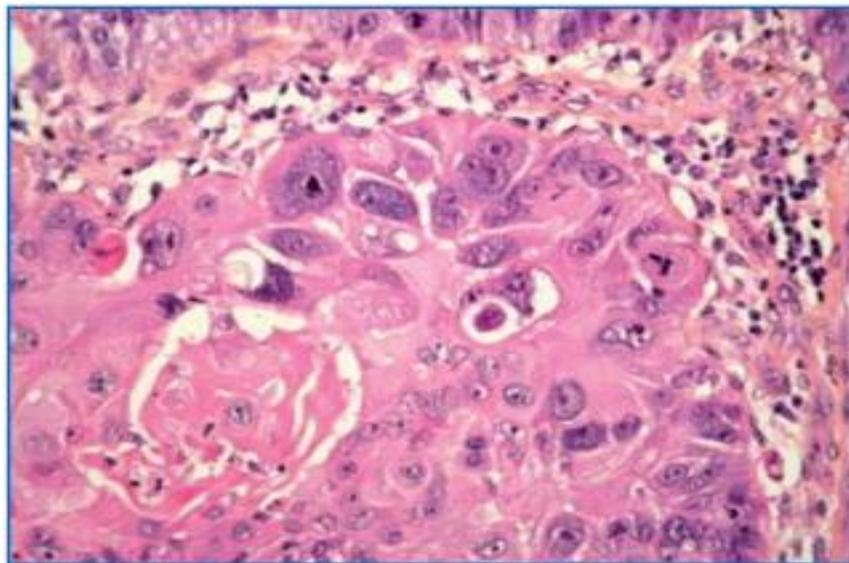
**Figure 1** : Coupes histologiques d'un cancer pulmonaire à petites cellules (11)

- Le cancer non à petites cellules, représentant la majorité des cancers soit 85% des cas. Ils sont répartis en 3 catégories :
  - L'adénocarcinome pulmonaire (figure 2) qui se trouve le plus souvent en périphérie du poumon,



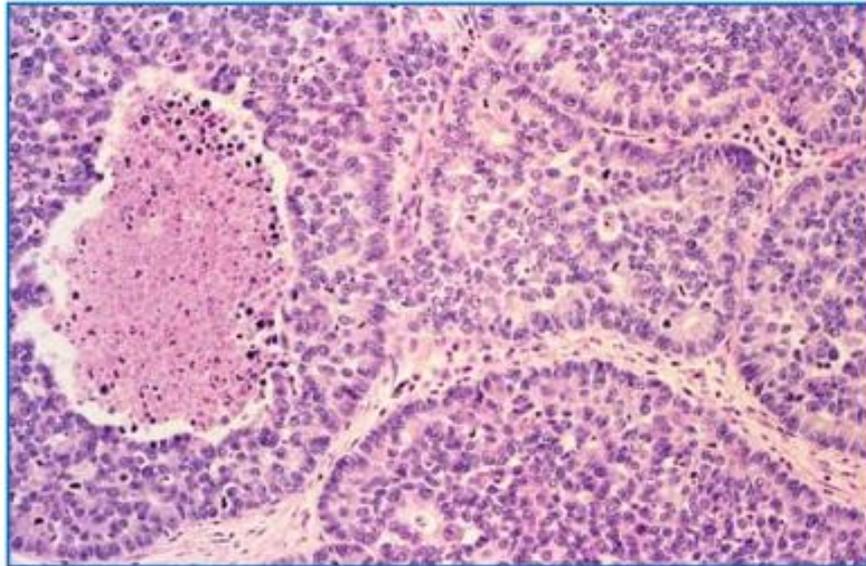
**Figure 2** : Coupe histologique d'un adénocarcinome pulmonaire(12)

- Le carcinome épidermoïde (figure 3), le plus souvent situé dans les grosses bronches,



**Figure 3** : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde(12)

- Le carcinome à grandes cellules (figure 4), pouvant siéger dans tout le poumon.



**Figure 4** : Coupe histologique d'un carcinome à grandes cellules(12)

Concernant le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire, le parcours du patient débute lorsque le patient consulte son médecin traitant, suspectant le diagnostic grâce à l'examen clinique et qui décide d'orienter le patient vers l'hôpital afin de confirmer celui-ci.

Les signes cliniques pouvant faire suspecter un cancer bronchopulmonaire sont peu spécifiques. Parmi eux, il existe des signes généraux tels qu'une altération de l'état général, se manifestant par une asthénie, un amaigrissement et une anorexie. Il existe également des manifestations respiratoires comme une toux, une dyspnée, des infections respiratoires basses récidivantes, une hémoptysie, ou encore des symptômes liés aux lésions induites par une extension locorégionale laryngée comme une dysphonie ou une extension pleurale comme une douleur thoracique, un épanchement pleural ou un pneumothorax. Le cancer bronchopulmonaire peut encore être révélé par des symptômes plus complexes comme un syndrome cave supérieur, un syndrome de Pancoast-Tobias, des syndromes paranéoplasiques, une hyponatrémie de Schwartz-Barter, un hippocratisme digital, ou encore une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie (13).

Face à ces signes cliniques, sont réalisés les examens radiologiques tels que la radiographie de thorax ou la tomodensitométrie thoracique qui permettent de caractériser la lésion. Le cancer peut également être découvert de manière fortuite sur ces examens radiologiques.

Ensuite, pour obtenir le diagnostic de certitude, une biopsie bronchique ou pulmonaire par voie transpariétale est réalisée afin de caractériser précisément la lésion en anatomopathologie. Ce prélèvement peut être obtenu à partir de la lésion primitive par fibroscopie bronchique, par ponction transpariétale ou par exérèse chirurgicale ou par échocardiographie mais également à partir de la lésion secondaire par biopsie de la métastase.

Des analyses complémentaires seront réalisées sur le prélèvement pour les cancers non à petites cellules qui relèvent d'un traitement systémique. On recherchera notamment des mutations des gènes EGFR, ROS1, ALK et PD-L1, qui seront prédictives de la réponse aux traitements systémiques tel que la thérapie ciblée(14).

L'identification des altérations moléculaires ciblées par ces traitements est aujourd'hui l'une des premières étapes de la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules au stade métastatique(15).

Le diagnostic moléculaire se fait grâce à un prélèvement tissulaire qui sera ensuite analysé en étant fixé et inclus en paraffine. Le tissu sélectionné peut être obtenu par une biopsie bronchique, une ponction par voie transpariétale sous scanner, une échocardiographie ou encore un culot cellulaire obtenu à partir d'un prélèvement liquide, dès lors qu'il contient des cellules tumorales (liquide broncho-alvéolaire, liquide de lavage bronchique, liquide céphalo-rachidien, liquide d'épanchement pleural ou péricardique...).

Au diagnostic, chez environ 5 à 10 % des patients, le prélèvement tissulaire n'est pas disponible (geste de prélèvement contre-indiqué, localisation tumorale non accessible, prélèvement épuisé). L'analyse moléculaire peut également être non contributive (10 % des cas avec un matériel dégradé ou insuffisant)(16).

L'ensemble des techniques de biologie moléculaire utilisées actuellement pour la recherche d'altérations sont basées sur la réaction de PCR (Polymerase Chain Reaction), consistant à reproduire l'ADN ou l'ARN en des milliers d'exemplaires afin de permettre ensuite sa caractérisation. Les nouvelles techniques de séquençage à haut-débit, développées récemment ont permis le développement du diagnostic moléculaire à grande échelle pour les cancers, notamment au CHU de Lille(17).

### **C. Classification et thérapeutiques**

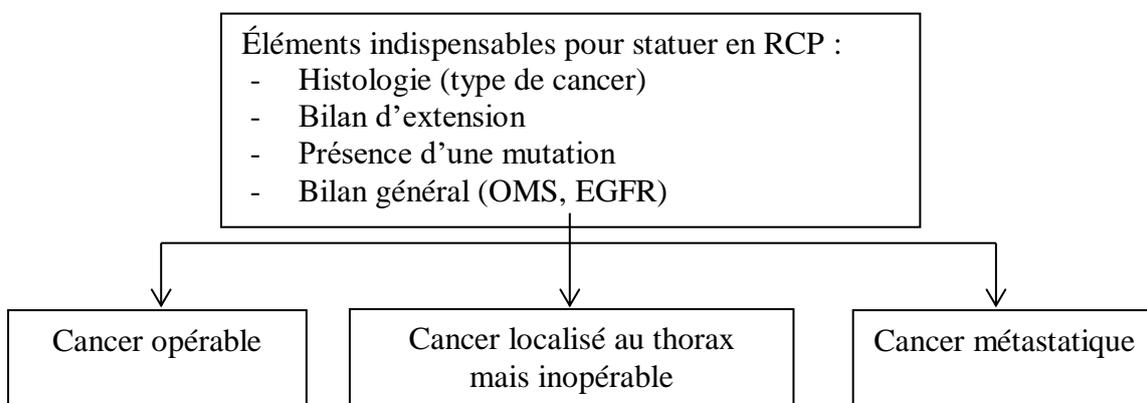
Il est ensuite nécessaire de réaliser un bilan d'extension afin d'obtenir le stade de développement du cancer selon la classification TNM, ce qui permettra par la suite d'orienter le choix thérapeutique. Effectivement, la classification TNM est une classification internationale qui permet de se rendre compte du stade d'un cancer. La lettre T désigne la taille de la tumeur, la lettre N pour « *node* », ou ganglion en français, donne le nombre de ganglions lymphatiques envahis et la lettre M (pour métastase) en signale la présence.

Le bilan d'extension comprendra principalement des coupes scanographiques supplémentaires visualisant le foie et les surrénales donc un scanner abdomino-pelvien, une tomographie par émission de positons au 18 fluoro-désoxy-glucose permettant d'analyser l'activité des cellules cancéreuses et enfin une imagerie cérébrale afin de rechercher des métastases.

Le cancer bronchique sera donc ensuite classé en 4 grands stades(13).

- Le stade 0 correspondant à la présence de cellules cancéreuses seulement dans le revêtement de la voie respiratoire ou des sacs alvéolaires du poumon.
- Le stade I correspondant à un cancer localisé, sans atteinte ganglionnaire ni métastatique à distance, avec 2 grades A et B selon la taille de la tumeur.
- Le stade II correspondant à un cancer localement avancé avec 2 grades A et B selon les régions pulmonaires envahies.
- Le stade III correspondant à l'envahissement des ganglions lymphatiques avec 3 grades A, B et C selon la taille de la tumeur et l'envahissement ou non des ganglions controlatéraux.
- Le stade IV correspondant à un cancer métastatique avec 2 grades A et B, selon la localisation thoracique ou extra thoracique des métastases ainsi que leur nombre.

Après l'étape du diagnostic, le parcours du patient sera établi par un Programme Personnalisé de Soins (PPS) lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), nécessitant la présence d'au moins 3 médecins de spécialité différente (oncologues, pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues, anatomopathologistes, radiothérapeutes...). Lors de cette RCP (figure 5), les professionnels de santé décideront de la prise en charge thérapeutique du patient et d'un suivi radio-clinique en fonction de l'extension de la maladie et de la stratégie thérapeutique(18).



**Figure 5** : Schéma issu de la classification des cancers en RCP (13)

La classification de la RCP tient compte de :

- **L'évaluation de l'état général** du patient par l'indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) avec une échelle allant de 0 à 5 (19) :
  - o 0 : personne normale, activité physique intacte, efforts possibles sans limitation
  - o 1 : réduction des efforts, autonomie complète
  - o 2 : autonome, se fatigue facilement, nécessite de se reposer moins de la moitié de ses heures de veille
  - o 3 : personne dépendante, lever possible, nécessite de se reposer plus de la moitié des heures de veille
  - o 4 : dépendance totale, état quasi grabataire, totalement confiné au lit ou au fauteuil
  - o 5 : personne décédée
  
- **L'état nutritionnel**, c'est-à-dire le bon équilibre entre la consommation et la dépense énergétique (20).
  
- **Les paramètres cardiorespiratoires** : existence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'une insuffisance respiratoire, recherchées par une spirométrie et une mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (i.e. DLCO), plus ou moins complétée d'une épreuve d'effort avec mesure de la VO<sub>2</sub> max (volume maximal d'oxygène que l'organisme peut utiliser, par unité de temps) et d'une scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion. Ceci est important car il existe une contre-indication à la chirurgie si le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) est estimé inférieur à 30% en post-opératoire ou s'il existe une hypercapnie pré-opératoire(21).
  
- **L'évaluation du score gériatrique**, notamment grâce au questionnaire onco-gériatrique G8 (annexe I) recommandé chez les patients âgés de plus de 70 ans, permettant ainsi d'identifier ceux qui devront bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie(22).

En fonction de tous ces paramètres, du type de tumeur, de son stade TNM et de la présence de mutation, une prise en charge thérapeutique est décidée en concertation avec tous les médecins de la RCP. La prise en charge est suivie de l'accompagnement du patient, d'abord médicale pour la prise en charge des symptômes liés au cancer et des effets indésirables et secondaires dus aux traitements, mais également psychologique face à l'annonce de ce diagnostic. Il faut également citer un accompagnement médico-psychologique pour l'arrêt du tabagisme actif, fréquemment retrouvé, et étant indispensable à une bonne prise en charge thérapeutique.

Une fois la stratégie thérapeutique élaborée, celle-ci est expliquée au patient. Celui-ci peut alors y prendre une part active. En effet, depuis la loi du 04 mars 2002, dite aussi Loi Kouchner, le patient est placé au centre de sa prise en charge thérapeutique. Dès lors, le médecin et le patient s'accordent sur la décision du projet thérapeutique à mettre en place.

Ainsi, en fonction du type de cancer, de la classification et du stade de la maladie, différentes thérapeutiques peuvent être proposées :

### **1. Pour un cancer non à petites cellules localisé**

Une chirurgie d'exérèse est proposée si le patient est opérable avec un traitement complémentaire par chimiothérapie adjuvante et/ou radiothérapie s'il y a un envahissement ganglionnaire. Si le patient n'est pas opérable, une radiothérapie curative est recommandée.

La chirurgie d'exérèse carcinologique est un des traitements curatifs des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules. Avant de pouvoir proposer la chirurgie au patient, il faut d'abord évaluer la faisabilité de l'exérèse de la tumeur grâce à la classification TNM mais il faut également évaluer la capacité du patient à tolérer une résection pulmonaire, en étudiant ses capacités cardio-respiratoires, notamment avec des Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR).

Il existe plusieurs types de résection : la lobectomie, la segmentectomie ou encore les résections atypiques. Le choix du type de chirurgie se fait en fonction de la taille de la tumeur et de la fonction respiratoire du patient, par exemple si celle-ci est altérée, on préférera la résection infra-lobaire afin de laisser le plus possible de parenchyme pulmonaire au patient, selon les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) de 2013. (23)

L'intervention chirurgicale est également associée à un curage ganglionnaire consistant à retirer les ganglions lymphatiques drainant la région pulmonaire atteinte par le cancer, qui pourraient être envahis par les cellules cancéreuses(24).

La chirurgie peut parfois être également entreprise pour soulager les symptômes liés au cancer, par exemple si la tumeur est d'une taille importante et entraîne un syndrome compressif.

### **2. Pour un cancer non à petites cellules localement avancé :**

Le traitement associe la radiothérapie à une chimiothérapie (post-opératoires), composée d'un doublet de sels de platine pour les patients en état physique et physiologique de la recevoir. (exemple : cisplatine injectable 80 mg/m<sup>2</sup> J1, vinorelbine injectable 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8 tous les 21 jours, 4 cycles ou vinorelbine orale)(25).

La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses par des rayonnements ionisants en endommageant l'ADN qui permet la réplication de la cellule.

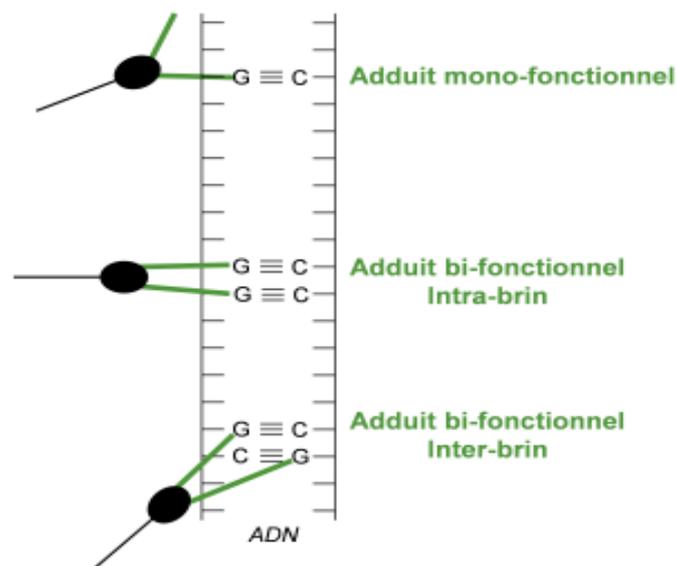
Ces rayonnements sont dirigés avec précision, sous forme de faisceaux, sur la zone à traiter : tumeur et ganglions lymphatiques voisins, lit tumoral (c'est-à-dire la région où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale), ou métastases. La radiothérapie a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants importants (cœur, moelle épinière, œsophage)(26).

La radiothérapie peut être utilisée dans trois situations : afin de réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie, ou diminuer le risque de prolifération des cellules cancéreuses en post-chirurgie, ou enfin pour les patients non opérables.

Elle peut également être utilisée à visée antalgique sur des métastases douloureuses.

Même si des progrès ont été réalisés afin de rendre l'irradiation la plus précise possible, cette thérapeutique donne cependant des résultats assez décevants, même pour des tumeurs au stade localisé. Le taux de contrôle local à 5 ans est de 30 à 50 % et celui de survie globale se situe entre 10 à 30 %. De plus, celle-ci entraîne fréquemment des effets secondaires tels qu'une altération de la fonction respiratoire, une asthénie, des nausées ou encore des érythèmes cutanés(27).

Concernant la chimiothérapie à base de sels de platine, il s'agit d'agents « alkylants » qui forment des ponts intra- ou inter-brins entre les 2 chaînes de l'ADN (figure 6). La formation de ces ponts ou adduits va inhiber la réplication de l'ADN en empêchant l'ouverture des 2 brins. Ceci aboutira ensuite à l'apoptose de la cellule(28).



**Figure 6** : Schéma montrant la formation des adduits par les agents alkylants(29)

Ces principes actifs peuvent entraîner divers effets indésirables hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une néphrotoxicité (protéinurie, insuffisance rénale) mais également une ototoxicité(30).

### 3. Pour un cancer non à petites cellules métastatique (stade IV)

Le traitement, exclusivement systémique, pourra être une chimiothérapie conventionnelle, une immunothérapie ou une thérapie ciblée orale, en fonction de l'âge du patient, de son état général et des altérations moléculaires au sein de la tumeur.

Ainsi, en fonction des résultats de la biologie moléculaire, il sera proposé au patient une thérapie ciblée en cas de présence positive d'une altération moléculaire, ou encore une immunothérapie en cas d'expression de PD-L1 par la tumeur, qui sera associée ou non à une chimiothérapie en fonction du pourcentage de PD-L1(31).

Pour les cancers de stades avancés, les protocoles actuels en cas de mutations sont :

<b>Avec mutation activatrice de l'EGFR</b>	<b>Avec réarrangement ALK</b>	<b>Avec réarrangement ROS1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut PD-L1, repose sur l'osimertinib 80mg/jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est l'alectinib (600 mg × 2/j) ou le brigatinib (90mg × 1/j 7j puis 180mg × 1/j).</li> <li>Le lorlatinib pourra être utilisé lorsqu'il sera remboursé dans cette indication.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250 mg × 2/j).</li> <li>L'association dabrafénib (150 mg × 2/j) et tramétinib (2 mg × 1/j) est indiquée en seconde ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation BRAF V600 E</li> </ul>

**Tableau 1 : Protocoles de traitement des cancers de stades avancés selon la mutation**

Les protocoles recommandés en première ligne en l'absence d'altération ciblable (EGFR, ALK, ROS1) sont :

<b>CBNPC non-épidermoïde métastatiques, PS (performance status) 0 ou 1</b>	<b>CBNPC épidermoïde métastatique PS 0 ou 1</b>	<b>CBNPC métastatique du sujets âgés (&gt; de 70 ans) PS 0 ou 1</b>	<b>Quel que soit l'histologie, le statut PD-L1 PS compris entre 0 et 2</b>
Sels de platine 75 mg/m <sup>2</sup> +Pemetredex 500 mg/m <sup>2</sup> + Pembrolizumab 200mg IV J1-22 pour 4 cycles	Carboplatine + Paclitaxel 200mg/m <sup>2 <td>Pembrolizumab en monothérapie (200mg IV) J1-22 si PDL1 ≥ 50%</td> <td>Carboplatine + Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15.</td> </sup>	Pembrolizumab en monothérapie (200mg IV) J1-22 si PDL1 ≥ 50%	Carboplatine + Paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> J1, J8, J15.
Maintenance par Pemetredex + Pembrolizumab jusque 35 cycles (arrêt si progression ou toxicité )	Maintenance par Pembrolizumab 200mg pour 2 ans (arrêt si progression ou toxicité)		
Si PDL1 >50% : Pembrolizumab 200mg IV J1-22	Si PDL1 > 50% : Pembrolizumab 200mg IV J1-22		

**Tableau 2** : Protocoles de traitement de première ligne des cancers de stades avancés en l'absence d'altération génétique ciblable

Concernant les chimiothérapies conventionnelles, il existe d'autres médicaments disponibles, comme les poisons du fuseau, les inhibiteurs de topoisomérase, mais également les antimétabolites de la phase S.

Les poisons du fuseau sont des antimétabolites. Ils empêchent la formation du fuseau chromatique. Le fuseau mitotique permet la séparation des chromosomes au cours de la mitose. Les cellules bloquées au stade de la mitose ne peuvent plus se diviser et proliférer. Il en existe 2 familles :

- Les vinca-alcaloïdes comme la vinorelbine qui inhibe la polymérisation de la tubuline et dont les principaux effets indésirables sont l'hypertension artérielle, la toxicité médullaire avec neutropénie, l'insomnie, les troubles visuels, la dyspnée, l'alopécie ou encore la perte de poids(32). Des neuropathies peuvent également être observées.
- Les taxanes, comme le docétaxel ou le paclitaxel, qui favorisent l'assemblage de la tubuline en microtubules stables, inhibant ainsi leur dépolymérisation et diminuant la tubuline libre. Les effets indésirables qu'ils peuvent induire sont des neuropathies, l'arythmie cardiaque, la myalgie, les troubles de la tension artérielle, la neutropénie et l'anorexie.

De plus, une surveillance particulière de la perfusion s'impose pour parer à une éventuelle extravasation (car ils sont vésicants).

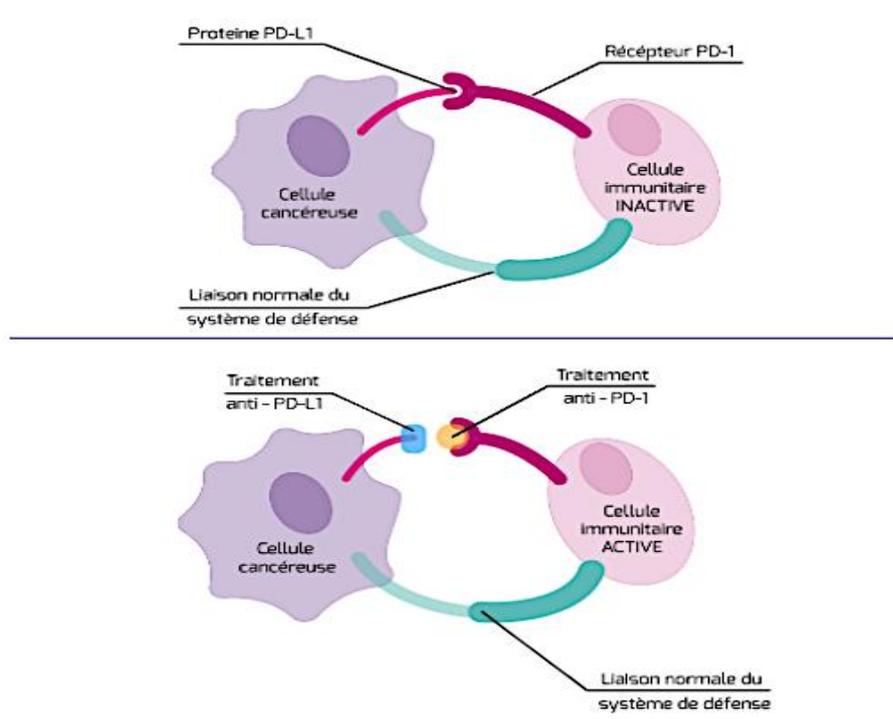
Les inhibiteurs de topo isomérase II sont des principes actifs qui se placent dans les sillons de l'ADN et forment ainsi un complexe entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II. Cette formation concourt au blocage de la transcription. L'étoposide (dérivé de la podophyllotoxine) en est un exemple. Leurs effets indésirables sont principalement la leucopénie, les troubles digestifs (vomissement, diarrhées), la stomatite et l'alopecie.

Les antimétabolites, inhibiteurs du cycle cellulaire à la phase S vont se substituer à des nucléotides, interférant alors avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques nécessaire à la fabrication de l'ADN lors de la multiplication cellulaire(33). Leurs effets indésirables sont les suivants : syndrome pseudo-grippal, dyspnée, leucopénie, hépatotoxicité, toxicité rénale, et fibrillation auriculaire. Il existe également le pemetrexed qui interrompt le processus métabolique des folates, indispensable à la réplication cellulaire. Ses effets indésirables sont : leucopénie, troubles digestifs, alopecie, hépatotoxicité et toxicité rénale.

**Concernant l'immunothérapie**, celle-ci consiste à utiliser des anticorps visant à restaurer les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

Il existe différents principes actifs : les anticorps anti PD-L1 et les inhibiteurs des CTL-A4.

La protéine PD-L1 est un point de contrôle immunitaire (situé sur les lymphocytes B) qui empêche les lymphocytes T d'exercer leur cytotoxicité sur d'autres cellules (figure 7). Nonobstant, les cellules du cancer du poumon expriment beaucoup de PD-L1, ce qui les aide à se protéger de la toxicité des lymphocytes. Ainsi les anticorps anti-PD-L1 vont cibler ce point de contrôle et vont restaurer la cytotoxicité des lymphocytes T qui vont pouvoir détruire les cellules cancéreuses(34).



**Figure 7 : Mode d'action des anti-PD-L1 (35)**

Plusieurs anticorps monoclonaux sont utilisés comme le pembrolizumab, l'atézolizumab, le nivolumab, ou encore le durvalumab.

Les mécanismes permettant d'expliquer la toxicité immuno-induite sont : une augmentation de l'activité T cytotoxique des antigènes présents à la fois à la surface des cellules tumorales et du tissu sain, à l'accroissement du taux d'anticorps préexistants ou des cytokines pro-inflammatoires, ou encore à une inflammation induite par une activation excessive du complément secondaire à la liaison entre l'inhibiteur de check point et immune check point, exprimé par le tissu sain.

Les effets secondaires principaux sont les suivants : de la fatigue, des troubles cutanés (rougeurs diffuses ou démangeaisons), des diarrhées, des colites, hépatites, des troubles endocriniens (fatigue, perte de poids), nausées/vomissements, une soif ou un appétit excessif, des mictions fréquentes et des troubles respiratoires (essoufflement, toux)(36).

Dans le cancer bronchopulmonaire, le seul anticorps anti-VEGF indiqué est le bévacicumab (AVASTIN®) qui est un anticorps monoclonal. On le retrouve souvent associé à une chimiothérapie à base de sels de platine. Il possède une activité anti-angiogénique et un effet stimulant sur l'immunité antitumorale. Il peut également moduler l'expression de PD-1 sur les lymphocytes T CD<sub>8</sub>. Ses effets indésirables sont par exemple une hypertension artérielle, des maux de tête et une protéinurie(37).

Concernant les inhibiteurs du CTLA-4, il existe l'ipilimumab, bloquant le signal inhibiteur du CTLA-4 situé sur le lymphocyte T permettant l'interaction entre le récepteur CD<sub>28</sub> déjà présent sur le lymphocyte T et les récepteurs CD<sub>80/86</sub> présents sur la cellule

présentatrice d'antigène. Cette interaction permet l'activation du lymphocyte T et son infiltration au niveau des cellules tumorales, afin de les éliminer.

Les effets secondaires rencontrés sont : le rash cutané et le prurit, le vitiligo, les colites, les diarrhées, l'hépatite, l'uvéïte et les troubles endocriniens hypophysaires(38). Cependant il n'est pas utilisé dans le cancer du poumon car il ne bénéficie pas d'un remboursement.

Il existe un comité d'évaluation « ImmunoTOX », qui a été créé le 16 avril 2016. Il a pour but d'aider les professionnels de santé en oncologie dans la prise en charge des effets indésirables induits par les inhibiteurs de check point.

#### **4. Pour un cancer à petites cellules :**

La chimiothérapie par doublet de sels de platine est le traitement de référence au stade métastasé, associée à une immunothérapie anti-PDL1.

Quant au traitement du cancer du poumon à petites cellules du stade I à III, il repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique. (39) Il peut s'agir par exemple d'une association de cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 et étoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse J1 à 3 tous les 21 jours pour 4 cycles consécutifs.

La radiothérapie démarre au plus tard à la 6ème semaine du programme thérapeutique (mono- ou bi-fractionnée).

Concernant le stade IV, les traitements de première ligne sont (40) :

Carboplatine J1 + Etoposide (100 mg/m <sup>2</sup> ) J1, J2, J3, + Atézolizumab (1200 mg ) J1 (IV) toutes les 3 semaines pour 4 cycles	Sels de platine (Carboplatine ou Cisplatine 75–80 mg/m <sup>2</sup> )+ Etoposide (80–100mg/m <sup>2</sup> ) J1, J2, J3 + Durvalumab (1500 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines pour 4 cycles
Maintenance par Atézolizumab (1200mg) toutes les 3 semaines dans le cadre d'un dispositif post ACC	Maintenance par Durvalumab 1500 mg dans le cadre d'un dispositif AAP

**Tableau 3 : Protocoles de traitement de première ligne des cancers broncho-pulmonaire à petites cellules stade IV**

En somme, grâce aux progrès actuels en biologie moléculaire, de nombreux oncogènes responsables du cancer broncho-pulmonaire ont été identifiés. Ainsi, de nombreuses thérapies ciblant ces gènes ont été développées. Les thérapies ciblées représentent un véritable espoir dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules car en plus d'avoir montré une réelle efficacité, elles permettent une amélioration de la qualité de vie aux patients atteints de cancer au stade métastatique en diminuant les effets indésirables du traitement en comparaison avec les thérapies conventionnelles(41).

Nous allons donc porter un intérêt particulier à ces thérapies ciblées, en abordant leurs principaux mécanismes d'action ainsi que les différents médicaments disponibles, sans négliger l'évocation de leurs effets indésirables et leur prise en charge.

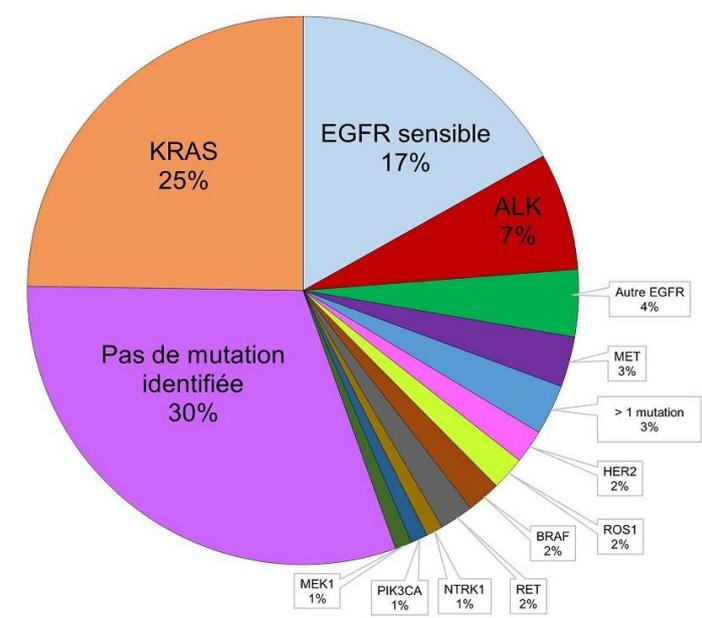
## II. Les thérapies ciblées

Comme défini précédemment, le cancer du poumon comprend plusieurs types de tumeurs aux caractéristiques génétiques différentes. Ainsi, les avancées en génétique ont permis d'identifier plusieurs cibles pour de nouvelles thérapies. Indéniablement, la découverte des mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) et du réarrangement du gène de la protéine kinase anaplasique du lymphome (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) ont radicalement changé la prise en charge des patients atteints par de telles tumeurs. Ces nouvelles thérapies ont donc permis une amélioration du pronostic de certains patients avec un meilleur profil de tolérance que les autres traitements standards, telle que la chimiothérapie conventionnelle(42).

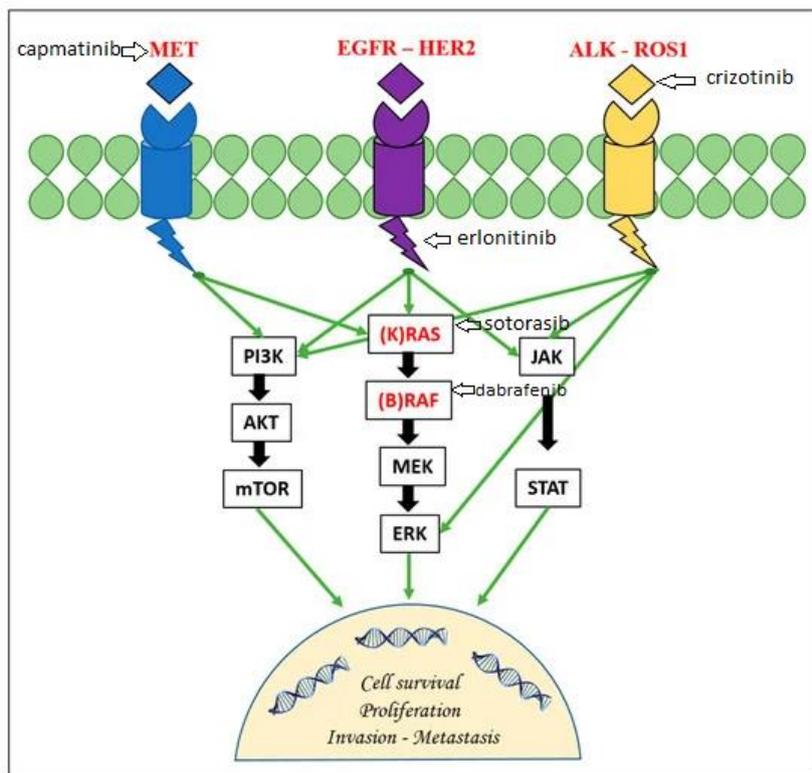
Les thérapies ciblées permettent de bloquer la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses. Celles-ci interfèrent avec des altérations moléculaires ou avec des mécanismes étant à l'origine de leur développement ou de leur dissémination.

L'intérêt de ces nouveaux traitements réside dans la possibilité de sélectionner les patients susceptibles d'avoir les meilleurs taux de réponses avec risque de toxicité relativement moindre par rapport aux traitements standards(43).

Nous nous intéresserons aux antagonistes des récepteurs à l'EGFR et aux inhibiteurs des protéines codées par le gène KRAS, ROS1 et ALK (figure 8) (44). Le rôle des médicaments sur la signalisation cellulaire sera décrit figure 9.



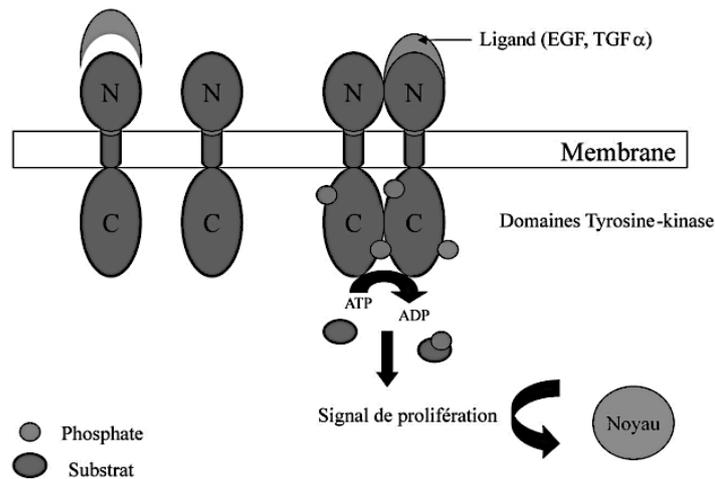
**Figure 8** : Proportion des principales mutations identifiées dans les cancers bronchiques non à petites cellules (16)



**Figure 9** : Cibles cellulaires des thérapies anticancéreuses orales (45)

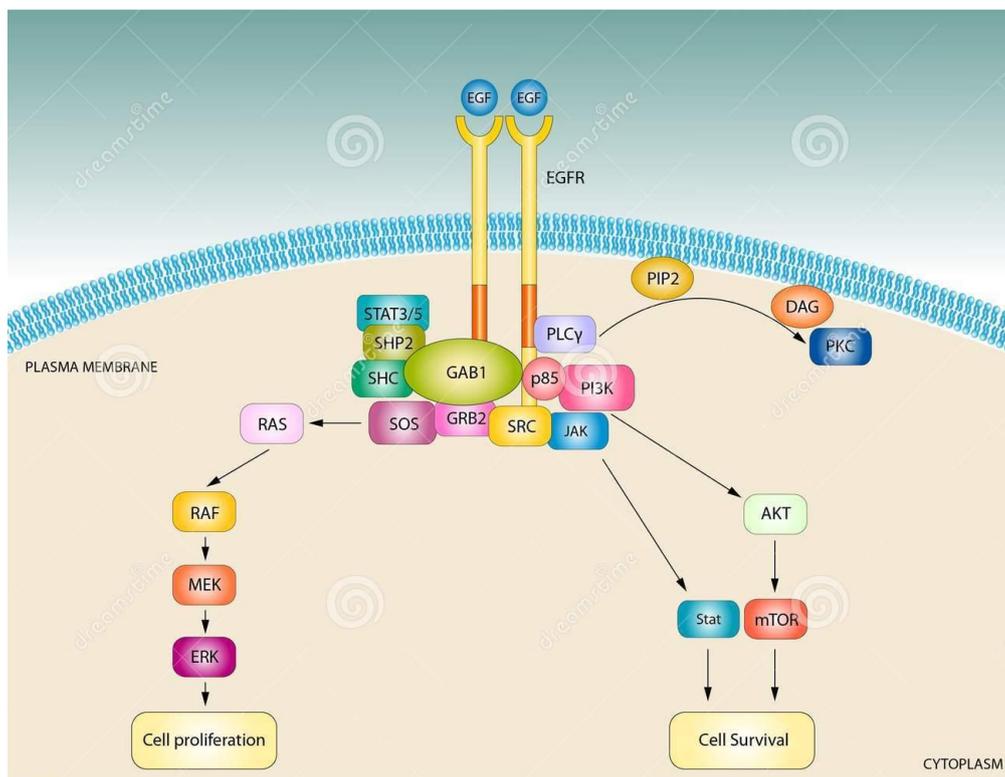
### A. Le récepteur de l'EGFR

L'EGFR constitue l'un des récepteurs à activité tyrosine kinase les plus importants en pathologie humaine du fait de son implication dans l'oncogénèse pulmonaire (figure 10). C'est une glycoprotéine transmembranaire exprimée à la surface de la majorité des cellules(46). Il comporte 3 régions : la région intracellulaire comportant l'activité tyrosine kinase, la région transmembranaire avec une séquence d'ancrage hydrophobe et enfin, la région extracellulaire grâce à laquelle la liaison avec le ligand est permise(47).



**Figure 10:** Structure de l'EGFR avec 3 régions : les domaine N-terminal extracellulaire, le domaine transmembranaire et le domaine C-terminale intracellulaire comportant l'activité tyrosine kinase. (46)

Suite à la liaison d'un de ses nombreux ligands sur le site extracellulaire, l'EGFR subira une autophosphorylation de son extrémité intracellulaire, qui causera alors le déclenchement de la cascade de voies de signalisation en aval (figure 11), comme les protéines AKT ou Ras, permettant la régulation des différentes fonctions de la cellule. Dans les cellules saines, l'EGFR a pour rôle d'aider celles-ci à se développer et à se diviser. Lors d'un cancer, la présence de la mutation de l'EGFR provoque une suractivation du récepteur, les cellules deviennent alors anormales, accélérant ainsi leur croissance et leur multiplication, ce qui favorise le développement de la tumeur(48).



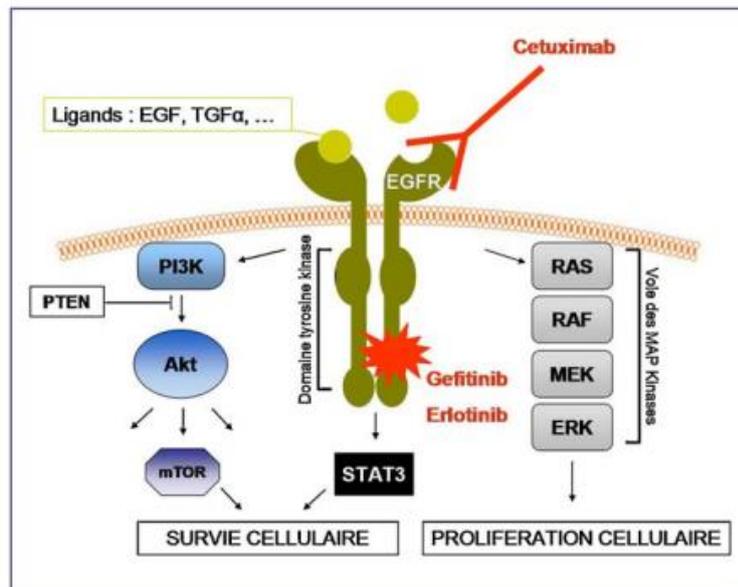
**Figure 11 :** Voies de signalisation intracellulaire en aval de l'EGFR (49)

Selon l'origine ethnique, l'incidence des mutations du gène EGFR peut varier. Les mutations d'EGFR présentes jusqu'à 50% des cancers broncho-pulmonaire chez les populations asiatiques contre seulement 10 % à 15 % chez les Caucasiens (50). Différentes mutations de ce gène, celles-ci sont principalement localisées au niveau du site de liaison de l'ATP des domaines tyrosines kinases. La délétion L858R de l'exon 21 représentant 43% des mutations de l'EGFR du cancer du poumon, ainsi que la délétion dans l'exon 19 qui en représente 48% constituent les deux mutations les plus fréquentes du gène EGFR. Ces mutations sont davantage retrouvées chez les patients n'ayant jamais fumé ainsi que chez les femmes(51). Le tableau ci-dessous évoque les médicaments anti-EGFR ayant une indication dans le cancer broncho-pulmonaire.

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération
<b>Erlotinib (Tarceva®)</b> 150 mg une heure avant le repas ou deux heures après	<b>Afatinib (Giotrif®)</b> 40 mg une heure avant le repas	<b>Osimertinib (Tagrisso®)</b> 80 mg par jour
<b>Gefitinib (Iressa®)</b> 250 mg par jour		

**Tableau 4:** Médicaments disponibles ciblant les mutations de l'EGFR et leurs conditions de prise

La signalisation intracellulaire dépendante de l'EGFR est décrite en figure 12.



**Figure 12 :** Représentation des voies de signalisation sous-jacentes à l'EGFR et mécanismes d'action des principaux inhibiteurs d'EGFR (52)

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, qu'importe le statut PD-L1, repose sur l'osimertinib 80mg/jour. Les résultats en termes de survie globale apportés par l'étude FLAURA montrent que l'osimertinib en première ligne thérapeutique permet une augmentation significative de la médiane de survie globale de 38,6 mois versus 31,8 mois pour les anti-EGFR de première génération(53).

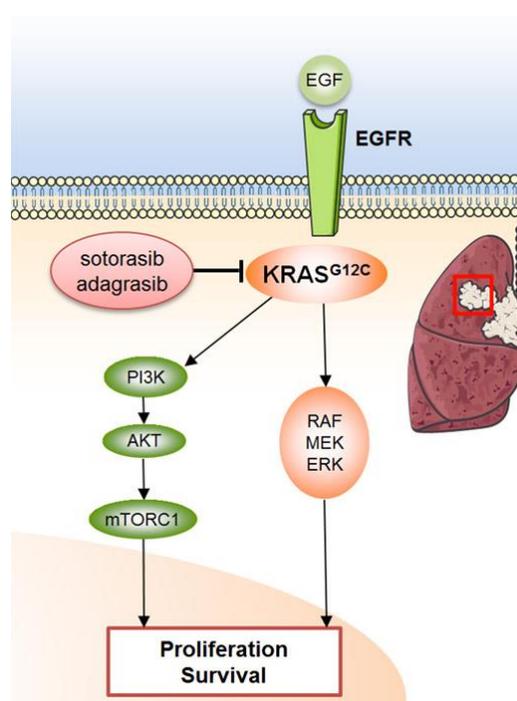
## B. Le gène KRAS

Il existe également des thérapies ciblant la mutation du gène KRAS, qui est retrouvée dans 29% des cas de CBNPC. Cette protéine est une GTPase située en aval de la voie de signalisation d'EGFR qui, par le biais de plusieurs voies de signalisation, entraîne un signal de prolifération complexe (figure 13). Il s'agit de la mutation la plus fréquente et typique chez les patients fumeurs. Malheureusement, cette mutation est associée à une résistance aux anti-EGFR mais également à un mauvais pronostic (survie globale de 15 mois)(54).

Les voies de signalisation étant des plus complexes, le développement de molécules ciblant cette mutation est encore récent. Toutefois, une thérapie est actuellement en autorisation d'accès précoce : le sotorasib (Lumykras<sup>®</sup>) dont l'indication est en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C et dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure(55).

Le sotorasib a permis une survie sans progression médiane de 6,8 mois(56).

Parmi les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés, on relève les troubles digestifs (nausées et diarrhées) et une hyponatrémie(57).



**Figure 13:** Mécanisme d'action des inhibiteurs de KRAS (58)

Par ailleurs, le Debio 1143 est actuellement en essai de phase II. Il est utilisé en association avec la radio-chimiothérapie(59).

### C. Le gène ALK

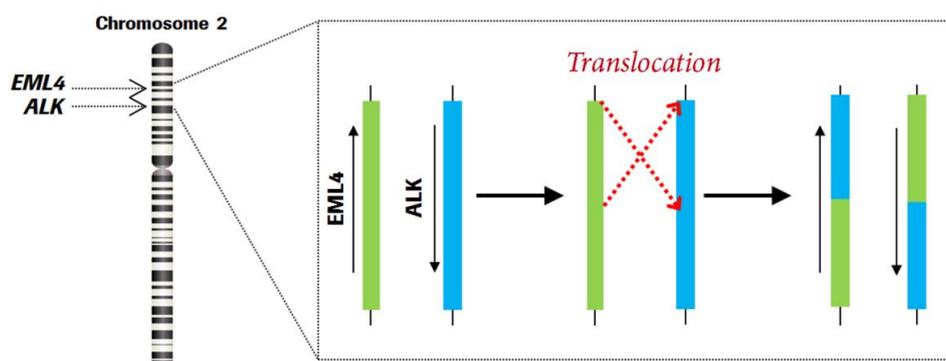
La protéine ALK est un récepteur tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline. Sa structure présente des ressemblances à celle de l'EGFR avec une partie extracellulaire permettant la fixation du ligand et une partie intracellulaire à activité tyrosine kinase qui sera phosphorylée pour activer les voies de signalisation en aval.

Ce gène est non seulement important durant l'embryogenèse au niveau neurologique, mais il constitue également un régulateur crucial de la survie et de la croissance cellulaire, notamment via les voies de signalisation de MEK, ERK et PI3K-AKT. Ainsi, les conséquences de son inhibition sont l'arrêt du développement cellulaire puis l'apoptose.

Les altérations moléculaires qui affectent ALK sont dues à un mécanisme d'instabilité génomique liées à un réarrangement génique. En effet, lors de la division cellulaire, des déplacements de fragments de chromosomes peuvent se produire, entre deux chromosomes ou

au sein du même chromosome, entraînant alors l'activation d'un promoteur d'oncogène ou la création d'une protéine de fusion, dont l'activité différera de celle de la protéine normale.

La plus fréquente des mutations d'ALK dans le CBNPC fut découverte en 2007 (60), il s'agit d'une translocation chromosomique entraînant une fusion avec le gène EML4 (figure 14). Il est estimé que 4 et 6% des adénocarcinomes sont concernés par cette dernière. Les patients non-fumeurs ainsi que les patients les plus jeunes (moins de 50 ans), en sont les plus atteints.



**Figure 14** : Réarrangement sur le chromosome 2 entre le gène ALK et le gène EML4 conduisant à un variant à activité oncogénique (61)

Les gènes ALK et EML4 se trouvent sur le bras court du chromosome 2. Il existe différentes variantes de la protéine de fusion EML4-ALK ayant fait l'objet d'une description, mais certaines d'entre elles ont une signification clinique encore inconnue. Les différents médicaments ciblant la protéine EML4-ALK sont consignés dans le tableau 5 suivant.

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération
<b>Crizotinib (Xalkori®)</b> 250 mg deux fois par jour	<b>Ceritinib (Zikadia®)</b> 450 mg par jour à prendre pendant le repas	<b>Lorlatinib (Lorviqua®)</b> 100 mg par jour
	<b>Alectinib (Alecensa®)</b> 150 mg par jour	<b>Brigatinib (Alunbrig®)</b> 180 mg par jour

**Tableau 5** : Médicaments disponibles ciblant les mutations du gène ALK (62)

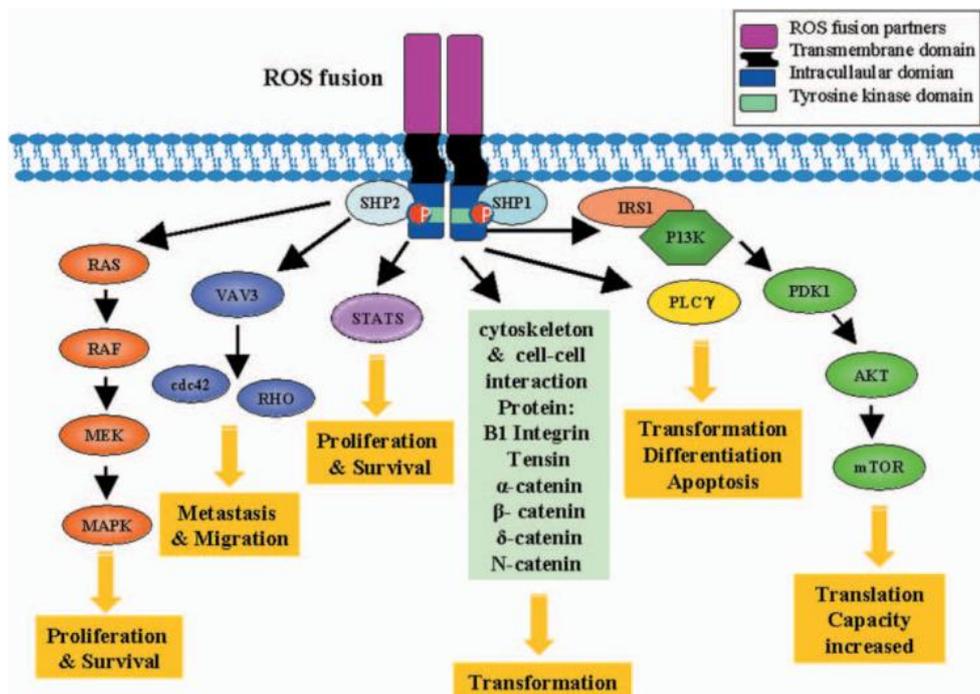
Le crizotinib est un traitement de première ligne. Tandis que l'alectinib, le ceritinib, l'orlatinib et le brigatinib constituent des traitements de deuxième intention. Voire même de troisième ligne pour le lorlatinib.

La médiane de survie sans progression est de 7,7 mois avec le crizotinib(63).

Les effets indésirables des inhibiteurs de ALK de première et deuxième générations sont les suivants : atteinte hépatique, troubles de la vision, troubles cardiaques et la pneumopathie interstitielle. Ils sont ainsi différents de ceux de troisième génération : hypercholestérolémie et triglycéridémie, neuropathie périphérique, œdème(64).

#### D. Le gène Ros1

Le gène Ros1 code pour un récepteur tyrosine kinase en relation évolutive avec le récepteur ALK, c'est un proto-oncogène. Le mécanisme oncogénétique se voit également être un réarrangement chromosomique, conduisant à la production de la protéine de fusion FIG-Ros1 retrouvé notamment dans l'adénocarcinome pulmonaire (figure 15). Seul un faible pourcentage de CBNPC est concerné par cette mutation, qui est d'ailleurs retrouvée chez les patients non-fumeurs ou faiblement fumeurs et chez les patients les plus jeunes(65).



**Figure 15** : Mécanismes oncogénétiques résultant de l'expression de la protéine de fusion Ros1 (66)

Ici, le médicament employé est également le crizotinib. Ce traitement nécessite une surveillance étroite de la fonction hépatique, notamment au cours des 2 premiers mois de traitement, associé à une surveillance électrocardiographique et biologique de l'ionogramme et de la formule sanguine leucocytaire (67).

Le crizotinib est utilisé en traitement de première ligne lorsqu'une mutation de ROS1 est identifiée (68).

## **E. Le gène BRAF**

On note l'existence du tramétinib (Mekinist<sup>®</sup>), indiqué en association au dabrafénib (Tafinlar<sup>®</sup>) dans le traitement chez les patients adultes, du cancer bronchique non à petites cellules avancé et porteur d'une mutation BRAF V600 +.

Le dabrafénib est un inhibiteur réversible, puissant et compétitif de l'adénosine triphosphate. Il inhibe de façon sélective la kinase BRAFV600E. Celui-ci empêche le déclenchement de la voie de signalisation de MAPK, cascade intracellulaire de signalisation qui est impliquée dans la prolifération et la survie des cellules tumorales. Le tramétinib cible alors la protéine kinase MEK située en aval de la voie MAPK permettant ainsi d'éviter sa mise en route(69).

Le dabrafénib a permis d'obtenir une médiane de survie sans progression de 4,1 mois(70).

## **F. Les gènes MET et RET**

Il existe le capmatinib ciblant le gène MET, dont la mutation est retrouvée dans 2 à 4% des tumeurs du poumon (71) ou encore le pralestinib, le selpercatinib et le lazerinib qui ciblent l'oncogène RET codant pour un récepteur à activité tyrosine-kinase transmembranaire et dont on retrouve une mutation de type fusion dans 1 à 2% des CBNPC. La médiane de survie sans progression est de 5,42 mois sous capmatinib(72).

## **G. Interactions médicamenteuses**

Le tableau des interactions médicamenteuses des thérapies ciblées orales situé en annexe II représente le risque de la prise en charge du patient. En effet, un médicament anticancéreux oral peut être métabolisé par un cytochrome P450 ou par la glycoprotéine P, mais il peut également jouer le rôle d'un inhibiteur ou d'un inducteur d'une voie enzymatique. Ainsi la thérapie ciblée orale peut subir ou exercer une interaction avec les autres traitements pour les comorbidités éventuelles des patients.

De plus, des interactions peuvent avoir lieu avec la phytothérapie, ou encore avec l'alimentation. Il faut prendre en compte :

- Les inhibiteurs du CYP 3A4 tels que : le jus de pamplemousse, le jus d'orange amer (orange de Séville), le citron vert, le pomélo, l'aloë vera, le chardon marie, le curcuma, le fenouil, le fenugrec, le fumeterre, le gattilier, le gingembre, le ginko biloba, le ginseng, la grenade, le gui, l'harpagophytum, l'huanglian, le lin, le

mahonia, la menthe poivrée, la myrtille, l'olivier, l'orthosiphon, la passiflore, le poivre noire, la prêle, la levure de riz rouge ou encore le trèfle rouge

- les inducteur du CYP 3A4, tels que : le millepertuis, l'ail, l'aubépine, l'échinacée, le kava kava, la menthe verte et la sauge(73)

Il incombe donc au pharmacien de vérifier chaque interaction, dans le but de les prévenir.

### **III. La prise en charge des effets indésirables sous thérapie ciblée orale**

#### **A. L'importance de l'entretien pharmaceutique**

Depuis l'apparition de ces thérapies ciblées administrées par voie orale, le pharmacien peut exercer une plus grande responsabilité dans la prise en charge des patients atteints du cancer du poumon. En effet, il est responsable de la dispensation du médicament, comprenant la délivrance du traitement, le conseil thérapeutique associé à la prise du médicament, mais également la prévention et la prise en charge des effets indésirables induits par celui-ci(74). Nous allons donc appréhender dans cette dernière partie le rôle du pharmacien dans le parcours de soins d'un patient atteint de CPNPC bénéficiant d'un traitement par thérapie ciblée orale.

La mise à disposition de traitements anticancéreux oraux en ambulatoire permet une amélioration de la qualité de vie des patients. Néanmoins, c'est aussi une source d'inquiétude pour le patient qui doit s'administrer lui-même le médicament et qui devient donc un réel acteur de son parcours de soin.

Pour cela, le pharmacien d'officine va pouvoir accompagner les patients sous traitement anticancéreux oral grâce à des entretiens pharmaceutiques. Ils sont en place depuis l'avenant 21 à la convention nationale pharmaceutique (paru au Journal officiel du 30 septembre 2020)(3). Ce fut la priorité dans le plan Cancer 2014-2019 et ces entretiens concernant tous les patients majeurs, aussi à l'initiation du traitement qu'au cours de la prise en charge du patient.

Les anticancéreux concernés appartiennent aux classes ATC L01 et L02 (La catégorie L correspond aux agents antinéoplasiques et immunomodulateurs divisée elle-même en sous-groupe. Le groupe 01 pour les antinéoplasiques et le groupe 02 pour les thérapies endocrines sous forme de comprimés, gélules ou capsules (les suspensions orales ne sont pas incluses car elles sont plutôt dédiées à un usage pédiatrique).

La première année se compose d'un entretien initial et de deux entretiens thématiques durant lesquels seront abordés la vie quotidienne du patient et les effets indésirables pour le premier, et l'observance pour le second(75).

Les années suivantes il faudra distinguer deux possibilités :

- si le patient prend un anticancéreux « au long cours », il y aura alors au moins un entretien thématique sur l'observance ;
- si le patient prend un autre anticancéreux par voie orale, alors il doit réaliser au moins deux entretiens thématiques (sur la vie quotidienne et les effets indésirables puis un entretien d'observance).

Malgré les bénéfices démontrés de ces entretiens dans la prise en charge globale du patient, celui-ci est libre de les refuser.

L'accompagnement du patient sous anticancéreux oraux par le pharmacien d'officine nécessite une confidentialité absolue. Il lui faut d'abord analyser les interactions médicamenteuses possibles entre les différents traitements pris par le patient. Il peut alors si besoin contacter le prescripteur ou l'équipe hospitalière en charge du patient, afin de connaître les informations transmises au patient, de préciser le schéma thérapeutique ou encore d'aborder les risques d'interactions médicamenteuses. D'ailleurs, certaines équipes hospitalières transmettent directement aux pharmaciens d'officine et aux médecins traitants les conclusions de leurs entretiens, pratique qui mérite d'être généralisée à l'avenir.

Les trois entretiens réalisés au cours de la première année comportent chacun leur propre organisation que nous allons détailler par la suite.

## **1. Entretien initial**

Premièrement, le pharmacien recueille les informations générales concernant le patient (nom, prénom, âge, numéro de sécurité sociale, régime d'affiliation, adresse, indice de masse corporelle, nom du médecin traitant et coordonnées du service d'oncologie, anticancéreux oraux prescrits, autres traitements médicamenteux au long cours, automédication, phytothérapie, aromathérapie, consommation de toxique, alimentation, activité physique, voyage et loisirs) ainsi que les allergies et les intolérances. C'est au cours de la préparation de l'entretien initial que le pharmacien évaluera les risques d'interaction entre le médicament anticancéreux et les autres traitements pris par le patient.

Le pharmacien évalue également au cours de cet entretien les connaissances du patient sur son traitement. Il lui faut alors rappeler les règles de prise de ces traitements, le schéma thérapeutique et la conduite à tenir en cas d'oubli. Cet entretien permettra donc au pharmacien d'adapter les prochains entretiens pharmaceutiques et la fréquence des futurs entretiens pharmaceutiques<sup>(76)</sup> pour optimiser l'accompagnement du patient. Il est en effet primordial d'adapter l'accompagnement du patient à sa compréhension et à sa réceptivité pour être sûr de l'efficacité de la prise en charge.

La compréhension des informations essentielles par le patient se fait selon 3 niveaux :

- Acquis (A) dès lors qu'elle est parfaitement intégrée par le patient,
- Partiellement Acquis (PA) dès lors que le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises,
- Non Acquis (NA) dès lors que le patient ne sait rien sur le sujet

## **2. Deuxième entretien**

Ensuite, au cours du deuxième entretien, le pharmacien évoque avec le patient les difficultés rencontrées dans son quotidien et les éventuels effets indésirables du traitement. En effet, il est important d'aborder le risque de survenue d'effets indésirables car il représente le principal risque de non adhésion au traitement. Ces effets indésirables doivent ensuite être

déclarés par le pharmacien ou le patient lui-même au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), notamment les plus graves, via la plateforme gouvernementale (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>).

### **3. Troisième entretien**

Le troisième entretien est basé sur l'analyse de l'observance du patient. Il existe différentes fiches de suivi (annexe III) proposés par OMEDIT et l'USPO qui sont élaborées à partir des documents de référence établis par l'INCa (Institut National du Cancer) et qui constituent une trame d'échange avec le patient. Ces fiches seront le fil conducteur entre les différents entretiens (initial ou thématiques) et seront donc conservées afin de préparer les prochaines rencontres.

Voici quelques exemples d'éléments à aborder : les informations générales concernant le patient, l'appropriation du traitement, le ressenti par rapport au traitement, les modalités d'administration, les difficultés liées au traitement ou encore la gestion des effets indésirables. Le patient peut alors remplir le questionnaire de mesure d'adhésion thérapeutique et le pharmacien devra lui rappeler l'importance d'une bonne observance thérapeutique. Cet entretien est donc essentiel : l'observance est fondamentale dans la prise en charge du patient.

A la fin de chaque entretien, il existe un temps d'échange entre le pharmacien et le patient sur les événements intercurrents depuis le dernier entretien, comme des changements de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé ou des mises à jour dans le plan personnalisé de soin (PPS), le dossier pharmaceutique (DP) ou le dossier médical partagé (DMP). Le pharmacien fixera ensuite le prochain rendez-vous avec le patient et lui présentera le thème qui sera abordé par la suite.

Le pharmacien peut proposer au patient d'être accompagné d'une personne de son choix lors de l'entretien suivant. Il doit également expliquer au patient comment se déroulera son accompagnement et comment il communiquera avec le médecin désigné par le patient.

L'entretien pharmaceutique a pour objectif de répondre aux besoins du patient(77) :

- Permettre au patient de s'approprier et de conserver des savoirs et des compétences pour qu'il se sente en sécurité et en confiance avec ses traitements,
- Renforcer l'autonomie du patient dans la prise en charge de sa maladie pour qu'il devienne acteur de sa prise en charge,
- Limiter la perte des repères pour mieux vivre au quotidien sa maladie,
- Favoriser un suivi du patient et le bon usage du produit de santé,
- Favoriser l'observance du traitement afin d'obtenir l'adhésion de son traitement,
- Prévenir les effets indésirables afin de maintenir ou améliorer la qualité de vie et assurer la prise en charge coordonnée du patient

L'entretien pharmaceutique ne se substitue pas à la prise en charge habituelle, qui comprend la consultation d'annonce ou encore les dispositifs de soins oncologiques de support, mais intervient en tant que complément pour parfaire cette prise en charge.

L'entretien pharmaceutique permet en effet un suivi au long cours, notamment concernant les effets indésirables qui pourraient survenir et les problèmes d'observance que ceux-ci pourraient entraîner.

Par ailleurs, les effets indésirables liés aux traitements anticancéreux sont fréquents et assez nombreux. Ainsi, une ordonnance type est remise au patient à la sortie de l'hôpital afin de prendre en charge les effets indésirables prévisibles.

## B. Les effets indésirables communs aux différentes thérapies ciblées

L'institut national du cancer Américain (National Cancer Institute) publie des définitions des événements indésirables connues sous le nom de CTC-AE (critères de terminologie communs pour les événements indésirables) également appelés CTC (critères de toxicité communs). Il a pour but de décrire les degrés de toxicité chez les patients recevant un traitement anti-cancéreux.

Les effets indésirables sont classés dans le dernier CTC-AE (version 5.0) sous forme de tableau, publié en novembre 2017 et entré en vigueur en avril 2018 (78). Les principaux effets indésirables sont répertoriés dans le tableau 6 ci-dessous.

	<b>Très fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>
<b>EGFR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles visuels</li> <li>• Sécheresse cutanée</li> <li>• Folliculite</li> <li>• Paronychies</li> <li>• Syndrome main pied</li> <li>• Diarrhées, Nausées, vomissements</li> <li>• Asthénie</li> <li>• Alopécie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnée, toux</li> <li>• Kératite, conjonctivite</li> <li>• Perforations gastro-intestinales</li> <li>• Insuffisance rénale</li> </ul>
<b>KRAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée</li> <li>• Nausées</li> <li>• Douleurs musculo-squelettiques</li> <li>• Hépatotoxicité</li> <li>• Toux</li> <li>• Asthénie</li> </ul>	
<b>ALK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, vomissements</li> <li>• Diarrhées ou constipation</li> <li>• Pancytopénie</li> <li>• Troubles visuels (éclairs, vision floue)</li> <li>• Allongement de l'intervalle QT</li> <li>• Bradycardie</li> <li>• Myalgie</li> <li>• élévation des transaminases</li> <li>• Bilirubinémie</li> <li>• Œdème</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathie interstitielle</li> </ul>
<b>ROS1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles visuels</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Asthénie</li> <li>• Bradycardie</li> <li>• Pneumopathie</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte hépatique</li> <li>• Hypogonadisme</li> </ul>	
--	---	--

**Tableau 6 :** Principaux effets indésirables liés aux différentes thérapies ciblées en fonction de leur gène cible

## 1. Asthénie

L'asthénie est un symptôme très fréquent et qui peut être la cause d'une non adhérence thérapeutique liée à la fatigue. Celle-ci peut entraîner une diminution de l'adhésion médicamenteuse(79).

Il convient ainsi de suivre une bonne hygiène de vie, de pratiquer une activité physique adaptée, d'avoir une alimentation saine et équilibrée, comme un régime méditerranéen (par exemple, des fruits et légumes de saison, pâtes complètes, riz complet, pain complet, légumes et fruits secs, les poissons gras, l'huile d'olive)(80).

De plus, la pratique d'une activité physique adaptée et la prise en charge nutritionnelle permettent de réduire le risque de dénutrition et donc de sarcopénie et ainsi d'améliorer la qualité de vie en cours de traitement. Ceci permet également, en particulier si cela est mis en place précocement, d'augmenter les bénéfices pronostiques(81). L'activité physique possède un effet « anti-inflammatoire » par son impact négatif sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Cet effet pourrait agir d'une part dans le muscle, en limitant l'effet catabolisant de ces cytokines, mais éventuellement d'autre part au niveau du système nerveux central dans la région de l'hypothalamus régulant l'appétit(82).

Par ailleurs, des nutriments spécifiques comme les protéines du lactosérum, les acides gras Oméga 3 ou la vitamine D semblent apporter un bénéfice supplémentaire au conseil diététique(83).

Les thérapies alternatives comme l'acupuncture, les massages, les exercices de relaxation, les exercices corps-esprit tels que le yoga peuvent également être également souhaitées par les patients, toujours en complément des traitements validés médicalement(84).

Le patient peut bénéficier d'une séance d'« éducation thérapeutique du patient » ainsi que d'une prise en charge médico-psychologique.

L'homéopathie peut également être utilisée contre la fatigue en complément du traitement allopathique(85).

- Phosphoricum acidum 5 CH 1 dose le 1<sup>er</sup> jour
- Phosphoricum acidum 9 CH 1 dose le 2<sup>ème</sup> jour.
- Phosphoricum acidum 5 CH 1 dose le 3<sup>ème</sup> jour.
- Phosphoricum acidum 30 CH 1 dose le 4<sup>ème</sup> jour.

En cures de 4 jours à renouveler tous les 10 jours si besoin (3 cures par mois)

## **2. Troubles du sommeil**

Pour prendre en charge les troubles du sommeil du patient, les règles d'hygiène du sommeil préconisées sont : éviter le café en fin de journée, se coucher et se lever à horaires réguliers, se coucher dès les premiers signes d'endormissement, éviter l'exercice physique 4 heures avant le coucher, préférer une faible luminosité dans la chambre, ainsi qu'un environnement silencieux, réserver le lit pour le sommeil, éviter la télévision dans la chambre, éviter les siestes(86).

Une supplémentation en mélatonine peut également faciliter l'endormissement. Les plantes peuvent aussi aider à apaiser le patient telles que la valériane, l'aubépine et l'escholtzia pour les réveils nocturnes. Les risques d'interactions pharmacologiques avec les médicaments pris par le patient doivent être systématiquement envisagés(87).

Le pharmacien peut également conseiller une prise en charge médico-psychologique et notamment une thérapie cognitivo-comportementale.

Par exemple, dans le cas où le patient associe le lit et la chambre à coucher à l'angoisse de ne pas réussir à s'endormir ou de se réveiller. La thérapie par contrôle du stimulus est une mesure thérapeutique dont l'objectif est de renforcer le lien « lit-sommeil » et de réassocier la chambre à coucher avec le sommeil. C'est principalement un travail sur les fausses croyances telles que « *si je ne dors pas 8 heures toutes les nuits, je ne pourrai pas être bien* ». Cette thérapie consiste en général en des séances répétées (environ 6 sessions pendant 6 semaines) de 20 à 40 minutes, avec, si nécessaire, des séances d'entretien par la suite(88).

La prescription de psychotropes doit cependant rester occasionnelle et surtout limitée dans le temps (4 à 6 semaines). Il faut privilégier les benzodiazépines à demi-vie courte, comme l'alprazolam ou le lorazépam. Au vu du risque de tachyphylaxie, on utilisera préférentiellement des agonistes de récepteurs gabaergiques comme le zolpidem ou le zopiclone(86).

Dans certaines situations, ces troubles du sommeil peuvent être associés à un trouble dépressif. L'échelle d'autoévaluation de la dépression de Zung peut être utilisée. En cas de trouble dépressif avéré, pourra alors être associé un traitement antidépresseur de type sédatif tel que la mirtazapine ou l'amitryptiline, en prenant soin de vérifier l'absence de contre-indication ou d'association déconseillée avec les autres médicaments pris par le patient(86).

## C. Les effets indésirables spécifiques aux classes

### 1. Les anti-EGFR

- Affections de la peau et des phanères

L'erlotinib peut provoquer une atteinte cutanée. C'est un effet de classe qu'on retrouve aussi avec les autres anti-EGFR(98). En effet, l'inhibition de l'EGFR, fortement exprimé sur les kératinocytes, les glandes sébacées et eccrines, mais aussi au niveau des follicules pileux, entraîne une altération de la prolifération, de la différenciation et du développement de la peau et des phanères.

- Folliculite

Ainsi, une folliculite, nommée acné ou éruption acnéiforme, apparaît dans 75% des cas (99), généralement entre 1 à 3 semaines de traitement. C'est une éruption maculopapuleuse folliculaire et pustuleuse, monomorphe, parfois prurigineuse voire douloureuse, pouvant atteindre le visage, la partie supérieure du thorax et le dos. Ce symptôme a surtout des conséquences sociales et psychologiques importantes. La prise en charge est effectuée en fonction de l'apparence de l'érythème et de l'étendue (tableau 7). Celle-ci est classée en quatre grades. Dans tous les cas, elle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement avec une résolution des lésions en moins d'un mois.

<b>Grade 1 : Léger</b>	<b>Grade 2 : Modéré</b>	<b>Grade 3 : Intense</b>	<b>Grade 4 : Sévère</b>
Érythème ou éruption maculeuse et/ou papuleuse, sans symptôme associé ;	Érythème ou éruption maculeuse et/ou papuleuse, avec prurit ou symptôme associé, sur moins de 50% de la surface corporelle	Érythème ou éruption maculeuse et/ou papuleuse atteignant plus de 50% de la surface corporelle	Dermatose exfoliante ou bulleuse généralisée Hospitalisation en unité de soins intensifs
Traitement par soins locaux	Traitement par émoullients (ex : Dexeryl® matin et soir sur le corps, Cicalfate® sur le visage) et par des dermocorticoïdes locaux d'activité 3 ou 4 ainsi qu'une antibiothérapie locale (Erythromycine,		

	clindamycine une fois par jour sur les lésions pustuleuse et Doxycycline par voie orale 50-100mg/j)		
Pas de réduction ni arrêt du traitement	Pas de réduction ni arrêt du traitement	Discussion d'un arrêt de traitement et reprise à une moindre dose	Arrêt définitif

**Tableau 7 : Différents grades de folliculite**

En cas de toxicité légère avec une réaction localisée peu symptomatique, sans surinfection ni altération de la vie quotidienne, il n'est pas recommandé de modifier le dosage du traitement anticancéreux mais seulement de traiter les lésions par topique à l'hydrocortisone 1 à 2,5%.

En cas de réaction cutanée généralisée, avec prurit et ayant un faible impact sur les activités de la vie quotidienne et sans surinfection, les lésions seront traitées par dermocorticoïdes sans modification du traitement anticancéreux.

Cependant, si la toxicité est sévère, avec réaction cutanée généralisée, prurit sévère, impact important sur la vie quotidienne et un fort potentiel de surinfection, la posologie du traitement anticancéreux devra être réduite et il faudra envisager la mise en route d'une thérapie orale par méthylprednisolone.

Si malgré cette prise en charge, la toxicité ne diminue pas après 2 à 4 semaines, il faudra envisager de changer de traitement anticancéreux en maintenant le traitement cutané. En parallèle, il est recommandé de prescrire un traitement par doxycycline 100 mg deux fois par jour par voie orale durant les 6 à 8 premières semaines de traitement.

En prévention et traitement de la folliculite, certains traitements en homéopathie peuvent être utilisés. En traitement curatif, ce sera en complément des médicaments allopathiques(100) :

- Rhus toxicodendron 5 CH : 3 granules matin et midi.
- Arsenicum iodatum 9 CH : 3 granules le soir.
- Paronychie

Une inflammation péri-unguéale ou paronychie peut être observée sous anti-EGFR(101). Le traitement associera un antiseptique local avec une solution aqueuse de nitrate d'argent afin d'éviter les suintements, plus ou moins avec un antibiotique local ainsi qu'un corticoïde

d'activité forte à appliquer localement. En prévention, une coupe droite des ongles est conseillée en évitant de couper les ongles trop courts. De plus, des semelles orthopédiques peuvent être conseillées.

- Prurit

Un prurit associé à des rashes cutanés est fréquemment retrouvé avec les anti-EGFR. Ils peuvent être prévenus par la mise en place d'un traitement émollient deux fois par jour, en privilégiant des produits sans alcool.

Un traitement par dermocorticoïdes (hydrocortisone 1%; fluticasone 0,05 %; triamcinolone ou désionide 0,05 %) et par antihistaminiques per os (loratadine ou hydroxyzine) permettra de soulager les symptômes.

Il faut privilégier l'utilisation d'huiles de bain ou de savons doux hydratants et l'application régulière de crème hydratante. Le pharmacien peut par exemple conseiller la gamme Avene Xeracalm® ou des préparations hydratantes comme Codexial® glycérolé d'amidon 20 mg ou Codexial® Cold cream 200g. De plus, en cas d'hyperkératose palmaire, une préparation peut être réalisée à base d'urée 90 g, d'eau purifiée 60 g et de Codexial® cold cream fluide 300 mL (102).

- Syndrome main-pied

En cas de réaction érythémateuse inflammatoire des paumes et des plantes un traitement par dipropionate de bétaméthasone (Diprosone) crème 0,05% en décroissance sera entrepris, sur prescription médicale :

- Une fois par jour,
- Puis une fois tous les deux jours pendant quinze jours,
- Puis un jour sur trois pendant trois semaines puis arrêt.

Un syndrome main-pied peut également apparaître. Ainsi le pharmacien pourra donner plusieurs conseils : éviter l'exposition au soleil et se protéger avec une crème solaire d'indice anti-UV 50, éviter le contact avec de l'eau trop chaude pouvant potentialiser les douleurs et les paresthésies, ne pas marcher pieds nus, éviter les chaussettes serrées ou les talons hauts, privilégier les chaussettes en coton, et surveiller l'apparition de lésions cutanées. Il peut également conseiller une consultation avec un podologue pour un soin de pédicure, et le cas échéant discuter le port de semelles orthopédiques.

Un traitement homéopathique peut être associé, le cas échéant par Sanguinaria canadensis 5 CH à raison de 3 granules matin et soir en complément des soins de support(85).

- Affections des muqueuses

- Mucites

Le traitement par anti-EGFR peut être responsable d'une mucite. Le pharmacien pourra alors conseiller l'utilisation d'une brosse à dent très souple, de brossettes interdentaires et de bains de bouche au bicarbonate de sodium 1% à utiliser quotidiennement.

Il pourra également donner des conseils concernant l'alimentation, comme le fait de favoriser les aliments stimulants la production de salive (chewing-gums sans sucre, jus de fruits peu sucré, fruits frais ou secs), ou d'éviter ceux susceptibles d'entraîner des microlésions buccales et/ou une sensation douloureuse.

Pour la prévention et le traitement des mucites en complément du traitement allopathique, un traitement homéopathique peut être utilisé : Kalium bichromicum 9 CH et Mercurius corrosivus 9 CH à raison de 3 granules de chaque 3 fois par jour ou dilués dans un verre ou une bouteille d'eau après agitation : une gorgée 3 à 5 fois par jour(85).

- o Sècheresse oculaire

Le traitement par anti-EGFR expose à un risque de sécheresse oculaire pouvant se compliquer d'une conjonctivite. Ainsi, le pharmacien pourra recommander l'utilisation du sérum physiologique pour le nettoyage des yeux voire des gouttes oculaires lubrifiantes, un lavage régulier des mains pour limiter le manuportage de germes, l'arrêt du tabac dont la fumée peut être irritante, l'éviction des lieux climatisés et le port de lunettes de soleil.

En outre, il est déconseillé l'utilisation prolongée d'écran ou le port de lentilles de contact. En revanche, une alimentation enrichie en oméga 3 et 6 est préconisée.

- o Béphlarite

En cas de blépharite, on peut appliquer des compresses chaudes sur les yeux. S'il s'agit d'orgelet, un antibiotique local sera utilisé, comme par exemple l'acide fusidique, la rifamycine, une cycline ou un aminoside, sur prescription médicale. S'il s'agit d'un chalazion, on associera le traitement antibiotique à une corticothérapie. En cas de chronicité, il sera nécessaire d'employer un traitement antibiotique par voie générale (cycline), avec une antibiothérapie locale (acide fusidique + cycline, aminoside ou rifamycine) en cas de surinfection. En cas de conjonctivite, un traitement antibiotique par azithromycine sera recommandé et en cas de kératite bactérienne de la ciprofloxacine(103).

## **2. Les anti-KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)**

Les anti-KRAS sont principalement responsables d'une asthénie, de troubles digestifs (diarrhées, nausées) et d'une hépatotoxicité avec élévation des transaminases, pouvant aller jusqu'à une hépatite.

Concernant la cytolysé hépatique et sa prise en charge, le traitement à mettre en place dépendra du degré de sévérité.

Si les ASAT/ALAT s'élèvent à 2 ou 3 fois la normale, il conviendra d'interrompre le traitement jusqu'à normalisation ou retour à la valeur de référence puis reprendre le traitement progressivement avec surveillance des transaminases rapprochées.

Si les ASAT/ALAT sont supérieures à 3 fois la normale avec élévation de la bilirubine totale à plus de 2 fois la normale et en l'absence d'autres causes retrouvées : l'arrêt définitif du traitement anticancéreux sera préconisé.

- Douleurs musculo-squelettiques

Cette classe de médicaments peut entraîner des douleurs musculo-squelettiques qui pourront être soulagées par l'utilisation d'un traitement antalgique(104).

Il existe :

- les antalgiques de pallier 1 pour les situations douloureuses de faible intensité : paracétamol, acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide niflumique, ibuprofène, naproxène),
- Les antalgiques de pallier 2 (opiacés faibles) destinés aux douleurs d'intensité moyenne ou aux douleurs non soulagées par les antalgiques de pallier 1 : codéine, dihydrocodéine (morphiniques dérivés de l'opium) et tramadol,
- Les antalgiques de pallier 3 pour les douleurs intenses ou non soulagées par les autres antalgiques : morphine et substances apparentées (fentanyl, hydromorphone, nalbuphine, oxycodone et péthidine).

La kinésithérapie, la pratique d'une activité physique adaptée régulière, ainsi que l'acupuncture peuvent également permettre de soulager ces symptômes.

En homéopathie pour la prévention et le traitement des douleurs musculo-squelettiques, il est possible d'utiliser (85) :

- Rhus toxicodendron 9 CH.
  - Ruta graveolens 5 CH.
- 3 granules de chaque, 2 à 3 fois par jour selon les douleurs.

### **3. Les anti-ALK (anaplastic lymphoma kinase)**

- Allongement de l' intervalle QT

Les anti-ALK peuvent avoir un retentissement sur l'activité cardiaque en raison de troubles ioniques entraînant un allongement de l'intervalle QT. Cela peut être révélé par un étourdissement, un évanouissement ou une douleur thoracique. Ainsi, devant ces symptômes il faudra réaliser un électrocardiogramme avec un dosage de la kaliémie et de la calcémie(105).

- Atteinte hépatique

Une atteinte hépatique est possible. Il conviendra de surveiller par le dosage plasmatique de la bilirubine et des transaminases à l'instauration du traitement, puis toutes les semaines

pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois. La prise en charge de cet effet indésirable a déjà été présentée dans la partie concernant les anti-KRAS.

- Hypogonadisme

Un hypogonadisme peut apparaître, et ce chez un patient diabétique ou sous corticothérapie. Une mesure périodique de la glycémie à jeun sera mise en place. Dans le diabète, le transport de la leptine est altéré ce qui entraîne un déficit en gonadotrophine. Or, la leptine est l'hormone sécrétée par le tissu adipeux. Son rôle est de régler la sécrétion pulsatile de la LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) dans l'hypothalamus et de moduler la sécrétion des gonadotrophines dans l'hypophyse.

Une adaptation de la posologie du crizotinib n'est pas recommandée en cas de baisse de la testostéronémie avérée (105). Le traitement repose sur la testostérone retard (classiquement 250 mg toutes les 3 semaines en intramusculaire). Des présentations de testostérone sous forme de gel à appliquer quotidiennement, sous forme d'injection trimestrielle ou sous forme orale sont également disponibles (ex : undécanoate de testostérone par voie injectable ou transdermique).

- Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent être retrouvés. Ils se manifestent sous forme de stries lumineuses ou de flashes visuels sans rapport avec une source lumineuse réelle, durant moins d'une minute. Un suivi ophtalmologique devra être mis en place et ces troubles diminueront avec le temps. Le pharmacien peut alors conseiller la consommation d'aliments riches en oméga 3 et 6, l'éviction du port de lentilles de contact, l'éviction des courants d'air, le port de lunettes de soleil ainsi que l'utilisation de larmes artificielles en cas de sécheresse oculaire.

- Bradycardie

Le traitement peut être responsable d'une bradycardie pouvant causer un étourdissement, une hypotension, ou encore une fatigue. Cela pourra être prévenu par un contrôle régulier de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

- Œdèmes

Les œdèmes causés par le traitement pourront être prévenus par le port de bas de contention et par un régime hyposodé.

- Leucopénie

Le traitement peut être toxique au niveau des cellules sanguines et entraîner l'apparition d'une leucopénie. Ainsi, la formule sanguine devra être contrôlée régulièrement. La prévention du risque infectieux est alors importante et le pharmacien devra donc rappeler les

signes d'infection (fièvre de 38,5°C ou plus, une toux, des frissons, des sueurs, une rougeur ou œdème au bras/jambes, une diarrhée persistante) et les règles d'hygiène à suivre. Ainsi, le pharmacien peut recommander un lavage de mains réguliers, la limitation des contacts avec les personnes malades et les animaux domestiques, d'éviter la foule, la désinfection de toute plaie et surveiller la température fréquemment(106).

- Neuropathie

Les anti-ALK peuvent également entraîner des troubles neuropathiques. Ainsi, l'élément clé de la prise en charge reste la détection précoce de ces troubles et la diminution de la dose dès le développement d'une polyneuropathie de grade 2 ou au-delà.

Ces symptômes peuvent être traités par la duloxétine(107), celle-ci ayant démontré une efficacité dans la diminution des douleurs neuropathiques.

En deuxième intention, des antiépileptiques (gabapentine) ou des antidépresseurs tricycliques pourront être utilisés, mais ils n'ont toutefois pas démontré une grande efficacité.

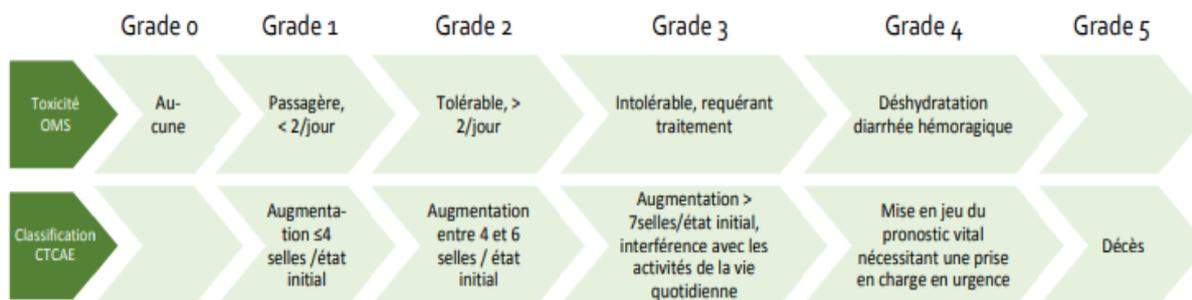
Des traitements complémentaires homéopathiques peuvent être utilisés dans la prévention des neuropathies périphériques (85) :

- Nerfs 8 DH ou 4 CH : 1 ampoule dans un peu d'eau, à garder un peu en bouche avant d'avaler, matin et soir à J-1, J0, J1, J2 et plus si persistance des fourmillements.
- Phosphorus 15 CH : 3 granules le soir à J-1, J0, J1, J2 pour les protocoles de chimiothérapie.

### 3. Les troubles digestifs :

#### - Diarrhées :

Les différents grades de gravité potentielle des diarrhées sont représentés dans la figure 16.



**Figure 16 : Terminologie des grades d'effets secondaires (89)**

Le racécadotril permet généralement de contrôler les diarrhées de grade 1 et 2 (diarrhées légères (< 4 selles/jour) à modérées : (4 à 6 selles/jour).

La posologie du loperamide est de 2 gélules après la première selle liquide puis 1 gélule après chaque selle liquide, dans la limite de 8 gélules par jour. Il est conseillé d'arrêter le loperamide quand les selles liquides cessent pendant 12 heures consécutives. En cas d'inefficacité à la fin du 2<sup>ème</sup> jour de celui-ci, il faut alerter l'oncologue.

Une diminution de dose, voire une interruption du traitement par erlotinib est nécessaire en cas de diarrhées de grade 3 (> 7 selles/jour avec nécessité d'une réhydratation intraveineuse) (90).

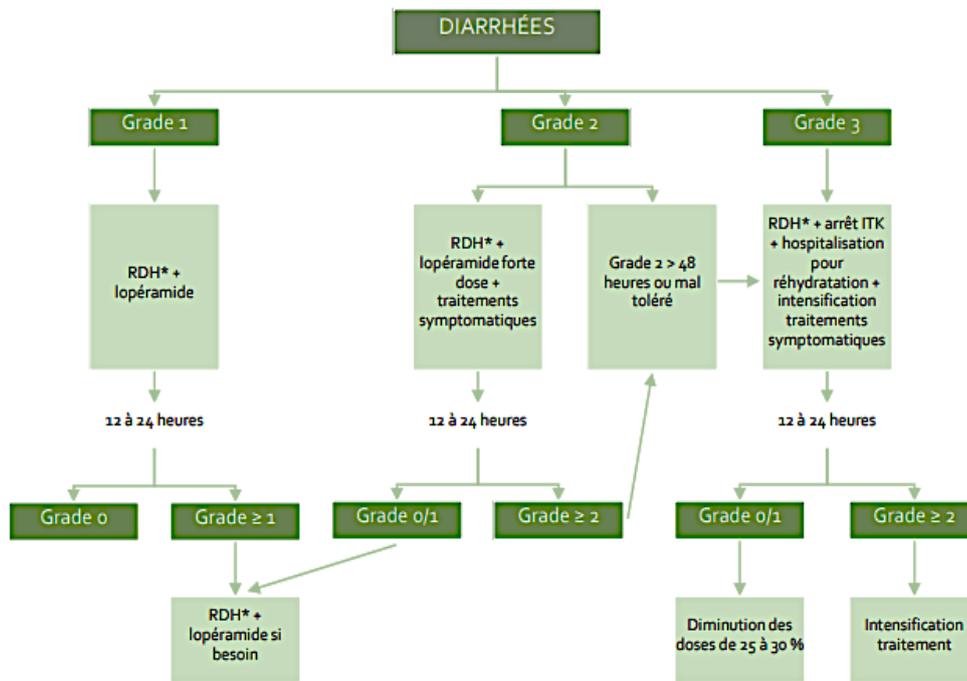
Il est également possible d'utiliser en complément des traitements homéopathiques :

- Arsenicum album 30 CH, 3 granules le soir
- Podophyllum 5 CH, 3 granules 3 fois par jour pendant les périodes de diarrhées(85).

Le racécadotril, principe actif antisécrétoire, est utilisé en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication au loperamide (89). La posologie est de 1 gélule avant chaque repas pendant une durée maximale de 7 jours. Le diosmectite, pansement intestinal, est recommandé en cas d'inefficacité du loperamide à la posologie de 3 à 6 sachets/jour les 2 premiers jours puis 3 sachets/jour et à prendre à distance de 2h des autres médicaments pour éviter une interaction médicamenteuse perturbant leur absorption. La décision s'effectuera en fonction de la clinique du patient.

De plus, le pharmacien peut conseiller plusieurs règles hygiéno-diététiques à suivre. Ainsi, il faudra mettre en place une hydratation orale suffisante d'environ 2L par jour (eau,

thé, tisane, bouillon à température ambiante), sauf autres préconisations médicales. Il est cependant recommandé d'éviter le café, les boissons glacées, les laitages, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet, l'alcool, la cuisine grasse et/ou épicée. Il est également conseillé de privilégier une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane) et de fractionner l'alimentation. Il faudra également attendre une semaine après les derniers symptômes pour réintroduire le lait, car une diarrhée prolongée peut provoquer une intolérance au lactose. La prise en charge des diarrhées est résumée dans la figure 17 suivante.

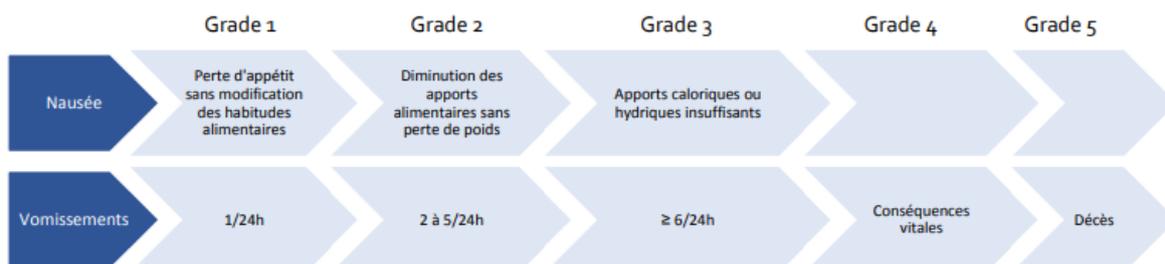


\*RHD : Règles hygiéno diététiques

**Figure 17** : Arbre décisionnel sur la prise en charge des diarrhée (91)

- Vomissements :

Les différents grades de gravité potentielle des nausées/vomissements sont représentés dans la figure 18 ci-dessous.



**Figure 18** : Différents grades de nausées et vomissements (92)

Lors de l'apparition de nausées ou de vomissements, plusieurs facteurs de risques individuels sont à prendre en compte : le sexe féminin, l'âge inférieur à 55 ans, les antécédents de nausées gravidiques ou de mal de transport, l'anxiété, et les antécédents de nausées/vomissements lors d'une précédente chimiothérapie(93).

En prévention des vomissements, la prise du métoclopramide est conseillée une heure avant la prise du médicament anticancéreux, sans dépasser la dose de 10 mg, 3 fois par jour.

Les anti-EGFR sont faiblement émétisants. Néanmoins, en cas d'échec du traitement par métoclopramide, les sétrons ou l'aprépitant pourront être utilisés.

Néanmoins, il est important de savoir que les antiémétisants ne sont pas dénués d'effets indésirables. Ceux-ci peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT. Le métoclopramide bloque les canaux sodiques voltage-dépendants cardiaques (94) et les sétrons sont des antagonistes des récepteurs de la sérotonine et inhibiteurs des canaux d'efflux potassique IKr prolongeant ainsi la repolarisation cardiaque(95).

Afin d'éviter les troubles digestifs tels que les vomissements, il est recommandé de respecter certaines règles hygiéno-diététiques comme fractionner ses repas, manger lentement, éviter les épices ou les repas riches en graisse, les aliments frits. Il est également conseillé de boire lentement entre les repas, en favorisant les boissons légèrement fraîches ou à température ambiante. Il faut encourager l'enrichissement de l'alimentation et la prise de compléments alimentaires. Le pharmacien peut conseiller de maintenir une position assise pendant 30 minutes après les repas. Si le patient est en position couchée, le côté droit est à privilégier pour favoriser la vidange gastrique. Enfin, après un épisode de vomissement, il faut se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1 à 2 heures avant de manger à nouveau (93).

Pour la prévention des nausées, des médicaments homéopathiques peuvent être utilisés en complément du traitement allopathique (85) :

- Nux vomica 5 CH ou D10 : 3 granules 3 fois par jour, à commencer la veille jusqu'à la fin des nausées.
- Phosphorus 15 CH ou D30 : 3 granules le soir, à J-1, J0, J1, J2 du protocole de chimiothérapie.

Le traitement des nausées :

- Ipeca 9 CH si Nux vomica inefficace.

- Constipation :

La prise en charge de la constipation se fera en fonction de la durée des symptômes. En cas d'absence de selles pendant 1 à 2 jours, des mesures hygiéno-diététiques suffiront la plupart du temps. A partir de 2 à 3 jours sans selles, un traitement laxatif sera débuté et adapté au type de constipation. Enfin, en cas de fécalome, l'évacuation sera impérative, par lavement voire si besoin, par une extraction manuelle. On mettra également en place une prévention de

la récurrence grâce à un traitement laxatif par voie rectale tous les 7 à 10 jours et une surveillance par toucher rectal en cas de fécalome(96).

Les règles hygiéno-diététiques seront une alimentation riche en fibres (privilégier les céréales, le pain complet, les légumes verts et les fruits), de pratiquer une activité physique régulière et de s'hydrater régulièrement.

Dans l'éventualité où un traitement laxatif est nécessaire, en première intention le macrogol sera utilisé à la posologie d'1 à 2 sachets par jour à prendre le matin (97).

En effet, il est nécessaire de privilégier un traitement par laxatifs osmotiques (macrogol, lactulose, sorbitol) qui permet de retenir l'eau dans les selles, ou encore par laxatifs de lest qui augmentent la masse fécale et modifie sa consistance. Toutefois ces derniers sont contre-indiqués en cas de traitement par opioïdes.

En deuxième intention, peuvent être envisagés les laxatifs émoullissants ou lubrifiants (comme l'huile de paraffine (Lansoyl®), utiles en cas de selles dures car ils entraînent un ramollissement du bol alimentaire en lubrifiant le contenu colique. Toutefois, il faudra faire attention chez la personne âgée car il y a un risque de carence en vitamines liposolubles, de fausses routes et d'interaction avec les médicaments (effet barrière).

Les laxatifs par voie rectale sont plutôt réservés aux situations de constipation distale ou de fécalome (Eductyl®, Microlax®, Normacol®).

En dernière intention, on peut utiliser les laxatifs stimulants comme le bisacodyl (Contalax®, Dulcolax®), qui sont efficaces mais qui doivent n'être utilisés que ponctuellement car ils peuvent avoir un effet sur la muqueuse intestinale. Ces derniers favorisent le péristaltisme en augmentant les contractions coliques par action parasymphomimétique anticholinestérasique. Cependant, chez la personne âgée, il y a un risque de déséquilibre électrolytique et d'accoutumance fonctionnelle.

Enfin, il est important de souligner qu'il n'est pas recommandé d'associer deux laxatifs de même classe.

Par ailleurs, pendant les périodes de constipation, un traitement homéopathique complémentaire par Opium 9 CH peut être proposé, à raison de 3 granules 3 fois par jour(85).

## **IV. Conclusion**

Depuis leur commercialisation, les thérapies ciblées orales ont permis un certain progrès dans la prise en charge du patient atteint de cancers du poumon. Elles représentent une réelle innovation en matière de thérapeutique. Toutefois, les traitements prolongés présentent un risque d'inobservance et d'interaction médicamenteuse.

La médiane de survie est de quelques mois à quelques années pour certaines classes médicamenteuses ; ce qui impose un traitement quotidien prolongé durable.

Cependant, comme les autres traitements anticancéreux actuellement disponibles, elles exposent le patient à plusieurs effets indésirables. Ceux-ci se manifesteront pour la plupart au

domicile et peuvent perturber la vie quotidienne du patient. Par ailleurs, la délivrance de ces thérapies orales se fait en ville, à l'officine. Ainsi, le pharmacien va jouer un rôle important tout au long de la prise en charge du patient : de la délivrance du médicament anticancéreux jusqu'aux conseils thérapeutiques pour pallier aux différents effets indésirables induits par celui-ci, en passant également par les entretiens pharmaceutiques qui amélioreront cette prise en charge.

De plus, le pharmacien travaille en étroite collaboration avec le médecin traitant et les professionnels de santé hospitaliers, ce qui renforce alors le lien entre l'hôpital et la ville et permet ainsi une continuité des soins optimale pour le patient.

Le pharmacien est donc indispensable à la prise en charge globale du patient, telle que celle d'un patient atteint d'un cancer, puisqu'il va contribuer à améliorer la prise en charge médicamenteuse, le confort et la qualité de vie de ces patients chroniques. Il peut ainsi, en plus de la délivrance, conseiller des traitements de support et de prévention d'effets indésirables, afin d'agir contre les symptômes avant que ceux-ci ne soient trop sévères.

Le pharmacien doit avoir une fine connaissance des toxicités de ces traitements, souvent classe-dépendante, afin de pouvoir les identifier et les traiter au mieux. C'est pourquoi la perception de la gravité des toxicités médicamenteuses doit changer. En effet, même de faible grade, un effet indésirable peut être rapidement délétère et avoir un impact sur la qualité de vie du patient. Ces traitements étant pris au long cours, un symptôme même léger peut devenir difficilement supportable pour le patient, entraînant alors le changement de traitement et la progression dans les lignes thérapeutiques disponibles pour traiter ces maladies chroniques. Cela implique également que le repérage des effets indésirables liées à ces thérapeutiques soit mis en place tôt dans la prise en charge et tout au long de celle-ci, afin de les déclarer le plus rapidement possible et ainsi d'éviter un retentissement trop sévère.

Le pharmacien se doit d'être attentif aux plaintes et remarques du patient, de l'accompagner dans ses demandes afin de lui permettre la meilleure prise en charge possible avec la meilleure qualité de vie, tout en respectant bien évidemment la prescription de l'oncologue prescripteur ainsi que celles des autres praticiens.

Le pharmacien devra donc réussir à construire un réel lien de confiance avec le patient, afin de le soutenir au mieux face à cette maladie chronique et de le conseiller pour améliorer son mode de vie et ses conditions physiques et psychologiques, contribuant à la meilleure prise en charge possible pour le patient.

## **Références bibliographiques**

1. Legifrance. Code de la sécurité sociale . Article L162-16-1. 2022 [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045355518/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045355518/)
2. Institut National du Cancer. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents. 2022 [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
3. Legifrance. Avis relatif à l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
4. Institut National du Cancer. Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon. 2022 [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>
5. l'Assurance Maladie. Ameli. Comprendre le cancer du poumon. 2021 [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-poumon/comprendre-cancer-poumon>
6. Baldacci S, Mascaux C, Cortot A. Oncogénèse pulmonaire: comprendre les addictions oncogéniques et les résistances. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2019;11(3):184-92.
7. Santé publique France. Maladies et traumatismes-Cancers. 2021 [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
8. Ruppert AM, Amrioui F, Fallet V. Risk factors and prevention of lung cancer. *Rev Prat*. oct 2020;70(8):852-6.
9. Pérol O, Charbotel B, Perrier L, Bonnand S, Belladame E, Avrillon V, et al. Systematic Screening for Occupational Exposures in Lung Cancer Patients: A Prospective French Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2018;15(1):65.
10. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. déc 2013;14(13):1262-3.
11. Manusuet-Lipo A. Université Paris Descartes. Le cancer pulmonaire anatomo-pathologie. 2018 [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: [http://des-pneumo.org/wp-content/uploads/2018/02/cancer\\_histo.pdf](http://des-pneumo.org/wp-content/uploads/2018/02/cancer_histo.pdf)
12. Lantuéjoul S, Salameire D, Brambilla E. Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Rev Mal Respir Actual*. 1 sept 2011;3(4):295-301.
13. Pr Giraud P et Trédaniel J. Collège National des Enseignants de Cancérologie CNE. 2e édition 2019.
14. Référentiels en oncologie thoracique. Bilan diagnostique. Auvergne-Rhône-Alpes. 2023 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/131-bilan-diagnostique/>
15. Institut National du Cancer. Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision - Ref :

- RECOTESTMOLPOUM23 [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-precision>
16. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet Lond Engl*. 21 janv 2017;389(10066):299-311.
  17. Institut Pasteur de Lille. Cancers : du diagnostic moléculaire à la thérapie ciblée.2022 [Internet]. Institut Pasteur de Lille. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/actualites/dossiers/cancers-du-diagnostic-moleculaire-a-la-therapie-ciblee/>
  18. Boutahiri N, Zouiten S, Serraj M, Amara B, El Biaze M, Benjelloun MC. Apport de la réunion de concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge des malades cancéreux. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2020;12(1):113-4.
  19. Berghmans T. Les patients avec indice de performance supérieur à 1. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2017;9(2):308-14.
  20. Institut National du Cancer. Le role de la nutrition.2020 [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nutrition>
  21. Charloux A, Enache I, Pisteau C, Olland A. Bilan fonctionnel préopératoire du cancer bronchique et réhabilitation préopératoire. *Rev Mal Respir*. 1 déc 2020;37(10):800-10.
  22. Ressources Onco Aura. Questionnaire G8. [Internet]. Ressources. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/questionnaire-g8/>
  23. Couraud PS. Référentiels en oncologie thoracique.Auvergne Rhône-Alpes. 2021;
  24. Référentiels en oncologie thoracique.Stades cliniques IA à IIIA résécables, patient opérable, EGFR WT. Auvergne-Rhone-Alpes.2023 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/stades-cliniques-ia-a-iiia-resecables-patient-operable-egfr-wt/>
  25. Référentiels en oncologie thoracique.Formes localement avancées (stades IIIA non opérables, IIIB, IIIC). Auvergne-Rhone-Alpes. 2023 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/137-formes-localement-avancees-stades-iiia-iiib-iiic/>
  26. Institut National du Cancer- Qu'est ce que la radiothérapie ? [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
  27. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2016;20:S147-56.
  28. Faure S. Anticancéreux cytotoxiques. *Actual Pharm*. juin 2010;49(497):51-4.
  29. Faure S. Université d'Angers.Agents alkylants -Anti-cancéreux cytotoxiques. [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: [https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639406/mod\\_resource/content/2/co/module\\_cytotoxiques\\_13.html](https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639406/mod_resource/content/2/co/module_cytotoxiques_13.html)

30. Rixe O. Platinum salts: cytotoxic mechanisms of action, mechanisms of resistance of cancer cells, interactions with ionizing radiation, specificity of carboplatin. Bull Cancer (Paris). août 2000;87 Spec No:7-15.
31. Référentiels en oncologie thoracique. Formes métastatiques – stade IV. Auvergne-Rhône-Alpes. 2023 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/138-formes-metastatiques-stade-iv/>
32. Omédit Pays de Loire. navelbine-v1\_7pro.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/navelbine-v1\\_7pro.pdf](https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/06/navelbine-v1_7pro.pdf)
33. Hanoteau A, Henin C, Moser M. L'immunothérapie au service de la chimiothérapie, de nouvelles avancées. médecine/sciences. avr 2016;32(4):353-61.
34. Institut National du Cancer. Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique. [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
35. Institut National du Cancer. Immunothérapie : mode d'action. [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
36. ESMO. European Society for Medical Oncology. Patient Guide on Immunotherapy-Related Side Effects and Their Management. 2017 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/immunotherapy-side-effects>
37. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. Biochem Biophys Res Commun. 29 juill 2005;333(2):328-35.
38. Voron T, Tartour É, Taieb J, Terme M. Rôle du VEGF dans l'épuisement des lymphocytes T intratumoraux. médecine/sciences. 1 mai 2015;31(5):473-5.
39. Référentiels en oncologie thoracique. Traitement radio- et chimiothérapique. Auvergne-Rhône-Alpes. 2023 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/160-cancer-a-petites-cellules/163-modalites-therapeutiques/164-traitement-des-cbpc-de-stades-i-iii/165-traitement-chimiotherapie-et-radiotherapie/>
40. Référentiels en oncologie thoracique. Chimiothérapie de première ligne. Auvergne-Rhône-Alpes. 2023 [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/160-cancer-a-petites-cellules/163-modalites-therapeutiques/167-traitement-des-cbpc-de-stades-iv/168-chimiotherapie-de-premiere-ligne/>
41. Le nouveau Cancerologue. Vol3 n1. IRESSA® ouvre la voie de l'individualisation thérapeutique dans la prise en charge du cancer du poumon. 2010 [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <http://lenouveaucancerologue.com/wp-content/uploads/2018/07/IRESSA%C2%AE-ouvre-la-voie-de-l%E2%80%99individualisation-th%C3%A9rapeutique-dans-la-prise-en-charge-du-cancer-du-poumon.pdf>
42. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring

- EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2014;15(2):213-22.
43. Escande F, Reita D, Farchi O, Pencreach E, Descarpentries C, Beau-Faller M. Cancer du poumon : quel bilan de biologie moléculaire ? : Lung cancer: what is the molecular biology assessment? *Rev Mal Respir Actual.* 1 sept 2021;13(2, Supplement 1):2S34-40.
  44. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Mutation Molecular Alterations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2022;40(6):611-25.
  45. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 9 janv 2021;22(2):612.
  46. Delbaldo C, Faivre S, Raymond E. Les inhibiteurs des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGF). *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2003;24(6):372-83.
  47. Sharma B, Singh VJ, Chawla PA. Epidermal growth factor receptor inhibitors as potential anticancer agents: An update of recent progress. *Bioorganic Chem.* 1 nov 2021;116:105393.
  48. Chen YM. Update of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc.* mai 2013;76(5):249-57.
  49. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(10):815-34.
  50. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* févr 2015;4(1):36-54.
  51. Tony S Mok, David P. Carbone, Fred R.Hirsch. International association for the study of lung cancer. ATLAS of EGFR testing in Lung cancer. [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://s3.us-east-1.amazonaws.com/fonteva-customer-media/00D3i00000D3mbEAC/dLhjajsu\\_EGFR\\_Atlas\\_pdf](https://s3.us-east-1.amazonaws.com/fonteva-customer-media/00D3i00000D3mbEAC/dLhjajsu_EGFR_Atlas_pdf)
  52. Cortot AB. Les inhibiteurs d'EGFR dans le cancer bronchique non à petites cellules : plus qu'hier et moins que demain. *Rev Pneumol Clin.* 1 déc 2010;66(6):367-74.
  53. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2 janv 2020;382(1):41-50.
  54. Masson E. EM consulte. KRAS et adénocarcinome bronchique. Entre déceptions et espoirs. [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1037821/kras-et-adenocarcinome-bronchique-entre-deceptions>
  55. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 24 juin 2021;384(25):2371-81.
  56. Masson E. Survie globale et analyses exploratoires par sous-groupes de l'étude de phase II CodeBreak 100 évaluant le sotorasib chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec mutation KRAS p.G12 C, prétraité [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1493962/article/survie-globale-et-analyses-exploratoires-par-sous->

57. A. ChourM. Duruisseaux. Que faut-il surveiller chez les patients traités par inhibiteurs de KRASG12C ?. 2022 [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-thoracique/n-4-decembre-2022-copy/que-faut-il-surveiller-chez-les-patients-traites-par-inhibiteurs-de-krasg12c>
58. Spira AI, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced/metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2 juin 2022 [cité 12 janv 2023]; Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9002?role=tab](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9002?role=tab)
59. Tao Z, McCall NS, Wiedemann N, Vuagniaux G, Yuan Z, Lu B. SMAC Mimetic Debio 1143 and Ablative Radiation Therapy Synergize to Enhance Antitumor Immunity against Lung Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 févr 2019;25(3):1113-24.
60. Emery M, Girard N. Réarrangements de ALK, diagnostic, traitement, perspectives. *Rev Mal Respir Actual*. mai 2014;6(2):140-3.
61. Masson E. Translocation EML4-ALK : Techniques de détection, variantes, implications thérapeutiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/767540/translocation-eml4-alk-techniques-de-detection-var>
62. Haute Autorité de Santé. XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase.2013 [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1543504/fr/xalkori-crizotinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1543504/fr/xalkori-crizotinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase)
63. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1963-71.
64. Institut National du Cancer.Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib. [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-ALK-crizotinib-ceritinib>
65. Girard N. Les réarrangements de ROS. *Onco-Théranostic - Vol. III - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2014*. 2014;
66. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SHI. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2012;7(11):1625-30.
67. Li L, Mok H, Jhaveri P, Bonnen MD, Sikora AG, Eissa NT, et al. Anticancer therapy and lung injury: molecular mechanisms. *Expert Rev Anticancer Ther*. oct 2018;18(10):1041-57.
68. Couraud PS. Référentiels oncologie thoracique. Auvergne Rhône-Alpes. 2022;
69. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. oct 2017;18(10):1307-16.

70. Haute Autorité de Santé. TAFINLAR - MEKINIST (dabrafénib/ tramétinib) [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3381101/fr/tafinlar-mekinst-dabrafenib/-trametinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381101/fr/tafinlar-mekinst-dabrafenib/-trametinib)
71. Vansteenkiste JF, Van De Kerkhove C, Wauters E, Van Mol P. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* août 2019;19(8):659-71.
72. Haute Autorité de Santé. Tabrecta capmatinib.2022 [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/tabrecta\\_capmatinib\\_ap82\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/tabrecta_capmatinib_ap82_decision_et_avis_ct.pdf)
73. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erlotinib-tarceva>
74. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la prise en charge médicamenteuse selon le référentiel de certification. [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/fiche\\_pedagogique\\_pec\\_medicamenteuse.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/fiche_pedagogique_pec_medicamenteuse.pdf)
75. l'Assurance Maladie. Ameli. Les patients sous anticancéreux par voie orale.2022 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
76. Légifrance. Article - Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000045538253](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000045538253)
77. Berger V, Gaas AE, Marie G, Rico S. Référentiels en soins oncologiques de support. AFSOS référentiels. Programme d'Education Thérapeutique des Patients traités par anticancéreux oraux.2022.
78. Shah.S. UpToDate. Common terminology criteria for adverse events.2022 [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events>
79. Timmers L, Boons CC, Mangnus D, Moes JE, Swart EL, Boven E, et al. The use of erlotinib in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *BMC Cancer.* 1 juill 2011;11(1):284.
80. Référentiel organisationnel national Soins oncologiques de support des patients adultes atteints de cancer - Ref : REFERENTIELSOS21 [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Referentiel-organisationnel-national-Soins-oncologiques-de-support-des-patients-adultes-atteints-de-cancer>
81. Gouez M, Raynard B, Marijnen P, Ho Hio Hen N, Fervers B. Nutrition et activité physique adaptée (APA) pendant et après les traitements du cancer : bénéfices thérapeutiques, physiopathologie, recommandations, prise en charge clinique. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2022;109(5):516-27.
82. Dimitrov S, Hulteng E, Hong S. Inflammation and exercise: Inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via  $\beta$ 2-adrenergic activation - PubMed [Internet].

[cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/28011264/>

83. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* févr 2017;36(1):11-48.
84. Académie Nationale de Médecine. Bontoux.D,Couturier.D,Menkés.C-J. THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES - acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi -leur place parmi les ressources de soin. 2013 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/4.rapport-Th%C3%A9rapies-compl%C3%A9mentaires1.pdf>
85. Société Homéopathique Internationale de Soins de Support en Oncologie (Shisso).Recommandations officielles. [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.shisso-info.com/recommandations/>
86. Rhondali W, Filbet M. Soins oncologiques de support. *La lettre du Cancérologue* • Vol. XXI - n° 2 - février 2012 .Les troubles du sommeil en oncologie.
87. Tiberge M, Ancolio-Morcq K, Bruel P. Évaluation pragmatique de l'intérêt d'un complexe de mélatonine et de 3 extraits de plantes sur les troubles du sommeil liés à l'âge. *Médecine Sommeil.* 1 mars 2019;16(1):68.
88. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 17 mars 1999;281(11):991-9.
89. Gales - SOURCES et REMERCIEMENTS.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/b68f0a5d-1f7c-4f7e-b85d-7d49545d3ce8.pdf>
90. Médicale O. Diarrhée (grade CTC) [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.oncoclic.fr/grades/i/25390901/diarrhee-grade-ctc>
91. Gales Y. OMEDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) Bretagne, Pays de la Loire. Fiche d'aide à la prise en charge des diarrhées. 2018.
92. OMEDIT (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) Bretagne, Pays de la Loire. Fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements. 2018 [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/7bdd5392-6871-410f-96ba-bbfd28a4c0c5.pdf>
93. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey JB, et al. Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2019;106(5):497-509.
94. Stoetzer C, Voelker M, Doll T, Heineke J, Wegner F, Leffler A. Cardiotoxic Antiemetics Metoclopramide and Domperidone Block Cardiac Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Channels. *Anesth Analg.* janv 2017;124(1):52-60.
95. de Lorenzi FG, Bridal TR and Spinelli W. Block of the delayed rectifier current (IK) by the 5-HT<sub>3</sub> antagonists ondansetron and granisetron in feline ventricular myocytes. - PMC [Internet]. [cité

23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC1510143/>

96. OMEDIT Normandie. Protocole\_de\_prise\_en\_charge\_de\_la\_constipation\_chez\_le\_sujet\_age.2013 [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.omedit-normandie.fr/media-files/4467/protocole\\_de\\_prise\\_en\\_charge\\_de\\_la\\_constipation\\_chez\\_le\\_sujet\\_age\\_omedit\\_hn\\_vd\\_ef\\_2\\_.pdf](https://www.omedit-normandie.fr/media-files/4467/protocole_de_prise_en_charge_de_la_constipation_chez_le_sujet_age_omedit_hn_vd_ef_2_.pdf)
97. Masson E. Constipation et cancer : stratégies actuelles [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1082286/constipation-et-cancer-strategies-actuelles>
98. Rajpar S, Osio A, Besse B. [Management of targeted molecular therapies toxicities in thoracic cancerology]. Rev Pneumol Clin. avr 2008;64(2):104-10.
99. Thécitox, éditeur. Les livrets de médecine pratique.Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées.2011. Ferney-Voltaire: Potentiel d'action éd; 2011.
100. Société homéopathie internationale de soins de support en oncologie (SHISSO). Protocole d'accompagnement de thérapie ciblée. [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.shisso-info.com/wp-content/uploads/2019/06/FICHE\\_SHISSO\\_THERAPIE\\_CIBLEE.pdf](https://www.shisso-info.com/wp-content/uploads/2019/06/FICHE_SHISSO_THERAPIE_CIBLEE.pdf)
101. CORTOT.A, GIRARD.N, MATEUS BORGES.C, GOUNA.V, SIBAUD.V ,AUDIGIER-VALETTE.C. Gestion de la toxicité dermatologique induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/22907.pdf>
102. Association Française des Soins Oncologiques de Support. Référentiels en soins oncologiques de support. Toxicité radio induite.2022 [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-\\_J2R\\_tox\\_cutanee\\_radioinduite\\_VF.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014-12-12-_J2R_tox_cutanee_radioinduite_VF.pdf)
103. Hopitaux Universitaires de Genève. Le Chalazion et ses traitements. [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/hde/files/documents/chalazion.pdf>
104. Association Française des Soins Oncologiques de Support. Référentiels inter régionaux en soins oncologique de support. Symptomes articulaires liés aux traitements du cancer.2014 [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/REFERENTIEL\\_Symptomes\\_articulaires\\_et\\_traitements\\_V\\_Finale\\_05-11-2014.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/REFERENTIEL_Symptomes_articulaires_et_traitements_V_Finale_05-11-2014.pdf)
105. Institut National du Cancer.Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib - Ref : PEROSALK16 [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-ciblant-ALK-crizotinib-ceritinib>
106. Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Votre chimiothérapie. [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/chimiotherapie-2016.pdf>
107. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 3 avr 2013;309(13):1359-67.

## Annexe I



Imprimé depuis <https://ressources-aura.fr/questionnaire-g8> le 23/05/2023 à 00:28

## Questionnaire G8

*Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie. Cet outil a été validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'Institut National du Cancer. La généralisation de son utilisation est inscrite dans l'action 23.4 du Plan Cancer 2009-2013.*

1 - Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?

- Anorexie sévère
- Anorexie modérée
- Pas d'anorexie

---

2 - Perte récente de poids (< 3 mois)

- Perte de poids > 3 kg
- Ne sait pas
- Entre 1 et 3 Kg
- Pas de perte de poids

---

3 - Motricité

- Du lit au fauteuil
  - Autonome à l'intérieur
  - Sort du domicile
-

---

4 - Problèmes neuropsychologiques

- Démence ou dépression sévère
  - Démence ou dépression modérée
  - Pas de problème psychologique
- 

5 - Indice de masse corporelle

**CALCULER VOTRE IMC**

IMC = poids / taille<sup>2</sup>

- IMC < 19
  - 19 ≤ IMC ≤ 21
  - 21 ≤ IMC < 23
  - IMC ≥ 23
- 

6 - Prend plus de 3 médicaments

- Oui
  - Non
- 

7 - Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?

- Moins bonne
  - Ne sait pas
  - Aussi bonne
  - Meilleure
- 

8 - Age

- < 80 ans
  - 80-85 ans
  - > 85 ans
- 

*Veillez remplir les 8 questions précédentes pour obtenir votre score*

## Annexe II

	<b>Substrats</b>	<b>Inhibiteurs</b>	<b>Inducteurs</b>
<b><i>Anti-EGFR</i></b>			
Erlotinib	CYP1A2, <b>CYP3A4/5, P-gp</b>	CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, P-gp, BCRP	
Gefitinib	<b>CYP2D6,</b> <b>CYP3A4/5, P-gp</b>	CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, P-gp, BCRP	
Afatinib	P-gp	P-gp, BCRP	
Osimertinib	<b>CYP3A4/5</b>	BCRP	CYP1A2
<b><i>Anti-KRAS</i></b>			
Sotorasib	<b>CYP3A4/5, Pgp</b> CYP2C8		
<b><i>Anti-BRAF</i></b>			
Adagrasib	CYP3A4-5		
<b><i>ROS1/ALK</i></b>			
Crizotinib	<b>CYP3A4-5 ,</b> CYP2D6	CYP2B6, P-gp, OCT1, OCT2	
Ceritinib	<b>CYP3A4/5, P-gp</b>	CYP3A, CYP2C9	
Alectinib	<b>CYP3A4/5, Pgp</b>	P-gp, BCRP	
Lorlatinib	CYP2C8, CYP2D6, <b>CYP3A45, UGT1A4</b>	CYP3A, P-gp, OCT1, OAT3, MATE1, BCRP	CYP3A, CYP2B6
<b><i>Anti-BRAF</i></b>			
Trametinib	CYP3A4-5, P-gp	CYP2C8	CYP3A4
Dabrafenib	<b>CYP2C8, CYP3A4-5</b>	OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, BCRP	CYP3A4, CYP2B6, CYP2C
<b><i>Anti-MET / RET</i></b>			
Capmatinib	CYP3A4-5		
Pralestinib	<b>CYP3A4-5, P-gp</b>		
Lazertinib Selpertinib	CYP3A4-5		

## Annexe III

	<b>ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICANCEREUX ORAUX FICHE DE SUIVI PATENT</b>	<b>NOM Prénom du patient</b>
<p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance :</p> <p>N° d'immatriculation :</p> <p>Régime d'affiliation :</p> <p>Adresse :</p>		
<p>Date de l'entretien initial et nom du pharmacien :</p>		
1. Entretien initial		2
2. Informations générales concernant le patient		2
3. Evaluation de l'appropriation du traitement par anticancéreux oral et observance		3
4. Les modalités d'administration		3
5. Gestion des effets indésirables		4
6. Entretien d'observance		5
7. Conclusion pour le patient		6
8. Conclusion pour le pharmacien		6
9. Carte de rendez-vous des entretiens à l'officine		7
10. Bulletin d'adhésion du patient		8
11. Accord du patient		9
<b>1</b>		

**FICHES DE SUIVI PATIENT**



**Osimertinib TAGRISSO®**

NOM ..... Prénom .....

Date de naissance ..... Date de l'entretien initial .....

N° Sécurité Sociale .....

Régime d'affiliation .....

Adresse .....

Code postal ..... Ville .....

Téléphone .....

**MÉDECIN TRAITANT :** ..... [icône] .....

..... [icône] .....

**INFIRMIER :** ..... [icône] .....

..... [icône] .....

**EQUIPE HOSPITALIÈRE (cocher l'interlocuteur privilégié)**

Oncologue ..... [icône] .....

..... [icône] .....

Infirmier (IDEC\*, IPA\*\*) ..... [icône] .....

..... [icône] .....

Pharmacien ..... [icône] .....

..... [icône] .....

\*IDEC : infirmier diplômé d'état de coordination \*\*IPA : infirmier en pratique avancée

# 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.

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Années universitaires : 2022-2023

**Nom** : Akkad  
**Prénom** : Laure

**Titre de la thèse :**

Cancer broncho-pulmonaire : stratégie de traitement actuelle et rôle du pharmacien dans la gestion des effets indésirables des thérapies ciblées orales anticancéreuses.

**Résumé** : Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de décès dans le monde. Comme de nombreux cancers, il constitue un problème de santé majeur. Cependant, sa prise en charge se trouve en nette évolution, par exemple : l'émergence de nouvelles thérapies ciblées orales qui sont délivrées en officine. La prise orale de ces médicaments a permis d'améliorer le confort du patient, néanmoins elle ne supprime pas pour autant les effets indésirables.

Afin d'accompagner le patient de manière optimale dans son parcours de soins, des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place. Parmi eux, l'entretien initial se focalise sur le patient (informations générales, ressenti, règles de prise) puis deux entretiens thématiques concernant l'impact des effets indésirables ainsi que l'observance. Ces derniers permettront une amélioration conséquente de la prise en charge du patient. Des fiches de suivis sont également disponibles pour aider le pharmacien, se trouvant face à de nouvelles missions. Nous essayerons ici d'apporter un outil aussi complet que possible, afin que les pharmaciens d'officine puissent trouver des réponses aux questions posées par le patient quant aux thérapies ciblées orales de même que les conseils associés pour pallier aux effets indésirables induits par celles-ci.

Cette thèse abordera donc la présentation du cancer broncho-pulmonaire avec le diagnostic associé et les différentes prises en charge possibles. Puis elle se focalisera sur les thérapies ciblées orales dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules. Enfin la prise en charge des effets indésirables que ces dernières induisent, ainsi que le rôle du pharmacien dans les entretiens pharmaceutiques seront présentés.

**Mots clés** : Cancer broncho-pulmonaire, thérapie ciblée orale, soins de support, rôle du pharmacien, conseils à l'officine, entretiens pharmaceutiques.

Membres du jury :

**Président de Jury** : Monsieur le Professeur Décaudin, Bertrand,  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
UFR 3S – Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire, Lille

**Directeur de Thèse** : Monsieur le Professeur Simon, Nicolas,  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
UFR 3S – Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire, Lille

**Membre extérieur** : Lefebvre, Sophie, Pharmacien d'officine à Lambersart