



HAL
open science

Adénocarcinome bronchique avec réarrangements des gènes ALK ou ROS1 : du diagnostic à la thérapie ciblée

Sandra Boulland

► **To cite this version:**

Sandra Boulland. Adénocarcinome bronchique avec réarrangements des gènes ALK ou ROS1 : du diagnostic à la thérapie ciblée. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02989481

HAL Id: dumas-02989481

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02989481>

Submitted on 5 Nov 2020

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 OCTOBRE 2020

PAR

BOULLAND SANDRA

NEE LE 16 OCTOBRE 1995 A TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**« Adénocarcinome bronchique avec
réarrangements des gènes *ALK* ou *ROS1* : du
diagnostic à la thérapie ciblée »**

JURY :

Président : Professeur Jean-Paul Borg

Membres : Professeur Patrice Roll
Docteur Diane Frankel
Docteur Alexia Grieu

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

REMERCIEMENTS

Au **professeur Jean-Paul Borg**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Votre présence et l'intérêt que vous portez à mon travail est un grand honneur.

Au **professeur Patrice Roll**, merci de me faire l'honneur d'être membre du jury. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service avec beaucoup de gentillesse et de bienveillance. Ces 6 mois de stage m'ont beaucoup appris et sont un très bon souvenir.

A ma directrice de thèse le **docteur Diane Frankel**, je t'adresse mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton dynamisme, tout le temps consacré aux corrections et tous tes encouragements. Tu m'as accompagné dans ce travail avec beaucoup de bienveillance, de patience et a su me soutenir pendant toute cette période. Sois assurée de mon attachement et de toute ma gratitude.

Au **docteur Alexia Grieu**, merci infiniment d'être dans ce jury. Travailler à tes côtés a été très formateur. J'espère arriver à être un jour une pharmacienne de ton niveau.

Au **docteur Elise Kaspi**, merci d'avoir contribué à ce travail, à l'élaboration du poster de 5^{ème} année et pour tout ce que j'ai pu apprendre à tes côtés pendant ces 6 mois de stage. Les matinées au laboratoire avec toi sont un excellent souvenir. Merci pour tout.

J'adresse mes remerciements au **docteur Valerian Bourinet**. Merci de m'avoir accueilli dans le service d'oncologie thoracique de l'hôpital Nord et de m'avoir permis de suivre vos activités pendant une journée. Cela m'a grandement aidé dans la rédaction de ma thèse.

Mes remerciements sont également adressés à **Pharmagest**, leader français de l'informatique officinale avec plus de 42% de parts de marché, ayant eu l'amabilité de publier mon enquête auprès des officines. Avec plus de 1.000 collaborateurs, la stratégie du Groupe Pharmagest s'articule autour d'un cœur de métier : l'innovation informatique au service de la Santé et le développement de 2 axes prioritaires : 1/ les services et technologies à destination des patients et des professionnels de santé, notamment l'accompagnement du pharmacien dans le suivi de l'observance ; 2/ les domaines technologiques capables d'améliorer

l'efficacité des systèmes de santé. Pour servir cette stratégie, le Groupe Pharmagest a développé des métiers spécialisés : informatique officinale, solutions pour la e-Santé, solutions pour les professionnels de santé, solutions pour les laboratoires pharmaceutiques, applications et objets de santé connectés, place de marché en financement des ventes. Ces activités sont réparties en 4 Divisions : Solutions Pharmacie Europe, Solutions pour les établissements sanitaires et médico-sociaux, Solutions e-Santé et Fintech.

A toute l'équipe de la pharmacie Louis Blanc, merci pour ces 3 ans passés à vos côtés. Vous m'avez tous appris quelque chose et travailler avec vous dans des moments plus ou moins difficiles a été un plaisir. Je vous apprécie tous et je vous dis un grand merci. Un mot tout particulier à Catherine et Florence, vous m'avez presque tout appris et m'avez donné envie de devenir pharmacienne d'officine, je vous suis infiniment reconnaissante.

Enfin j'adresse mes remerciements **à tous mes amis et à ma famille** :

Merci à toi Carole, pour ta grande bienveillance, je rejoins le clan des docteurs dont tu fais déjà partie. Tu es toujours de bons conseils et d'une grande humilité. T'avoir comme amie est une grande chance.

Merci aux clodasses, pour votre soutien en toutes circonstances. J'attends notre prochain week-end avec impatience.

Merci aux meilleures, à nos fous rires et nos restos.

Merci également à Ketty, Cassandra, ma binôme de TP, ma petite Romane, Johanna, Aline, Lorenzo, Manon, Thilbault, mon petit Poullos et à tous ceux que je n'ai pas cités.

Merci à mon oncle et ma tante Jean-marie et Laurette, pour leur gentillesse et leur affection.

A mon frère et ma sœur, je vous dédie cette thèse. Quelle chance de vous avoir. Merci pour votre soutien sans faille et pour tout l'amour que vous me portez.

A mes parents, il me faudrait écrire plusieurs pages pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante. Alors simplement merci, je vous aime.

A ma mamie qui a vaincu si courageusement la covid du haut de ses 88 ans, je suis si fière d'être ta petite fille.

A mon oncle Jean.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

A. Introduction

B. Diagnostic

I. Examen clinique.....	22
II. Imagerie thoracique	23
III. Techniques de réalisation d'une biopsie et d'obtention de prélèvements	24
1. Fibroscopie bronchique	24
2. Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille.....	25
3. Techniques chirurgicales	26
4. Choix de la technique en fonction de la localisation de la lésion.....	27
IV. Analyse des prélèvements.....	28
1. Examen histopathologique.....	28
2. Examen cytologique	28
a) Examen macroscopique	29
b) Examen microscopique	29
3. Arbre décisionnel.....	33
V. Évaluation du stade du cancer bronchique.....	34
1. Classification en fonction de la taille de la tumeur.....	35
2. Classification en fonction de l'atteinte ganglionnaire	35
3. Classification en fonction des métastases	36
4. Classification en stades	36
a) Stade 1	37
b) Stade 2.....	37
c) Stade 3.....	38
d) Stade 4.....	39
VI. Examens complémentaires à visée thérapeutique.....	40
1. Recherche de l'expression de PD-L1	40
a) Définition de PD-L1.....	40
b) Recherche de l'expression de PD-L1	42
c) Classement des taux d'expression de PD-L1 en valeurs seuils	43
2. Recherche de mutations des gènes codant pour <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> ou <i>BRAF</i>	44
a) Présentation générale des récepteurs à activité tyrosine kinase.....	44
b) Mutation d' <i>EGFR</i>	46
c) Mutation <i>KRAS</i>	49
d) Mutation de <i>BRAF</i>	50
e) Recherche des mutations <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> et <i>BRAF</i>	51
f) Application au CBNPC.....	53
3. Recherche des réarrangements <i>ALK</i> et <i>ROS1</i>	54
a) <i>ALK</i>	54

b) <i>ROS1</i>	57
c) Recherche de translocations des gènes <i>ALK</i> et <i>ROS1</i>	59
4. Conclusion des examens complémentaires à visée thérapeutique	66
C. Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un adénocarcinome bronchique à un stade avancé ou métastatique	
I. Détermination du performance status	67
II. Les thérapies ciblées.....	68
1. Avantages des thérapies ciblées.....	68
2. Thérapies ciblées en cas de réarrangement de <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i>	69
a) Mécanisme d'action	69
b) Molécules en cas de réarrangement de <i>ALK</i>	70
c) Molécules en cas de réarrangement de <i>ROS1</i>	71
3. Thérapies ciblées en cas de mutation d' <i>EGFR</i>	71
4. Thérapies ciblées en cas de mutation de <i>KRAS</i>	71
5. Thérapies ciblées en cas de mutation de <i>BRAF</i>	72
III. L'immunothérapie.....	72
1. Mécanisme d'action.....	72
2. Molécules disponibles.....	74
3. Lignes de traitement.....	74
a) PS égal à 0 ou 1	74
b) PS égal à 2.....	75
c) Patients de plus de 70 ans	75
IV. La chimiothérapie.....	75
1. 1 ^{ère} ligne de traitement	75
2. 2 ^{ème} ligne de traitement	76
3. Classes de drogues utilisées	76
a) Agents alkylants	76
b) Anti-métabolites.....	78
c) Poisons du fuseau ou anti-tubulines.....	81
V. Conclusion.....	83

D. Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients traités par ITK

I. Enquête sur les thérapies ciblées utilisées dans le traitement de l'adénocarcinome bronchique à l'officine.....	85
1. Objectif.....	85
2. Matériel et méthode.....	85
3. Résultats	86
a) Catégorie professionnelle des participants.....	86
b) Zone d'exercice.....	86
c) Tranche d'âge.....	87

d)	Délivrance de thérapies ciblées dans le cas du cancer bronchique	87
e)	Connaissance de l'équipe officinale	89
f)	Connaissance des patients au sujet des thérapies ciblées.....	90
II.	Conseils lors de la première délivrance	91
1.	Posologie	92
2.	Oubli de prise et vomissements	92
3.	Exposition au soleil.....	93
4.	Grossesse et allaitement	93
5.	Interactions médicamenteuses.....	93
6.	Remise d'un carnet de suivi et d'une fiche spécifique	95
III.	Prise en charge des effets indésirables	96
1.	Gradation des effets indésirables	96
2.	Principaux effets indésirables observés.....	97
a)	Principaux effets indésirables de l'Alecensa®	97
b)	Principaux effets indésirables du Xalkori®	97
3.	Prise en charge des principaux effets indésirables à l'officine.....	97
a)	Affections gastro-intestinales.....	98
b)	Œdèmes	107
c)	Myalgies et douleurs musculosquelettiques.....	108
d)	Troubles visuels	110
e)	Pneumopathie interstitielle.....	111
f)	Autres effets indésirables	111
4.	Suivi du patient à l'officine.....	112
a)	Entretien pharmaceutique des patients sous chimiothérapie orale.....	112
b)	Étapes de l'entretien pharmaceutique	112
5.	Possibilités de formation des pharmaciens d'officine	114

E. Conclusion

ABREVIATIONS

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

Anti-H2 : Anti Histaminique H2

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APHM : Assistance publique des hôpitaux de Marseille

BRAF : B-Raf proto-oncogène

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

c-MET : c-Mesenchymal-Epithelial Transition factor

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes

CPHG : Collège français des médecins pneumologues des hôpitaux généraux

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CYP : Cytochrome

DAPI : Di Aminido Phenyl Indol

DHFR : Dihydrofolate réductase

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EI : Effet indésirable

EML4-ALK : Echinoderm microtubuleassociated protein like 4 – Anaplastic lymphoma kinase

FISH : Fluorescence *in situ* hybridization

GDP : Guanosine diphosphate

GTP : Guanosine triphosphate

HER : Human epidermal growth factor

ICC : Immunocytochimie

INCa : Institut national du cancer

IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton

ITIM : Immunoreceptor Tyrosine based Inhibitory Motif

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

ITSM : Immunoreceptor Tyrosine based Switch Motif

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LBA : Liquide broncho-alvéolaire

LT : Lymphocyte T

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

MGG : May-Grünwald Giemsa

NGS : Next Generation Sequencing

NRAS : Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

PBS : Tampon phosphate salin

PCR : Polymerase chain reaction

PD-1 : Programmed cell death 1

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

P-gp : Glycoprotéine P

PS : Performance status

ROS1 : C-ros oncogene 1

RTK : Récepteur tyrosine kinase

SHISSO : Société homéopathique internationale de soins de support en oncologie

SFPC : Société française de pharmacie clinique

SFPO : Société française de pharmacie oncologique

TEP : Tomographie par émission de positons

TGF : Transforming growth factor

TMP : Thymidine monophosphate

TS : Thymidylate synthase

TTP : Thymidine triphosphate

UMP : Uridine monophosphate

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Liste des figures

Figure 1 : Cliché du thorax, présence d'une opacité sus-hilaire droite	23
Figure 2 : Coupe d'un scanner thoracique, présence d'une opacité sus-hilaire droite	23
Figure 3 : Scintigraphie corps entier TEP, mise en évidence d'une lésion primitive médiastino-pulmonaire associée à une lésion secondaire surrénalienne gauche	24
Figure 4 : Image observée lors d'une thoracoscopie	26
Figure 5 : Illustration du choix de la technique en fonction de la localisation de la lésion	27
Figure 6 : Aspects macroscopiques de liquides pleuraux	
Figure 7 : Lames colorées au MGG ou au Papanicolaou	30
Figure 8 : Observation au microscope (objectifx20) d'une lame colorée au MGG	30
Figure 9 : Observation de macrophages au microscope (objx40) d'une lame colorée au Papanicolaou	31
Figure 10 : Observation de résultats d'ICC (objx40) en fonction des anticorps utilisés	32
Figure 11 : Arbre décisionnel du diagnostic des carcinomes bronchiques	33
Figure 12 : "The Mountain-Dresler modification of the lymph node" carte originellement proposée par "the American Thoracic Society"	35
Figure 13 : Interaction entre une cellule présentatrice d'antigène et un LT à l'état physiologique	41
Figure 14 : Inactivation d'un LT grâce à la surexpression de PD-L1 à la surface des cellules malignes	42
Figure 15 : Schéma descriptif d'une ICC	43
Figure 16 : Principales mutations retrouvées dans le CBNPC	44
Figure 17 : Activation d'un RTK après fixation d'un ligand	45
Figure 18 : Activation de la voie RAS/MAP kinases	46
Figure 19: Schéma représentant la structure et l'activation d'EGFR	48
Figure 20 : Schéma représentant les voies de signalisation cellulaires impliquant Ras	49
Figure 21 : Rôle de Raf dans la voie de signalisation Ras/Raf/MEK/ERK	50
Figure 22 : Principe du NGS	52
Figure 23 : Translocation EML4-ALK : inversion de la partie aminoterminal de EML4 et fusion avec la partie du gène ALK codant pour le domaine tyrosine kinase	54
Figure 24 : Représentation des variants de fusion EML4-ALK avec leur fréquences respectives ainsi que d'autres gènes partenaires de fusion	55
Figure 25 : Représentation de la protéine EML4-ALK responsable de la modification de la fonction du RTK ALK	56
Figure 26 : Représentation schématique des réarrangements de ROS1 ainsi que leurs fréquences respectives	58

Figure 27 : Anomalie des voies de signalisation impliquant les RTK dans une cellule maligne.....	59
Figure 28 : Arbre décisionnel pour la recherche de réarrangements de ALK et ROS1	60
Figure 29: Anticorps anti-ALK surexpression de ALK témoin du réarrangement (obj x40)	60
Figure 30 : Anticorps anti-ROS1 surexpression de ROS témoin du réarrangement dans les cellules métastatiques d'un adénocarcinome bronchique.....	61
Figure 31 : Principe de la FISH.....	62
Figure 32 : Position des sondes dans le cas d'ALK non réarrangé et réarrang	63
Figure 33 : Sonde ALK, signaux rouges supplémentaires et perte du signal vert témoins du réarrangement ; objx100.....	64
Figure 34 : Sonde ROS1, 8 signaux verts supplémentaires et perte du signal rouge : témoins du réarrangement ; objx100.....	64
Figure 35 : Résultats des ICC et des FISH réalisés en 2017 et 2018	65
Figure 36 : Arbre décisionnel représentant les examens complémentaires à visée thérapeutique effectués au diagnostic et leur prise en charge en 1 ^{ère} ligne correspondante.....	66
Figure 37 : Modèle de représentation du mécanisme d'action des ITK.....	69
Figure 38 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans l'étude BO28984 (ALEX)	70
Figure 39 : Modèle de représentation du mécanisme d'action des anti PD-1 et anti-PD-L.....	73
Figure 40 : Représentation chimique des molécules de cisplatine et de carboplatine.....	77
Figure 41 : Schéma représentant le mécanisme d'action du cisplatine	77
Figure 42 : Mécanisme d'action du pemetrexed	79
Figure 43 : Mécanisme d'action de la gemcitabine.....	81
Figure 44 : Illustration du rôle des microtubules lors de la mitose	82
Figure 45 : Mécanisme d'action des anti-microtubule	83
Figure 46 : Arbre décisionnel de la première ligne de prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome bronchique.....	82
Figure 47 : Grades des effets indésirables selon le CTACE.	96
Figure 48 : Troubles visuels liés au crizotinib.....	110
Figure 49 : Déroulement des entretiens pharmaceutiques.....	112

Liste des tableaux

Tableau 1 : Correspondance des aspects macroscopiques de liquides pleuraux aux catégories d'épanchement.....	29
Tableau 2 : 8 ^{ème} classification TNM du cancer du poumon	34
Tableau 3 : Correspondance des stades en fonction de la 8 ^{ème} classification TNM.....	36
Tableau 4 : Tableau résumant le performance status en fonction de l'état du patient	67
Tableau 5 : Tableau regroupant les molécules disponibles en immunothérapie dans le CBNPC.....	74
Tableau 6 : Sels de platines utilisés dans le CBNPC.....	76
Tableau 7 : Anti-métabolites utilisés dans le CBNPC.....	78
Tableau 8 : Anti-tubulines utilisés dans le CBNPC	81
Tableau 9 : Interactions possibles avec la phytothérapie	98
Tableau 10 : Critères NCI-CTC de la constipation	99
Tableau 11 : Critères NCI-CTC de la diarrhée.....	102
Tableaux 12 et 13 : Grades de la nausée et des vomissements selon CTCAE.....	104
Tableau 14 : Critères NCI-CTC des œdèmes	107
Tableau 15 : Critères NCI-CTC des affections musculosquelettiques et myalgie	109
Tableau 16 : Signes et symptômes à signaler sans délai au médecin	111

A. Introduction

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. En 2018, son incidence en France était estimée à 32300 nouveaux cas par an chez les hommes et 16900 chez les femmes⁽¹⁾.

Dans l'hexagone, il représente 15% de tous les nouveaux cas de cancer chaque année et est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme. L'âge médian du diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme⁽²⁾. Le taux de survie s'améliore mais reste faible comparé à d'autres cancers (17% à 5 ans et 10% à 10 ans).

Depuis les années 1990, l'incidence s'est stabilisée chez les hommes, mais a presque doublé chez les femmes, probablement en raison de l'augmentation de leur consommation tabagique. En effet, le principal facteur de risque du cancer de poumon est le tabac⁽³⁾. Une personne ayant fumé toute sa vie a un risque 20 fois plus élevé d'en développer un comparé à un non-fumeur. Cependant, 10 à 25% des cancers du poumon surviennent chez des personnes n'ayant jamais fumé. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela : l'environnement (tabagisme passif, pollution atmosphérique, exposition domestique au radon), l'exposition professionnelle (amiante, rayonnements ionisants, pesticides, etc.) et les antécédents personnels (maladies pulmonaires préexistantes) ou familiaux.

Le cancer bronchique peut être divisé en deux grands types :

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente près de 85% des cancers du poumon,
- Le cancer bronchique à petites cellules représentant 15%.

Le CBNPC peut à son tour être divisé en différents sous types histologiques : l'adénocarcinome bronchique (60% des CBNPC), le carcinome épidermoïde (30%) et le carcinome à grandes cellules (10%)⁽²⁾. Entre 2000 et 2010, l'augmentation du pourcentage d'adénocarcinomes comparativement aux carcinomes épidermoïdes a été remarquable (29,0% à 45% contre 38,8% à 26,3%)⁽⁴⁾.

L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente chez les femmes fumeuses ou non et chez les hommes non-fumeurs⁽⁵⁾. Parallèlement à cela, le diagnostic de ce type de cancer d'une part, et sa prise en charge d'autre part, ont beaucoup évolué et évoluent encore à l'heure

actuelle. Concernant le diagnostic, l'utilisation systématique de la TEP-TDM (cf. page 24) pour la stadification et le développement des méthodes d'immunocytochimie, d'immunohistochimie et de biologie moléculaire, permettent de caractériser précisément les tumeurs. Ainsi, en pratique clinique, des réarrangements de gènes tels que *ALK* ou *ROS1* observés respectivement dans 7% et 3% des CBNPC, peuvent être détectés. Cela permet ensuite de choisir une prise en charge thérapeutique adaptée à chaque patient allant de la chimiothérapie jusqu'à la thérapie ciblée, mieux tolérée et provoquant moins d'effets secondaires.

Ces thérapies ciblées modifient la prise en charge du patient, mais aussi son parcours de soin. Le patient diagnostiqué à l'hôpital reçoit sa thérapie en pharmacie de ville, puis se l'auto-administre à son domicile. Le pharmacien d'officine doit donc être capable d'accompagner le patient et de veiller à la sécurisation de sa prise en charge.

Dans la première partie, nous présenterons les étapes du diagnostic du CBNPC et les examens complémentaires permettant de rechercher l'expression de certaines protéines ou les mutations ou réarrangements de certains gènes en particulier les gènes *ALK* et *ROS1*. Nous insisterons plus particulièrement sur les analyses et les résultats obtenus au laboratoire de biologie cellulaire de l'hôpital de La Timone.

La deuxième partie traitera de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un adénocarcinome bronchique à un stade avancé ou métastatique, en détaillant plus particulièrement les thérapies ciblées anti-*ALK* et *ROS1*.

Enfin, dans la troisième partie, nous développerons le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients traités par les deux principales molécules anti-*ALK* et *ROS1* : le crizotinib et l'alectinib.

B. Diagnostic

I. Examen clinique

Les symptômes les plus fréquemment observés et amenant à suspecter un cancer bronchique associent des problèmes respiratoires à une altération de l'état général :

- Toux persistante
- Infection des voies respiratoires basses persistante
- Dyspnée
- Hémoptysie
- Douleur au niveau de la poitrine ou des épaules ne disparaissant pas
- Enrouement de la voix

D'autres symptômes non spécifiques peuvent y être associés :

- Fièvre
- Perte d'appétit et/ou de poids
- Sensation de fatigue inexplicée⁽⁶⁾

Ces premiers signes d'appel vont, en général, amener le patient à consulter son médecin généraliste. Celui-ci, suite à la réalisation de l'anamnèse, effectue un premier examen clinique comprenant l'examen du thorax du patient et la palpation des ganglions lymphatiques au niveau du cou. S'il suspecte une anomalie, il orientera le patient vers des examens complémentaires, dont l'imagerie thoracique en première intention.

Le cancer bronchique est diagnostiqué à un stade tardif (localement avancé ou métastatique) dans plus des trois quarts des cas ⁽³⁾ en particulier en raison de l'absence de douleurs alarmantes et du manque de spécificité des symptômes. Une étude de 2010 menée par le Collège français des médecins pneumologues des hôpitaux généraux (CPHG) a montré que 23,5% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique.

II. Imagerie thoracique

La **radiographie thoracique** est l'examen d'imagerie initial permettant d'observer d'éventuelles lésions de différents types (figure 1). C'est une technique d'imagerie non invasive utilisant les rayons X. En cas d'opacité thoracique, un scanner est réalisé.

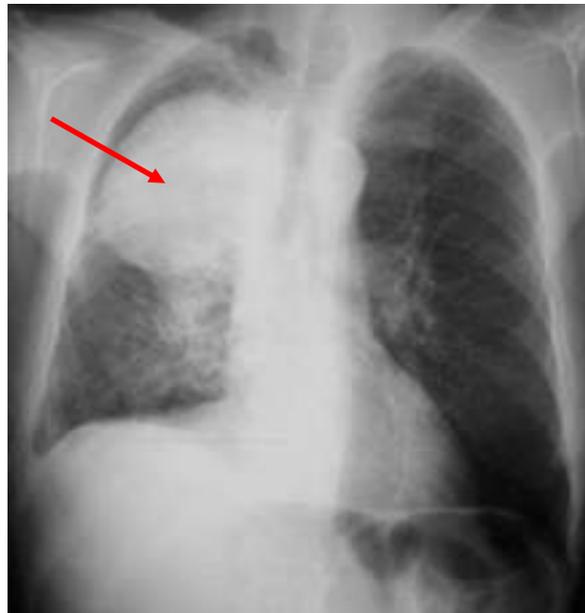


Figure 1 : cliché du thorax, présence d'une opacité sus-hilaire droite (flèche rouge) ⁽³⁾

Le **scanner du thorax et de la partie haute de l'abdomen** consiste en la réalisation d'une série d'images qui permettent de construire une image en trois dimensions des organes (figure 2). C'est un outil de base pour l'établissement du stade TNM (classification permettant d'établir le stade d'un cancer en fonction de la taille de la tumeur (T), du nombre de ganglions lymphatiques atteints (N) et du nombre de métastases (M) (cf. page 36)) des cancers bronchiques.

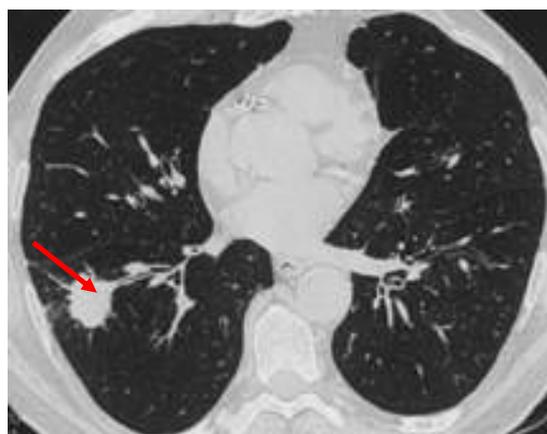


Figure 2 : Coupe d'un scanner thoracique, présence d'une opacité sus-hilaire droite⁽³⁾

La **tomographie à émission de positons (TEP)** consiste en l'injection dans l'organisme, d'une substance radioactive (ex : 18-FDG) qui se fixe spécifiquement sur les cellules à haut métabolisme⁽³⁾ telles que les cellules cancéreuses, en raison de leur consommation augmentée de glucose. Cet examen permet de visualiser les cellules en division dans pratiquement la totalité du corps (figure 3). Elle est donc indiquée pour la détermination de l'extension régionale et de l'extension à distance⁽⁹⁾ (métastases).



Figure 3 : Scintigraphie corps entier TEP, mise en évidence d'une lésion primitive médiastino-pulmonaire associée à une lésion secondaire surrénalienne gauche (flèche rouge) ⁽³⁾

Si les examens d'imagerie mettent en évidence une masse suspecte isolée (cancer localisé), une chirurgie à visée diagnostique et thérapeutique peut alors être proposée. Si le cancer est à un stade métastatique, une biopsie et/ou une cytoponction à visée diagnostique d'un épanchement, d'un ganglion, du site primitif ou métastatique sera alors réalisée afin de confirmer ou non le diagnostic de cancer du poumon, et d'en préciser le stade.

III. Techniques d'obtention de prélèvements et de réalisation d'une biopsie

Le choix de la technique pour obtenir un prélèvement ou réaliser une biopsie se fait en fonction de la lésion.

1. Fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique est un examen de l'intérieur des voies respiratoires centrales (trachée et bronches) à l'aide d'une caméra permettant de visualiser des lésions endobronchiques. Des biopsies et/ou un brossage sont réalisés au niveau de ces lésions. Le

matériel recueilli dans ce dernier cas peut être directement étalé sur des lames sur place dans la salle d'endoscopie ou la brosse entière utilisée précédemment peut être introduite dans du sérum physiologique avant transfert au laboratoire.

Un **lavage broncho-alvéolaire (LBA)** peut également être réalisé pendant une bronchoscopie, il consiste en l'instillation de sérum physiologique stérile (environ 100 mL) à température ambiante dans un territoire alvéolaire et au recueil des sécrétions afin de les analyser⁽¹⁰⁾.

Si des sécrétions encombrantes sont observées, le médecin peut effectuer une **aspiration bronchique** dans le but de désobstruer les voies aériennes supérieures à l'aide d'une sonde d'aspiration introduite par la bouche. Les sécrétions sont ensuite mélangées à 50 ml de sérum physiologique pour analyse.

2. Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille

Cette technique est utilisée lorsque certaines lésions visibles à l'imagerie ne sont pas accessibles par bronchoscopie, car trop périphériques. Sous contrôle d'imagerie, une aiguille est introduite à travers la paroi du thorax jusqu'à la lésion : un petit fragment est alors prélevé pour analyse cytologique (cytoponction) ou histologique (biopsie)⁽¹¹⁾.

La ponction pleurale est quant à elle réalisée, en cas d'épanchement de liquide dans la cavité pleurale. Sous guidage échographique, une aiguille est insérée dans l'espace pleural afin de prélever le liquide.

3. Techniques chirurgicales

- La **thoracoscopie** (figure 4) est une technique qui consiste en l'exploration endoscopique de la cavité pleurale, des organes avoisinants (diaphragme, péricarde, médiastin) et du poumon. Elle permet de réaliser une biopsie et de recueillir du liquide pleural en cas d'épanchement pleural.

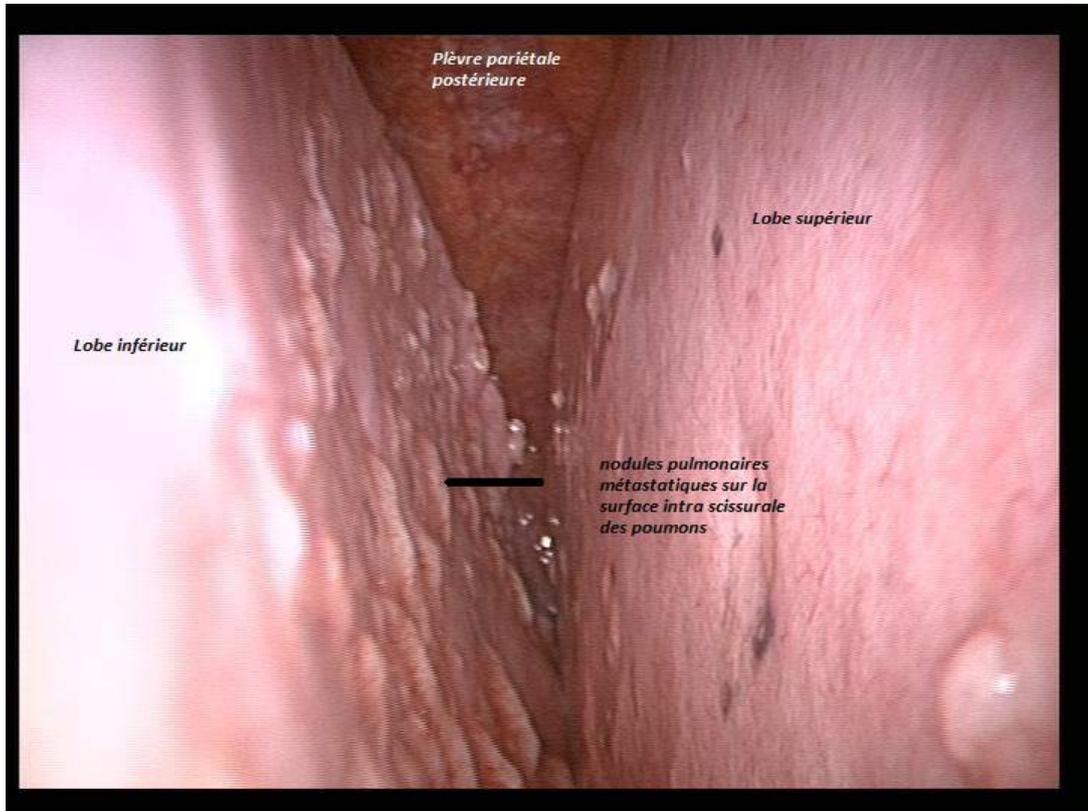


Figure 4 : Image observée lors d'une thoracoscopie (issue du service d'oncologie thoracique, maladies de la plèvre et pneumologie interventionnelle du Pr.Astoul à l'hôpital Nord)

- La **médiastinoscopie** (endoscopie du médiastin) permet l'abord des sites ganglionnaires latéro-trachéaux et sous-carénaires, ainsi que le prélèvement d'échantillons de tissus et de ganglions lymphatiques.
- La **vidéo-thoracotomie exploratrice à visée diagnostique** est utilisée en cas d'échec ou de contre-indication aux autres techniques⁽³⁾.

4. Choix de la technique en fonction de la localisation de la lésion

Si la tumeur est proximale, des biopsies multiples seront réalisées lors d'une fibroscopie bronchique, suivies d'un examen anatomopathologique (figure 5).

Si la tumeur est distale, un LBA peut être réalisé pour un diagnostic cytologique, mais la méthode de choix est la ponction transpariétale à l'aiguille suivie d'un examen anatomopathologique des morceaux de tissus prélevés.

Si la tumeur a un développement médiastinal, une médiastinoscopie est envisagée ; si elle est dans la cavité pleurale, ce sera une ponction pleurale plus ou moins suivie d'une thoracoscopie. S'il y a des ganglions tumoraux médiastinaux, une échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique ganglionnaire sera privilégiée⁽¹²⁾.

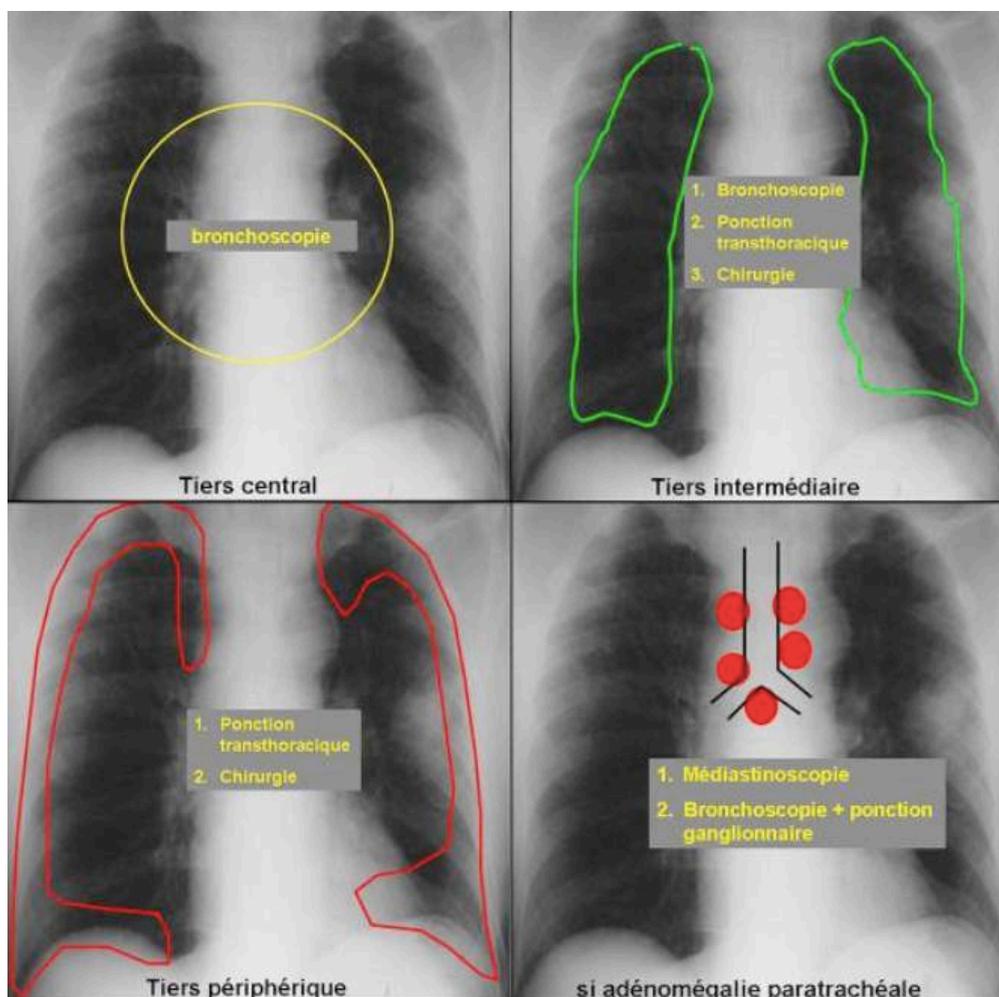


Figure 5 : Illustration du choix de la technique en fonction de la localisation de la lésion⁽³⁾

IV. Analyse des prélèvements

Ces prélèvements, une fois obtenus, sont rapidement transférés : les biopsies et matériels tissulaires sont acheminés au laboratoire d'anatomie pathologique pour un examen histopathologique, et les prélèvements liquidiens contenant des cellules en suspension (LBA, liquide pleural, aspiration bronchique, brossage bronchique) sont acheminés au laboratoire de cytologie.

1. Examen histopathologique

L'examen histopathologique consiste à analyser au microscope des tissus prélevés par biopsie ou provenant d'une pièce opératoire consécutivement à une exérèse de la tumeur⁽¹³⁾. Il est recommandé chez tous les patients atteints de cancers afin de confirmer le diagnostic, d'identifier le type ainsi que le sous-type histologique. Il permet également de rechercher des marqueurs prédictifs de réponse (ou de non-réponse) à certains traitements (cf. page 31).

2. Examen cytologique

Dans le cas où la tumeur est non accessible (tumeur distale), un examen cytologique pourra être réalisé. Cet examen consiste en l'analyse de cellules spontanément desquamées ou prélevées dans un tissu par abrasion ou par aspiration à l'aiguille fine⁽¹⁰⁾. L'avantage de l'examen cytologique est qu'il est peu invasif : les méthodes utilisées pour obtenir des échantillons de cellules présentent des complications hémorragiques et infectieuses exceptionnelles. Elles sont simples, peu coûteuses et peuvent être mises en œuvre rapidement.

A Marseille (AP-HM), les prélèvements sont adressés au laboratoire de Biologie Cellulaire de l'hôpital de la Timone, spécialisé dans l'analyse de ce type de prélèvement. Dans le cadre de mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année de Pharmacie, j'ai pu suivre en détail l'activité de ce service et y participer. Le protocole détaillé dans la suite est donc spécifique à ce laboratoire.

Le service de Biologie Cellulaire reçoit différents types de liquides : liquide pleural, aspiration bronchique, liquide de brossage bronchique, LBA, cytoponction ganglionnaire...

a) Examen macroscopique

Pour tous les liquides reçus, nous réalisons tout d'abord un examen macroscopique. Un LBA normal est incolore et mousseux.

L'aspect des liquides pleuraux anormaux varie du citrin à l'hémorragique⁽¹⁵⁾ (figure 6). Le tableau 1 résume la relation entre l'aspect macroscopique des liquides pleuraux et la catégorie d'épanchement.

Aspect macroscopique des liquides pleuraux	Catégorie d'épanchement
Citrin transparent	Transsudat (taux de protides inférieur à 30g/L)
Jaune foncé transparent	Exsudat (taux de protides supérieur à 30g/L)
Jaune trouble ou jaune verdâtre	Epanchement purulent
Séro-hémorragique	Plus de 10000 hematies/mm ³
Hémorragique	Plus de 100000 hematies/mm ³
Laiteux	Chylotorax ou épanchement chyliforme

Tableau 1 : correspondance des aspects macroscopiques de liquides pleuraux aux catégories d'épanchement



Figure 6 : Aspects macroscopiques de liquides pleuraux ; liquide citrin, séro-hématique et chyleux (de gauche à droite)⁽³⁾

b) Examen microscopique

Après réception d'un échantillon, les techniciens réalisent immédiatement une numération à l'état frais au moyen d'un hématimètre de type Kova® slide (lame quadrillée) des cellules en suspension, afin de quantifier les éléments nucléés et les hématies dans l'échantillon.

Un étalement des cellules sur une lame de verre (frottis) ou des spots de cyto centrifugation sont ensuite réalisés, puis colorés au May-Grunwald-Giemsa (MGG) et/ou fixés dans un mélange acétone-méthanol avant coloration au Papanicolaou⁽¹⁰⁾ (figure 7). Les lames sont

rapidement examinées au microscope optique. Certaines lames non colorées peuvent être congelées en vue d'examens ultérieurs.

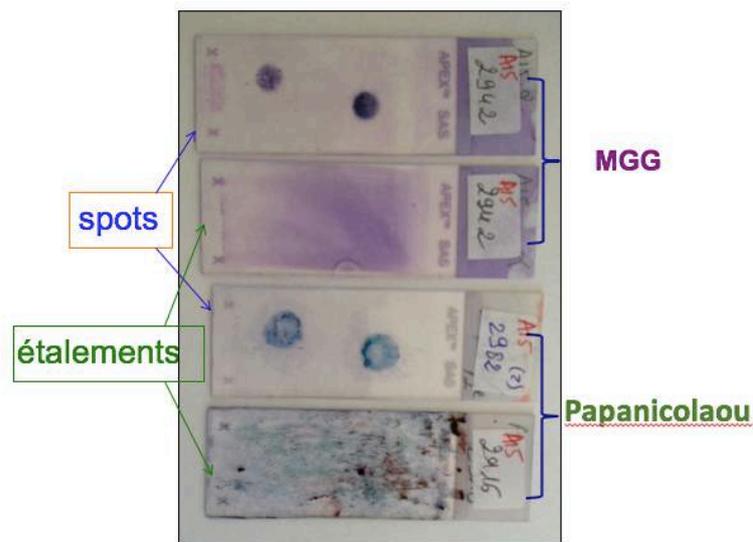


Figure 7 : Lames colorées au MGG ou au Papanicolaou (photographie provenant du service de Biologie cellulaire du Pr.Roll à l'hôpital de la Timone)

Ces deux colorations sont effectuées dans le but de différencier les types de cellules que l'on peut retrouver dans ces prélèvements. La coloration au MGG (figure 8) permet une analyse cytologique fine des cellules hématologiques, tandis que la coloration au Papanicolaou (figure 9) est plus adaptée pour l'analyse des cellules épithéliales.

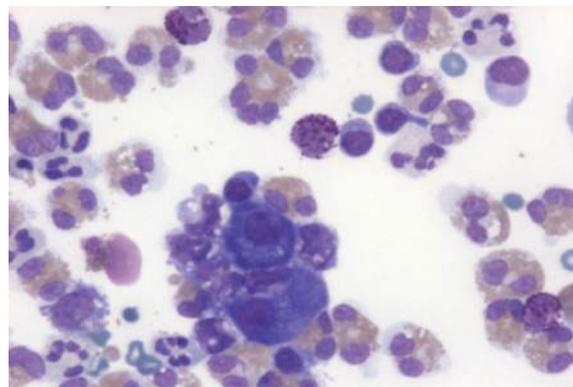


Figure 8 : Observation au microscope (objectifx20) d'une lame colorée au MGG (photographie provenant du service de Biologie cellulaire du Pr.Roll à l'hôpital de la Timone)

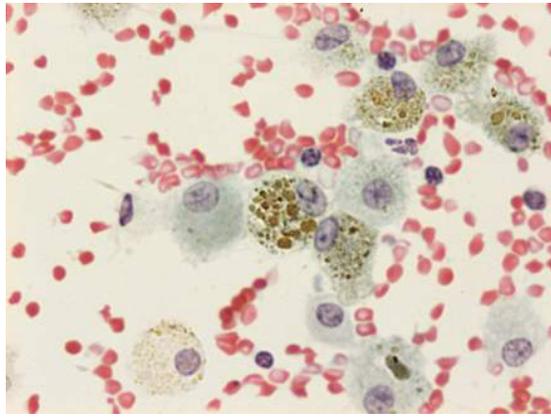


Figure 9 : Observation de macrophages au microscope (objx40) d'une lame colorée au Papanicolaou (photographie provenant du service de Biologie cellulaire du Pr.Roll à l'hôpital de la Timone)

En cas d'identification ou de suspicion de cellules malignes, on réalise un phénotypage par immunocytochimie (ICC). Cette technique enzymatique d'immunodétection indirecte, basée sur une réaction anticorps/antigène, permet de caractériser les cellules malignes. Le kit utilisé au laboratoire de Biologie Cellulaire est le sensitek HRP[®] utilisant la peroxydase comme enzyme.

Après décongélation, les spots de cyto centrifugation sur des lames non colorées sont fixés à la paraformaldéhyde 4%, permettant par ailleurs de perméabiliser les cellules, puis incubés dans une solution d'inhibition des peroxydases endogènes ayant pour rôle l'inhibition de l'activité des peroxydases endogènes dans les polynucléaires évitant un marquage non spécifique. Les sites de fixations non spécifiques sont saturés avec du sérum de cheval contenant des protéines inertes. L'anticorps primaire est ensuite déposé afin de rechercher l'antigène correspondant ; on le laisse incubé pendant une heure à température ambiante. Les biologistes disposent d'un panel d'anticorps qu'ils sélectionneront en fonction de l'analyse cytologique préalablement réalisée. Si l'antigène recherché est présent au niveau de la cellule (au niveau de la membrane plasmique, du cytoplasme ou du noyau), il y aura une fixation de l'anticorps sur l'antigène. Un anticorps secondaire couplé à une molécule de biotine est ensuite ajouté ; celui-ci se fixe sur la partie constante de l'anticorps primaire. Un 3^{ème} réactif est ensuite ajouté : l'avidine couplée à la peroxydase. Ce complexe reconnaît la biotine et s'y fixe. Le produit de la réaction enzymatique est révélé par un chromogène (DAB quanto[®]). La réaction enzymatique donne un signal marron. Chaque étape est suivie d'un à deux lavages au PBS et/ou à l'eau stérile pendant 5 minutes. Le protocole se termine par une contre-coloration des noyaux à l'hémalum de Mayer pendant six secondes, puis par un montage des lames à l'aquatex[®] (produit de montage aqueux pour la microscopie). Des contrôles négatifs (non-immuns) sont utilisés pour chaque patient (figure 10) afin de contrôler la spécificité du marquage.

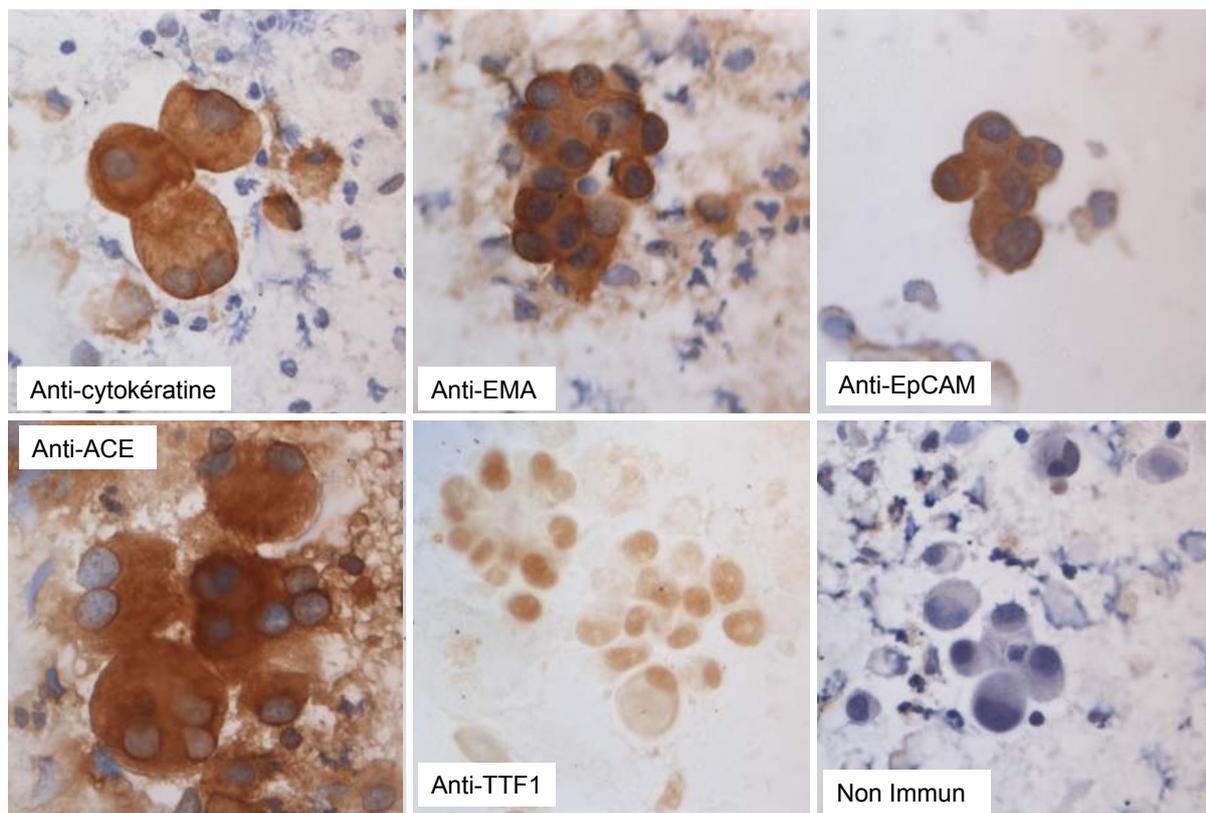


Figure 10 : Observation de résultats d'ICC (objx40) en fonction des anticorps utilisés (photographie provenant du service de Biologie cellulaire du Pr.Roll à l'hôpital de la Timone). On remarque que les cellules marquées positivement ont un cytoplasme (sauf pour TTF1 où le marquage est nucléaire) plus foncé que le témoin non immun.

3. Arbre décisionnel

Les aspects cytologiques/histologiques et le profil immunocytochimique permettent de classer les carcinomes bronchiques selon l'arbre décisionnel suivant (figure 11) :

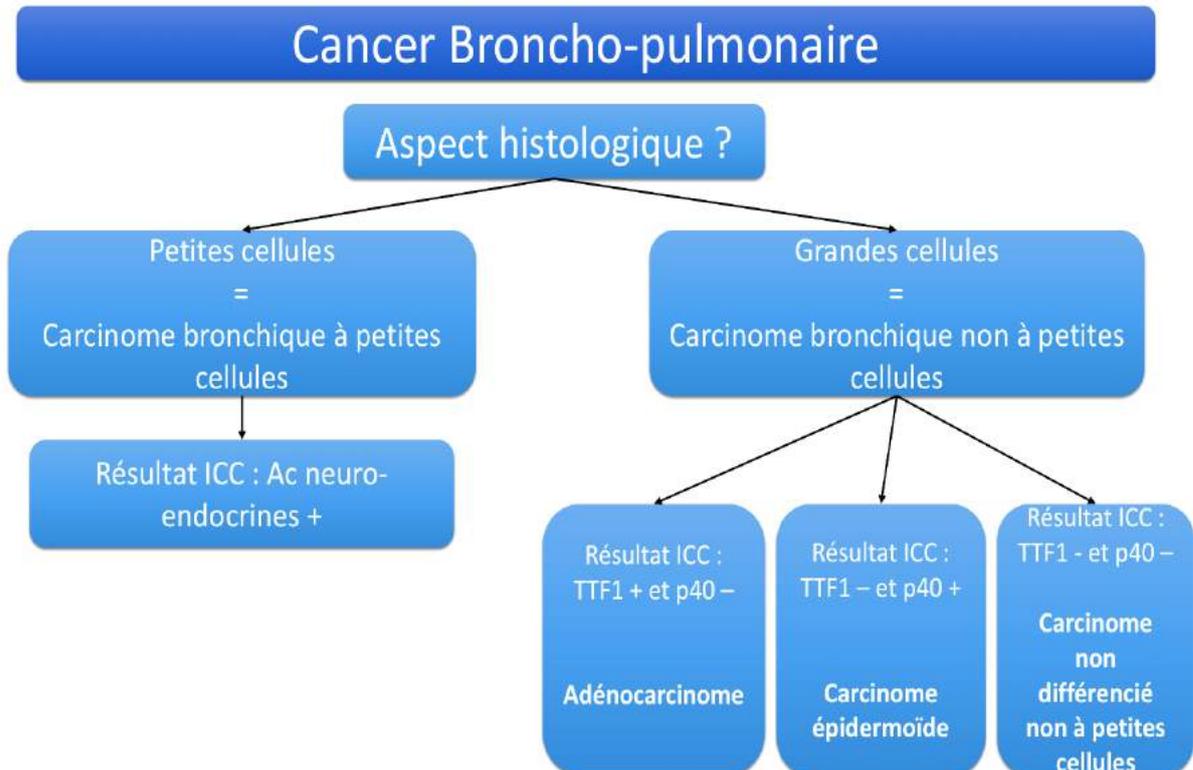


Figure 11 : Arbre décisionnel du diagnostic des carcinomes bronchiques

V. Évaluation du stade du cancer bronchique

L'évaluation du stade de la maladie et le choix du traitement le plus adapté reposent sur l'utilisation de toutes les données résultant de l'examen clinique et des examens d'imagerie.

Les médecins réalisent tout d'abord un bilan d'extension selon la classification TNM qui est une classification clinique. La tumeur est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus avoisinants (T0 à T4), son extension aux ganglions lymphatiques (N0 à N3) et son éventuelle dissémination au niveau d'autres organes sous forme de métastases (M0 à M1) comme cela est détaillé dans le tableau 2.

	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
T - Tumeur	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atelectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adéno pathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Tableau 2 : 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon⁽¹⁷⁾

1. Classification en fonction de la taille de la tumeur

La classification T1 correspond à une tumeur inférieure ou égale à 3cm sur bronche lobaire ou segmentaire. La classification T2 correspond à une tumeur de 3 à 5 cm ayant pour caractéristique d’envahir une bronche principale ou la plèvre viscérale ou d’être accompagnée d’une pneumopathie obstructive s’étendant à la région hilare. T1 et T2 sont sous-divisées en classe a à c en fonction de la taille réelle et précise de la tumeur.

La classification T3 correspond à une tumeur de 5 à 7 cm ou associée à un ou des nodules tumoraux distincts ou ayant atteint la paroi thoracique, le nerf phrénique, la plèvre pariétale ou du péricarde. La classification T4 est caractérisée par une tumeur de plus de 7 cm avec atteinte du médiastin, du cœur, des gros vaisseaux, de la trachée, de l’œsophage, des corps vertébraux, de la carène ou associée à un épanchement.

2. Classification en fonction de l’atteinte ganglionnaire

La classification N0 correspond à une absence d’adénopathie.

La classification N1 correspond à une adénopathie péri-bronchique ou hilare homolatérale.

La classification N2 est caractérisée par des métastases dans les ganglions médiastinaux ou sous-carénaires.

La classification N3 présente des métastases dans les ganglions controlatéraux médiastinaux, ganglions scalènes ou sus-claviculaires.

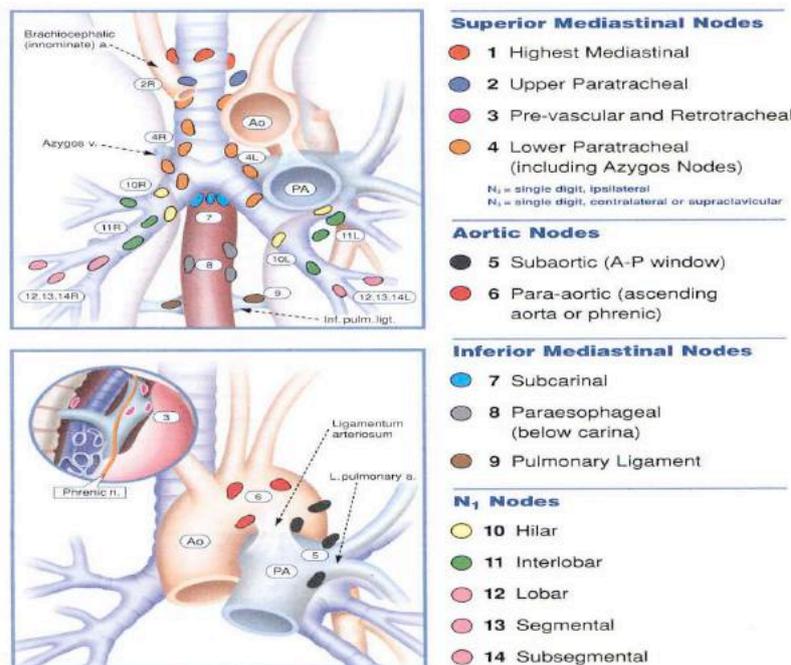


Figure 12 : “ The Mountain-Dresler modification of the lymph node” carte originalement proposée par “the American Thoracic Society”⁽¹⁸⁾

3. Classification en fonction de la présence de métastases

En l'absence de métastases, le cancer correspond à une classification M0. S'il y a une ou plusieurs métastases, cela correspond à une classification M1.

4. Classification en stades

La classification TNM permet de regrouper les CBNPC en trois grandes catégories. Les stades IA à IIB correspondent à un CBNPC de stade précoce, les stades IIIA à IIIC correspondent à un CBNPC localement avancé et le stade IV correspond à un stade métastatique.

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

Tableau 3 : Correspondance des stades en fonction de la 8^{ème} classification TNM ⁽¹⁷⁾

a) Stade I

- Stade IA : La tumeur se trouve dans le poumon et mesure 3 cm ou moins. On peut ainsi diviser le stade 1A en fonction de la taille précise :
 - Stade IA1 si la tumeur mesure 1 cm ou moins
 - Stade IA2 si la tumeur mesure plus de 1 cm mais pas plus de 2 cm
 - Stade IA3 si la tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 3 cm⁽¹⁹⁾.
- Stade IB : La tumeur mesure plus de 3 cm, mais pas plus de 4 cm. Elle peut aussi :
 - avoir envahi la trachée jusqu'à la carène
 - avoir envahi la plèvre viscérale
 - avoir causé l'affaissement d'un poumon ou bloqué une bronche et provoqué l'inflammation des tissus pulmonaires (pneumonite obstructive) d'une partie ou de la totalité du poumon⁽¹⁹⁾.

b) Stade II

- Stade IIA : La tumeur mesure plus de 4 cm mais pas plus de 5 cm ou elle a :
 - envahi la trachée jusqu'à la carène ;
 - envahi la membrane interne qui recouvre les poumons ;
 - causé l'affaissement d'un poumon ou bloqué une bronche et provoqué l'inflammation des tissus pulmonaires d'une partie ou de la totalité du poumon⁽¹⁹⁾.
- Stade IIB :
 - La tumeur mesure 5 cm ou moins et s'est propagée aux ganglions lymphatiques situés près des bronches ou elle mesure plus de 5 cm mais pas plus de 7 cm ou
 - la tumeur a envahi la plèvre, le nerf principal qui se rend jusqu'au diaphragme (nerf phrénique), ou la membrane externe recouvrant le cœur (feuillet pariétal du péricarde) ou
 - il y a au moins 2 tumeurs dans un même lobe du poumon⁽¹⁹⁾.

c) Stade III

- Stade IIIA :

- La tumeur mesure 7 cm ou moins et s'est propagée aux ganglions lymphatiques situés à côté de la trachée, du même côté du corps que la tumeur, ou aux ganglions lymphatiques près du hile.

- La tumeur mesure plus de 7 cm et s'est propagée dans les ganglions lymphatiques près des bronches

- Elle a envahi le diaphragme, le médiastin, le cœur, la trachée, l'œsophage, un os de la colonne vertébrale, ou la région hilare

- Il y a au moins une autre tumeur dans le même poumon⁽¹⁹⁾.

- Stade IIIB :

- La tumeur mesure au moins 7 cm et s'est propagée aux ganglions lymphatiques du côté opposé de la trachée ou du poumon ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent dans la partie inférieure du cou.

- Le stade IIIB correspond également à une tumeur mesurant plus de 7 cm ou lorsqu'il y a au moins 1 autre tumeur dans le même poumon.

- Le cancer s'est également propagé aux ganglions lymphatiques situés à côté de la trachée, du même côté du corps que la tumeur, ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent sous la région où la trachée se divise en bronche souche gauche et en bronche souche droite, ou bien à tous ces ganglions⁽¹⁹⁾.

- Stade IIIC :

- La tumeur mesure plus de 7 cm ou il y a plus de 1 tumeur dans un lobe différent du même poumon.

- Le cancer s'est également propagé aux ganglions lymphatiques situés du côté opposé de la trachée ou du poumon ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent dans la partie inférieure du cou⁽¹⁹⁾.

d) Stade IV

- Stade IVA :

- Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases locales ou à l'extérieur du thorax à distance). On parle aussi de cancer du poumon non à petites cellules métastatique.

- Le cancer s'est propagé à l'autre poumon, à la plèvre ou au péricarde. On peut également observer un épanchement dans la plèvre ou le péricarde⁽¹⁹⁾.

- Stade IVB : Le cancer s'est propagé et on observe au moins 2 tumeurs qui se développent à l'extérieur du thorax⁽¹⁹⁾.

La plupart des CBNPC de stade précoce ont une prise en charge relevant d'une chirurgie d'exérèse pour les cancers localisés et d'une radio-chimiothérapie pour les cancers localement avancés. Ceux qui sont trop avancés sont traités par un traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie).

Nous allons nous intéresser dans la suite, à la prise en charge des adénocarcinomes (type le plus courant de cancer du poumon non à petites cellules) à un stade avancé ou métastatique (IIIB à IV), non éligibles à la chirurgie et à la radiothérapie.

VI. Examens complémentaires à visée thérapeutique

La recherche du statut d'expression de PD-L1 (Programme Death Ligand 1) est recommandée dans tous les CBNPC de stade IIIA non résécables à IV, dès le diagnostic initial⁽²⁰⁾.

Dans le cas d'un adénocarcinome bronchique à un stade avancé ou métastatique, selon les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) en 2018, il est préconisé de rechercher systématiquement des altérations moléculaires de l'*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *cMET*, *HER2* au minimum et les translocations *ALK* et *ROS1* éventuellement associées à d'autres gènes en fonction du matériel disponible⁽¹⁰⁾.

Ces recherches sont réalisées dans le but d'établir l'éligibilité des patients à certains types de thérapies ciblées que nous détaillerons ultérieurement (partie C).

1. Recherche de l'expression de PD-L1

a) Définition de PD-L1

PD-1 (Programmed Cell Death-1) ou CD279 est un récepteur appartenant à la famille des B7-CD28. Il est exprimé à la surface des lymphocytes T (LT), des lymphocytes B, des lymphocytes NK, des cellules dendritiques et des monocytes. Concernant sa structure, il possède un domaine extracellulaire de la superfamille des immunoglobulines et un domaine cytoplasmique contenant deux motifs tyrosine : ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) et ITSM (Immunoreceptor Tyrosine-based Switch Motif) impliqués dans la transmission de signaux intracellulaires d'inhibition et d'adaptation⁽²¹⁾.

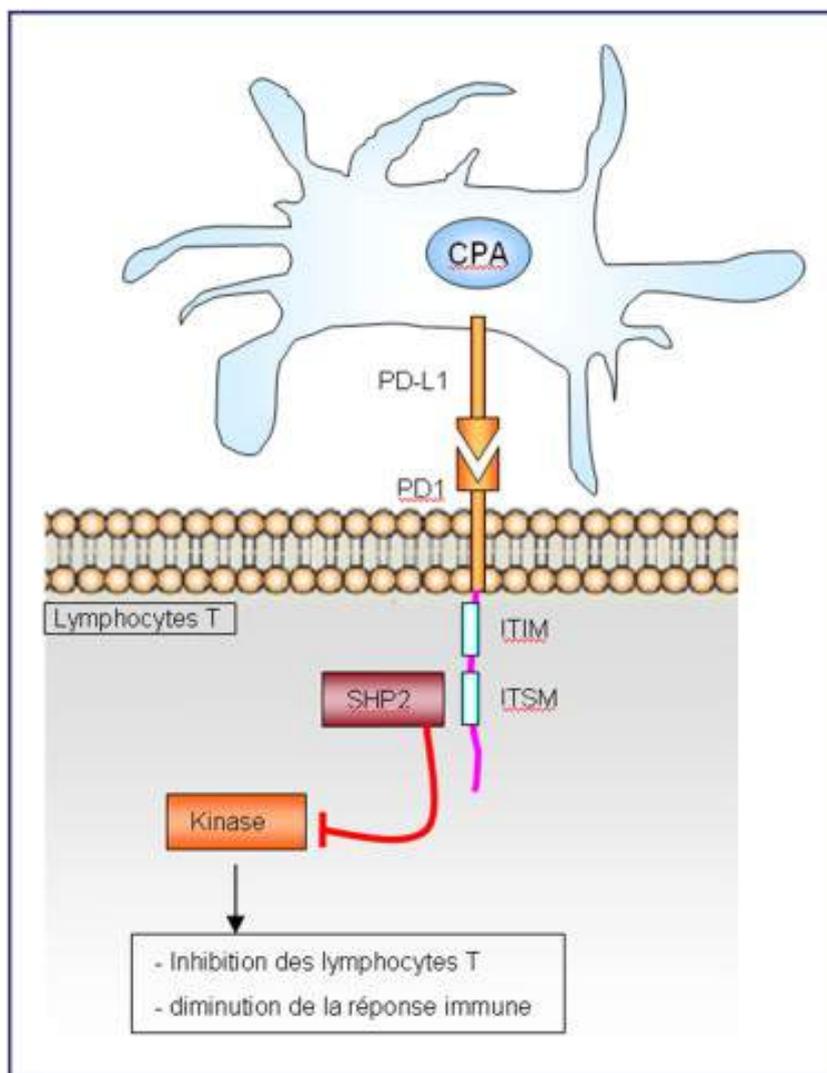


Figure 13 : Interaction entre une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et un LT à l'état physiologique ⁽²²⁾

PD-1 constitue un point de contrôle immunitaire. Il reconnaît deux ligands : PD-L1 (appelé aussi B7-H1 ou encore CD274) retrouvé sur de nombreuses cellules lorsqu'elles sont exposées à des cytokines inflammatoires ou sur les cellules tumorales, et PD-L2 (aussi appelé B7-DC ou CD273) peu exprimé au niveau tumoral, mais principalement sur les macrophages et les cellules dendritiques. Ces deux ligands membranaires appartiennent à la famille des protéines membranaires B7 et sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes et les cellules tumorales. PD1 est un régulateur négatif de l'activation des LT. Lorsque l'un des ligands se fixe sur PD-1, cela entraîne une inhibition des kinases impliquées dans leur activation. Ce mécanisme est donc à l'origine d'une tolérance immunitaire en bloquant les lymphocytes auto-réactifs pour éviter une destruction des cellules de l'hôte⁽²³⁾.

Cependant, PD-L1 peut être surexprimé à la surface de cellules tumorales dans de nombreux cancers, dont le CBNPC. L'interaction de PD1 et de PD-L1 sur les cellules malignes inhibe

l'activation des LT ; ils cessent donc de proliférer et de sécréter des cytokines, entraînant une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales.

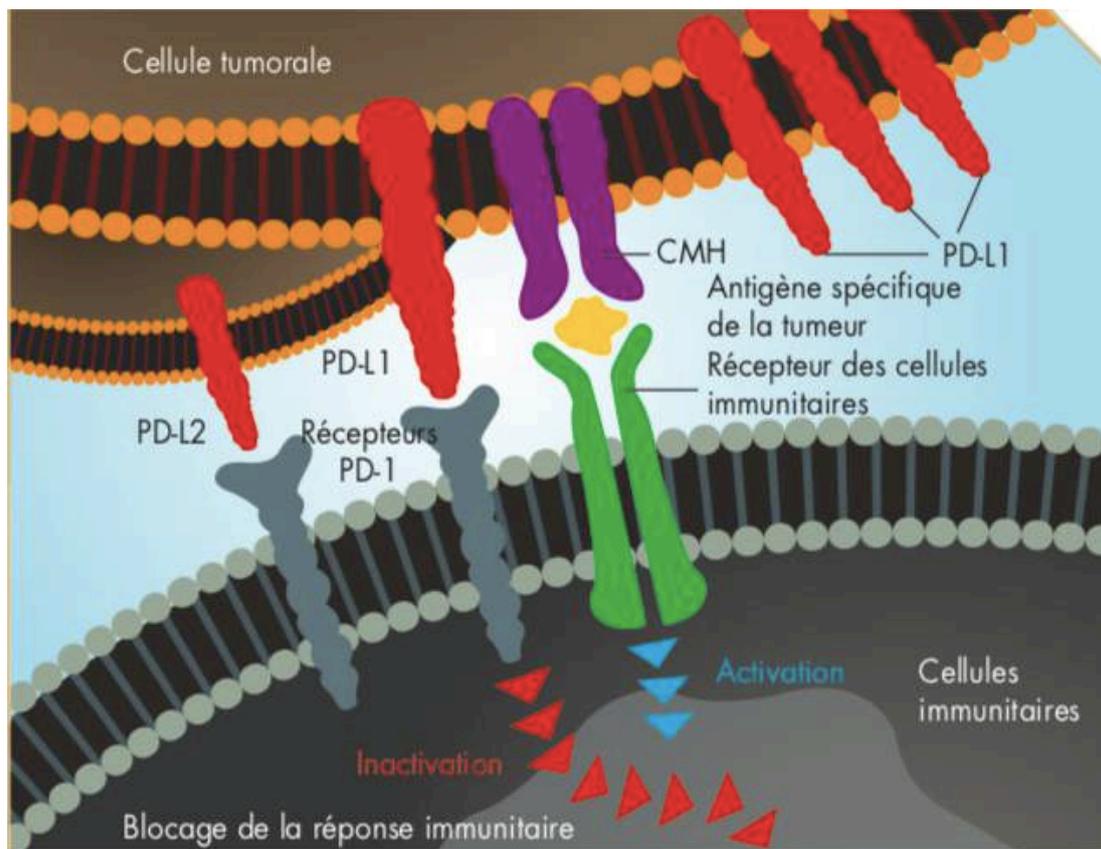


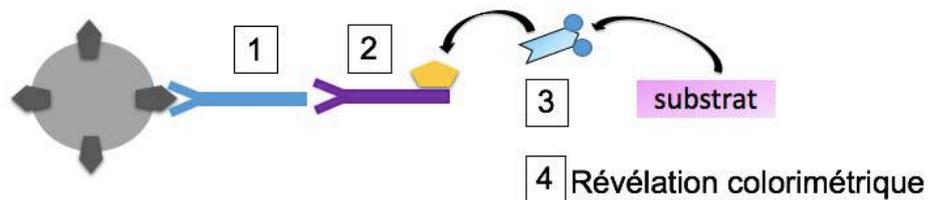
Figure 14 : Inactivation d'un LT grâce à la surexpression de PD-L1 à la surface des cellules malignes⁽²⁴⁾

L'expression de PD-L1 par des cellules malignes est le biomarqueur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1.

b) Recherche de l'expression de PD-L1

La recherche de l'expression de PD-L1 à la surface des cellules malignes est réalisée grâce à la technique d'ICC, décrite précédemment (cf. p.30-31). Au laboratoire de Biologie Cellulaire de l'Hôpital de La Timone (AP-HM), des anticorps primaires anti-PD-L1 ou leurs contrôles isotopiques sont déposés dans un premier temps sur les spots de centrifugation (étape 1 figure 15) et incubés pendant une heure à température ambiante. L'anticorps se fixera sur l'antigène recherché s'il est présent, par sa partie variable (Fragment Fab). Après rinçage, l'anticorps secondaire couplé à une molécule de biotine sur sa partie constante (Fragment Fc) est incubé

pendant 15 minutes (étape 2 figure 15). Après un 2^{ème} rinçage, de l'avidine couplée à la peroxydase est incubée pendant 20 minutes (étape 3 figure 15). L'avidine est une glycoprotéine tétramérique possédant 4 sites de haute affinité pour la biotine expliquant la formation d'un complexe avec cette dernière. Le chromogène est ensuite incubé pendant 5 minutes (étape 4 figure 15). La peroxydase catalyse la conversion du chromogène en composés colorés.



- 1 Fixation de l'anticorps primaire sur l'antigène
- 2 Fixation de l'anticorps secondaire couplé à la biotine, sur l'anticorps primaire
- 3 Formation du complexe avidine-biotine-peroxydase
- 4 Dégradation enzymatique du substrat

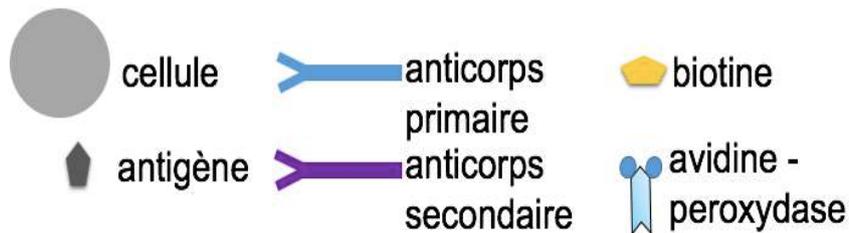


Figure 15 : Schéma descriptif d'une ICC⁽²⁵⁾

Les biologistes interprètent ensuite les résultats.

c) Classement des taux d'expression de PD-L1 en valeurs seuils

Selon le résultat de l'ICC, le taux d'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales est classé en valeurs seuils :

- PD-L1 < 1%
- 1% ≥ PD-L1 ≤ 50% (PD-L1 est exprimé à la surface de 1% ou de plus de 1% des cellules tumorales)

- PD-L1 > 50%

En fonction de ces résultats, une prise en charge adaptée sera établie. Elle sera détaillée dans la partie C.

2. Recherche de mutations des gènes *EGFR* ou *KRAS*

Les altérations génétiques les plus retrouvées dans le CBNPC concernent les gènes représentés dans la figure ci-dessous :

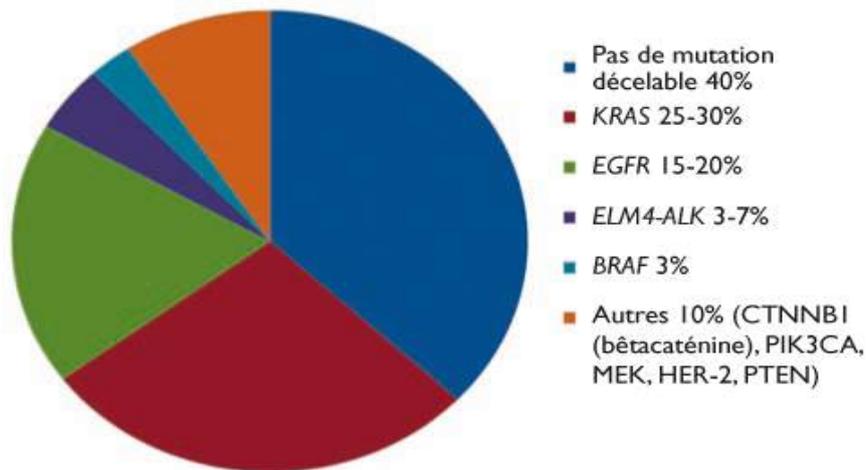


Figure 16 : Principales mutations retrouvées dans le CBNPC⁽²⁶⁾

On retrouve principalement des mutations de *KRAS* (25 à 30% des cas), des mutations d'*EGFR* (15 à 20%), ainsi qu'un réarrangement d'*EML4-ALK* (3 à 7%).

Ces mutations sont en général activatrices et mutuellement exclusives (un seul gène est muté).

a) Présentation générale des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les gènes *EGFR* et *KRAS* (mais aussi *ALK* et *ROS1* que nous détaillerons dans la partie suivante) codent des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). Les RTK sont physiologiquement présents dans notre organisme. Ils sont constitués d'un domaine extracellulaire glycosylé, d'un domaine transmembranaire et d'une extrémité cytoplasmique portant l'activité tyrosine kinase. Ces récepteurs sont inactifs à l'état de monomère. La plupart

agissent sous forme de dimères. Les ligands des RTK sont des facteurs de croissance ou l'insuline.

La fixation d'un ligand sur chaque domaine extracellulaire engendre une dimérisation du récepteur entraînant son autophosphorylation réciproque des deux domaines intracellulaires qui possèdent un motif tyrosine au niveau de leur extrémité. Cette phosphorylation permet ensuite une transduction de signaux en cascade régulant la fonction de protéines en aval.

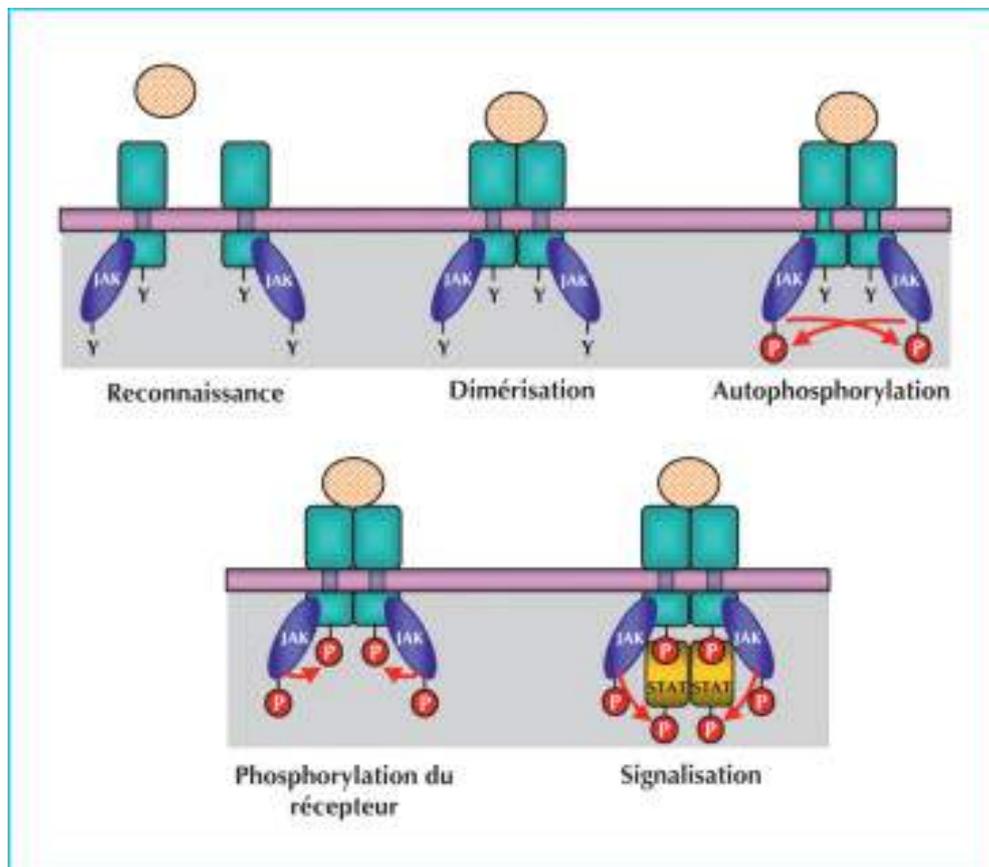


Figure 17 : Activation d'un RTK après fixation d'un ligand(27)

Afin d'expliquer plus précisément cette cascade de signalisation, nous pouvons prendre l'exemple de la voie de Ras/Raf/MEK/ERK. Les RTK activent la protéine G monomérique Ras, protéines membranaires qui transmettent des signaux extracellulaires aux unités fonctionnelles de la cellule⁽²⁸⁾. Elle peut être sous forme activée couplée au GTP, et sous forme non activée couplée au GDP. Ras est activée par la protéine Ras-GEF qui stimule l'échange du GDP avec le GTP. La protéine Ras-GEF est elle-même activée *via* une protéine intermédiaire phosphorylée par le récepteur après son activation.

Ras activée induit une cascade où plusieurs protéines kinases agissent les unes après les autres aboutissant à une régulation de la différenciation, de la prolifération et de la survie cellulaire.

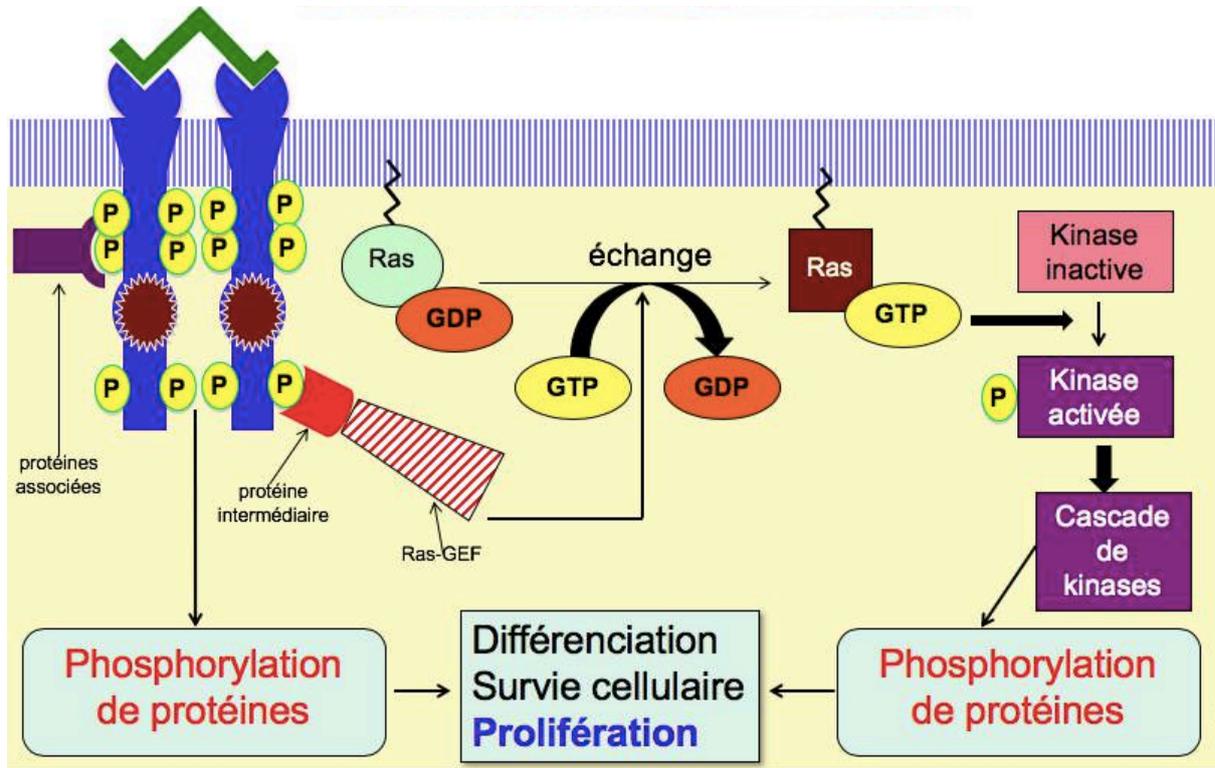


Figure 18 : Activation de la voie RAS/MAP kinases (d'après P. Cau et R. Seite, 2012, adapté par KASPI Elise)

Il existe d'autres voies de signalisation telles que celles des PI3K/AKT, la voie de JAK/STAT3 ainsi que Src/PLC γ .

b) Mutations d'EGFR

i. Présentation du récepteur

Le gène du récepteur de l'EGF est situé sur le bras court du chromosome 7 et comporte 28 exons. Il code l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ou récepteur au facteur de croissance épidermique), récepteur à activité tyrosine kinase, qui fait partie de la famille HER comprenant 3 autres récepteurs tyrosine kinase : ErbB1 (aussi appelé epidermal growth factor

receptor, EGFR, ou HER1), ErbB2 (également connu sous le nom de HER2/neu), ErbB3 (HER3), et ErbB4 (HER4)⁽²⁹⁾.

Concernant sa structure, l'EGFR est le modèle type des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase et présente trois domaines fonctionnels :

- Un domaine extracellulaire NH₂-terminal contenant le site de liaison aux ligands spécifiques
- Un domaine transmembranaire permettant au récepteur d'être inséré dans la membrane plasmique
- Un domaine intracellulaire COOH-terminal ayant une activité enzymatique tyrosine kinase. Il est constitué d'un petit lobe contenant le site de liaison à l'ATP, d'un grand lobe qui contient le site catalytique de l'enzyme et une extrémité riche en résidus tyrosines qui vont subir une phosphorylation⁽³⁰⁾.

La dimérisation de l'EGFR engendre l'activation de la fonction tyrosine kinase et permet l'autophosphorylation des résidus tyrosines à l'extrémité du domaine intracellulaire. Le récepteur activé va ensuite pouvoir s'associer à des protéines adaptatrices permettant la transduction du signal, comme cela a été détaillé précédemment. Cette cascade d'évènements intracellulaires aboutit à la croissance, à la prolifération et au contrôle de la mort cellulaire⁽³¹⁾.

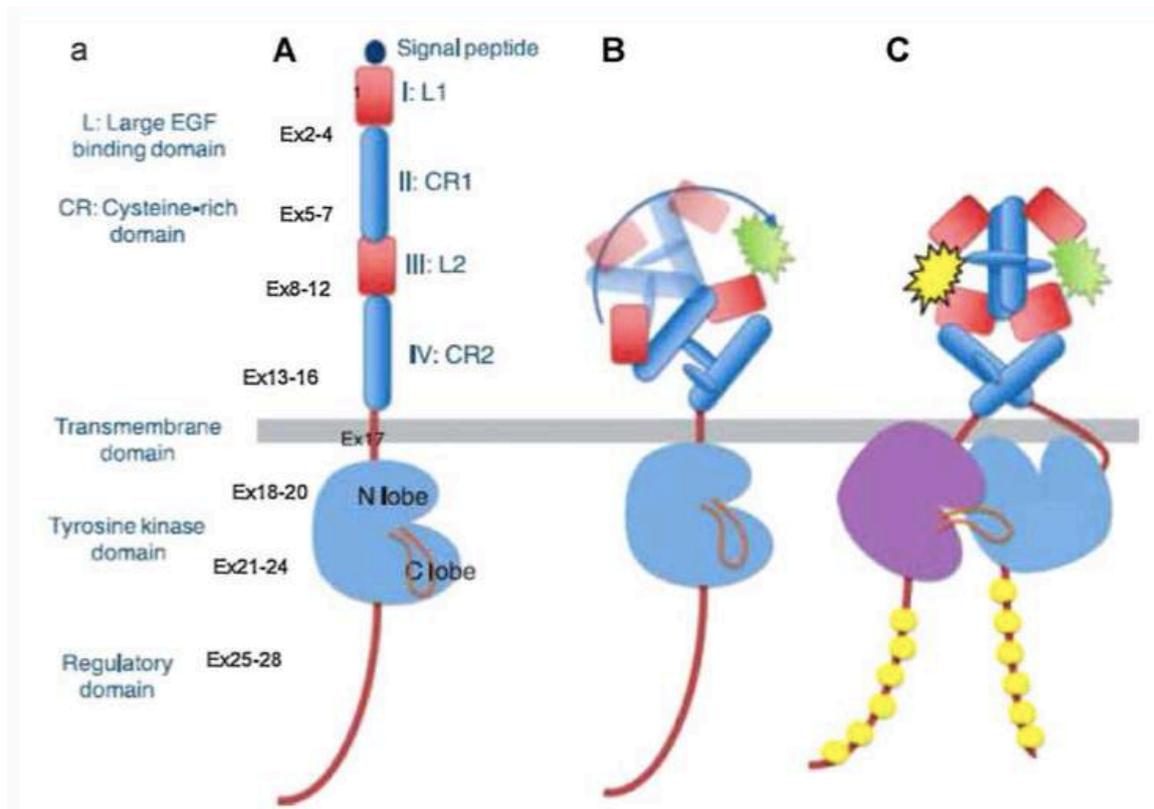


Figure 19: Schéma représentant la structure et l'activation d'EGFR⁽³⁰⁾

ii. Mutations du récepteur *EGFR*

Une modulation de l'activité de l'EGFR peut être due à l'apparition de mutations oncogéniques activatrices. Ces mutations sont présentes dans environ 10% des CBNPC. Elles sont plus fréquentes dans les adénocarcinomes (15-20%), en particulier chez les patients de sexe féminin, non-fumeurs et d'origine asiatique (environ 40-50%). Elles sont associées à un meilleur pronostic (survie globale de 37 mois)⁽³²⁾. Il s'agit le plus souvent de mutations des exons 18 à 21 avec, dans 90% des cas, des délétions de l'exon 19 (associées à 70-100% de réponses aux inhibiteurs de tyrosine kinase) ou des mutations ponctuelles dans l'exon 21 (associées à 20-70% de réponses aux inhibiteurs de tyrosine kinase)⁽²⁶⁾. L'EGFR est alors activé de manière constitutive en l'absence de ligand. Cela induit une activation des voies sous-jacentes aboutissant à un signal excessif et incontrôlé de survie et de prolifération cellulaire⁽³³⁾.

Les mutations *EGFR* sont, en règle générale, mutuellement exclusives de la présence d'altérations dans d'autres gènes oncogéniques comme *ALK*, *KRAS*, *ERBB2*, ou *BRAF*⁽³³⁾.

c) Mutations de *KRAS*

i. Présentation de la protéine

Les protéines Ras font partie de la famille des GTPases. Elles jouent un rôle important dans la transmission, vers le noyau, de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires et notamment de l'EGFR. Il en existe 4 isoformes codées par trois gènes différents : *KRAS* (Kirsten Ras), *HRAS* (Harvey RAS) et *NRAS* (Neuroblastoma Ras). Ces gènes codent une famille de protéines membranaires de 21 kDa. Les protéines Ras sont présentes sous deux formes : active couplée au GTP et inactive couplée au GDP. La protéine Ras activée régule la croissance cellulaire par la voie des MAP kinases (Mitogen-Activated Protein kinase). Normalement, quand Ras est activée, sa fonction GTPasique entraîne une désactivation, limitant alors son action sur la croissance cellulaire.

ii. Mutation de *KRAS*

Les mutations les plus retrouvées dans les tumeurs sont des mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13 entraînant la perte de cette activité GTPasique en perturbant la capacité des protéines à hydrolyser la GTP, et donc du rétrocontrôle négatif. Ras active alors Raf en permanence au lieu de ne l'activer qu'après fixation d'un ligand sur le récepteur membranaire de l'EGF. Il en résulte une stimulation de la voie MAP kinase par l'intermédiaire de la protéine kinase MEK et donc une prolifération cellulaire⁽³⁴⁾.

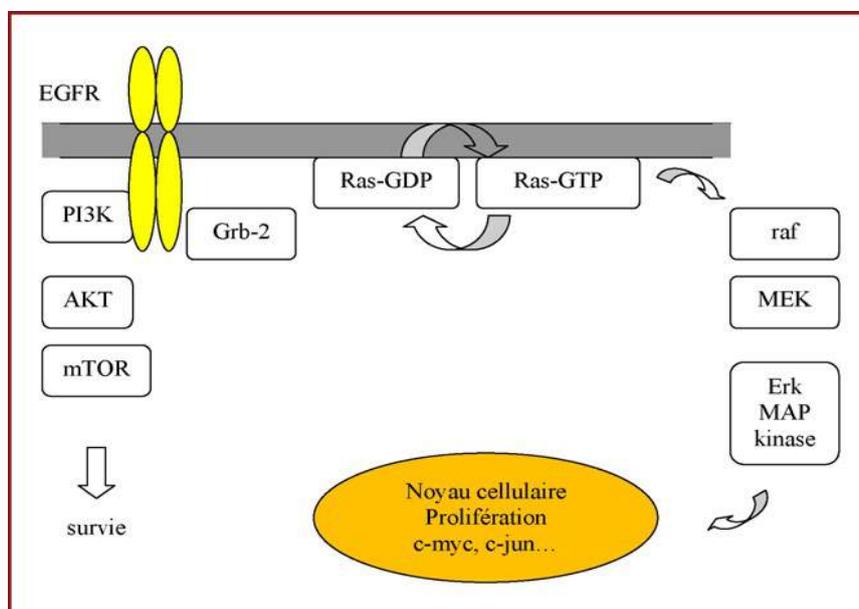


Figure 20 : Schéma représentant les voies de signalisation cellulaires impliquant Ras⁽³⁴⁾

Les mutations dans le CBNPC concernent principalement *KRAS* et sont retrouvées dans environ 20 % des cas. L'incidence des mutations augmente avec le tabagisme, mais elles sont retrouvées chez 15% de non-fumeurs porteurs d'adénocarcinome⁽³⁴⁾.

Les anomalies moléculaires impliquant *KRAS*, *EGFR* et le réarrangement d'*EML4-ALK* semblent être mutuellement exclusives⁽³⁵⁾.

d) Mutation de *BRAF*

i. Présentation de la protéine

Le gène *BRAF* qui est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q34) contient 18 exons et 17 introns. Il code pour une sérine/thréonine kinase située en aval de *KRAS* dans la voie des MAP kinases décrite précédemment⁽³⁶⁾ (paragraphe 2a de cette partie).

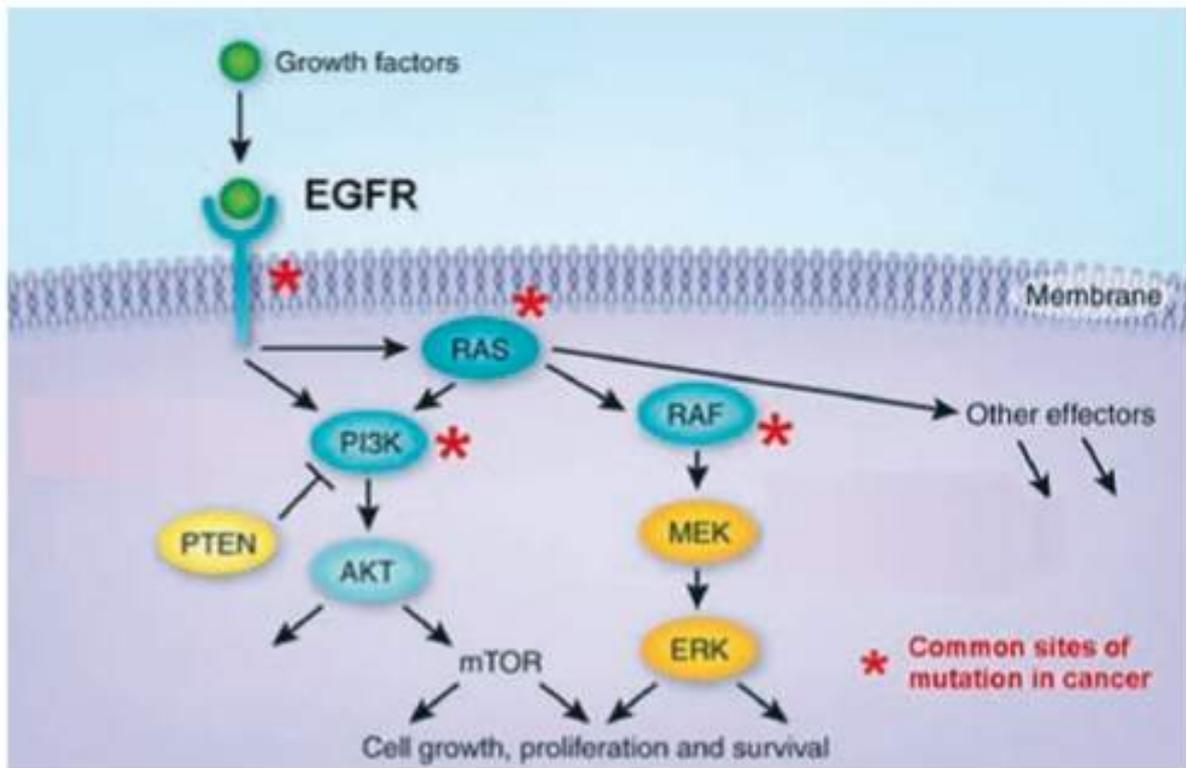


Figure 21 : Rôle de Raf dans la voie de signalisation Ras/Raf/MEK/ERK⁽³²⁾

ii. Mutations de *BRAF*

Dans environ la moitié des cas, on retrouve une mutation faux-sens sur le codon 600 du gène *BRAF* : il s'agit de la mutation *BRAF* V600E (Val600Glu) qui altère le domaine d'activation de la protéine et augmente son activité kinase. Elle est située dans l'exon 15 et correspond à la substitution d'une valine par l'acide glutamique. 39% des mutations de *BRAF* impliquent la mutation ponctuelle G469A située dans l'exon 11⁽³⁷⁾, 11% la mutation D594G dans l'exon 15⁽³⁸⁾. Ces mutations engendrent une prolifération anarchique.

Les mutations *BRAF* sont mutuellement exclusives avec d'autres mutations oncogéniques dans les CBNPC (mutations *EGFR*, *KRAS*, réarrangement *ALK* ou *ROSI*...). Elles représentent 3% des mutations retrouvées dans le CBNPC.

e) Recherche des mutations *EGFR*, *KRAS* et *BRAF*

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est actuellement la technique de référence pour la recherche de mutation d'*EGFR* ou de *KRAS* à partir de biopsies, de pièces d'exérèses chirurgicales ou de prélèvements cytologiques⁽³⁹⁾.

Le séquençage en lui-même consiste à déterminer la séquence nucléotidique dans un brin d'ADN.

i. Présentation du NGS

Le NGS est basé sur la génération et la lecture en parallèle de millions de fragments d'ADN (équivalent à plusieurs milliards de bases) en un temps réduit. Ces données sont ensuite traitées informatiquement afin de reconstituer la séquence du brin d'ADN cible, puis de l'analyser pour y déceler de possibles variations par rapport à la séquence de référence. En cancérologie, cela permet d'identifier, par exemple, des mutations dans certains gènes à l'origine d'un processus tumoral.

Aussi appelé séquençage à haut débit, le NGS est un terme commun utilisé pour décrire différentes technologies de séquençage moderne comme :

- Le séquençage avec des terminateurs réversibles (HiSeq2000, Illumina/Solexa, Inc., San Diego, CA, USA)
- Le pyroséquençage (454 Life Sciences, Roche Diagnostics, Bâle, Suisse)
- Le séquençage par ligation (SOLiD™, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)
- Le séquençage par des outils « simplifiés », connus aussi sous le nom de « séquenceurs de paillasses » (Ion Torrent PGM de Life Technologies)⁽⁴⁰⁾

Ces techniques ont été développées afin d'obtenir un haut débit de séquençage d'ADN et complètent les méthodes de séquençage direct de première génération préexistantes telles que la méthode de Sanger. Elles permettent de séquencer simultanément de très nombreuses régions du génome de façon économique et rapide.

Chaque technologie présente des caractéristiques particulières en termes de méthode et de durée de séquençage, de capacité de séquençage et de coût⁽³⁹⁾. Le choix de la technologie est donc en fonction de ce que l'on souhaite rechercher. Cependant, elles fonctionnent selon le même principe.

ii. Principe du NGS

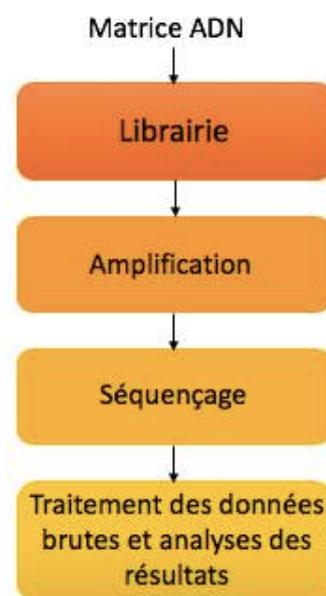


Figure 22 : Principe du NGS

La première étape est la préparation des bibliothèques. Cela consiste en la production de millions de fragments d'ADN qui sont des copies des régions du génome du patient à analyser en particulier. Cette collection de fragments amplifiés permet donc de cibler des régions spécifiques du génome en fonction des mutations recherchées.

Il existe plusieurs stratégies de fabrication de la bibliothèque :

- La première est l'enrichissement par capture. Elle repose sur le principe d'hybridation. Après fragmentation, les fragments d'ADN sont sélectionnés en s'hybridant à des séquences complémentaires disposées sur une plaque ou en milieu liquide. Les fragments d'ADN non hybridés sont ensuite éliminés.
- La deuxième est l'enrichissement par amplicon. Elle repose sur le principe de la PCR (Polymerase Chain Reaction).

La deuxième étape est l'amplification. Elle peut se faire soit sur support solide (flow cell) : une molécule d'ADN est fixée sur le support en verre et va être ensuite reproduite en des milliers de copies ; ou dans une émulsion : on réalise une amplification clonale du fragment d'ADN qui se fixe sur une bille dans un microréacteur PCR.

La troisième étape est le séquençage en lui-même, dont la technique varie en fonction de la plateforme utilisée.

La quatrième étape consiste en une analyse bioinformatique des données obtenues par séquençage. Les données brutes subissent plusieurs traitements au cours desquels elles sont filtrées afin que les données de mauvaises qualités soient enlevées, puis alignées afin de devenir exploitables avant d'être visualisées⁽⁴¹⁾.

f) Application au CBNPC

Le NGS permet de déceler la présence de mutations somatiques particulières dans les cellules cancéreuses du patient telles que des mutations du gène *EGFR* (Délétion exon 19, Insertion exon 20, Exon 20 Thr790Met, Exon21 Leu858Arg etc.) ou encore des mutations de

KRAS au niveau du codon 12 ou 13 notamment. Il permet également de rechercher simultanément les anomalies des gènes *HER2*, *MEK*, *ROS-1*, et *ALK*⁽⁴⁰⁾.

Ces données permettront par la suite d'ajuster la prise en charge thérapeutique et d'envisager des traitements ciblés détaillés dans la partie C.

3. Recherche des réarrangements *ALK* et *ROS1*

a) *ALK*

Le gène codant pour le récepteur ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est localisé sur le bras court du chromosome 2 (2p23). Ce récepteur est exprimé préférentiellement dans le système nerveux central et périphérique. Comme nous l'avons vu précédemment, la protéine ALK fait partie de la famille des RTK. En présence de son ligand, le récepteur transmet un signal de prolifération et de différenciation cellulaire.

On retrouve un réarrangement de ce gène dans 5% des CBNPC : il s'agit majoritairement de la translocation *EML4* (Echinoderm Microtubules associated protein Like 4)-*ALK*. Elle consiste en une inversion et une fusion au niveau du bras court du chromosome 2 entre la région codant pour le domaine intracellulaire du RTK ALK (exon 20) et différentes régions N-terminales tronquées de *EML4*.

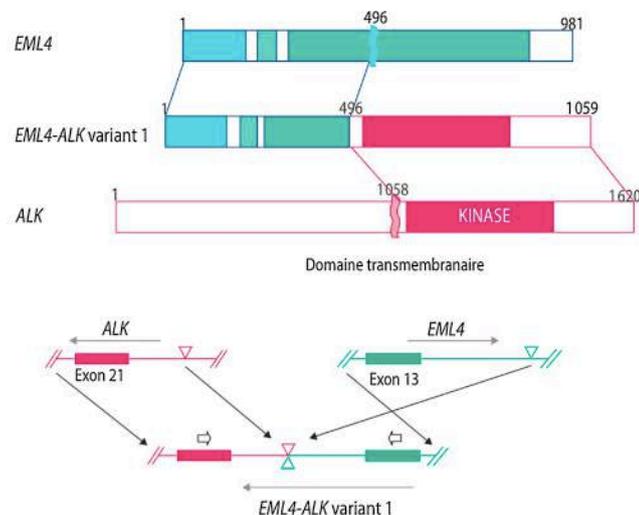


Figure 23 : Translocation *EML4-ALK* : inversion de la partie aminoterminale d'*EML4* et fusion avec la partie du gène *ALK* codant pour le domaine tyrosine kinase. D'après Lantuéjoul et al. ⁽⁴²⁾

Il existe différents variants de fusion *EML4-ALK*. Ces variants impliquent en majorité l'exon 20 du gène *ALK* et la partie d'*EML4* codant pour le domaine « coiled-coil dimerization » située en N-terminal nécessaire à l'activation d'*ALK*⁽⁴³⁾. Le point de cassure au sein du gène *EML4* peut se produire au niveau de différents exons : cela va définir le variant de fusion. Il en existe une vingtaine détaillée dans la figure suivante (figure 24) :

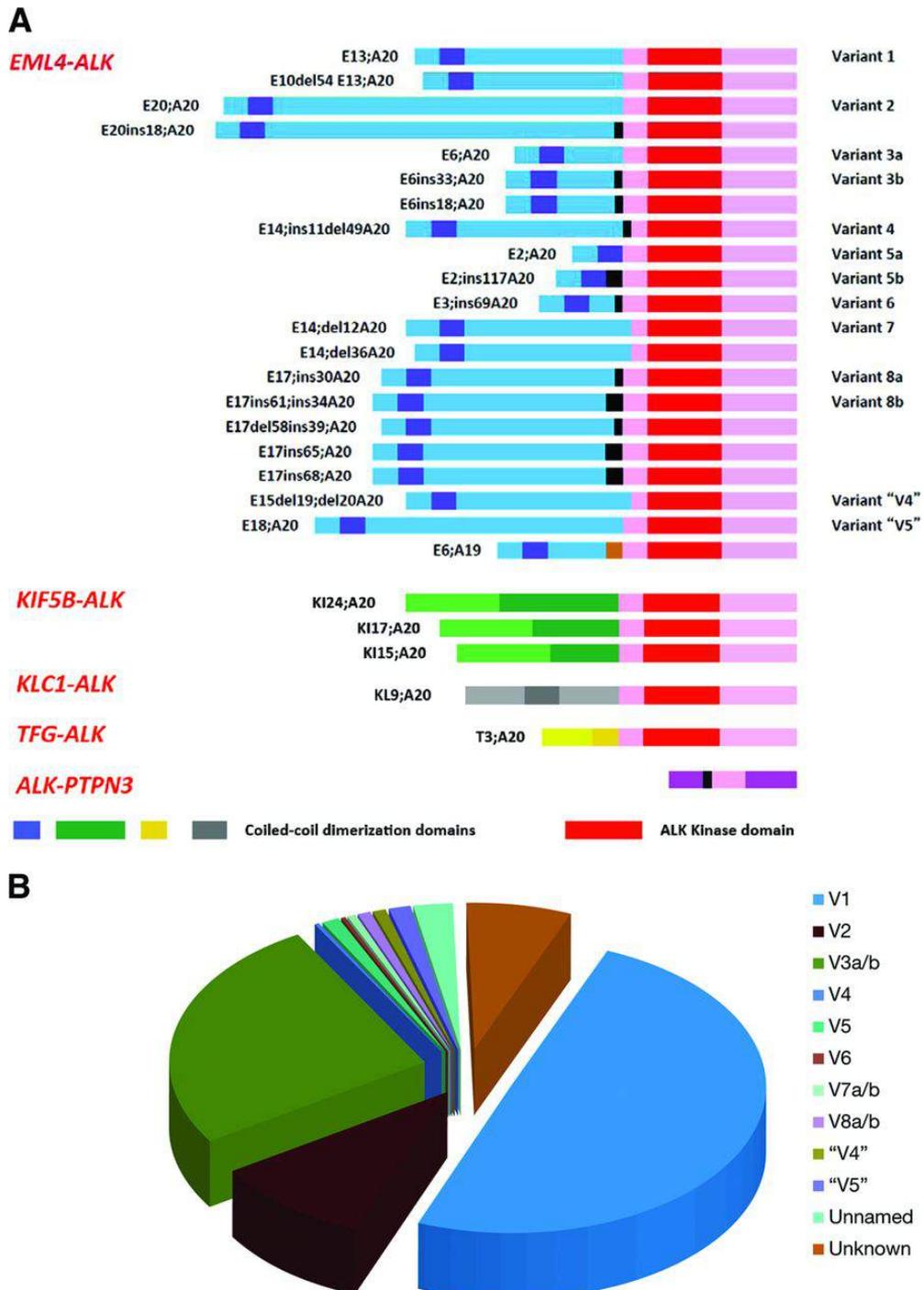


Figure 24 : Représentation des variants de fusion *EML4-ALK* avec leur fréquences respectives ainsi que d'autres gènes partenaires de fusion⁽⁴⁴⁾

Les variants les plus fréquents sont E13;A20 et E6a/b;A20 retrouvés respectivement dans 33 et 29% des cas de translocations *EML4-ALK*⁽⁴³⁾.

Tous aboutissent à l'expression d'une protéine chimérique, composée en N-terminal par une partie de la protéine EML4 et en C-terminal du domaine intracellulaire de la kinase ALK.

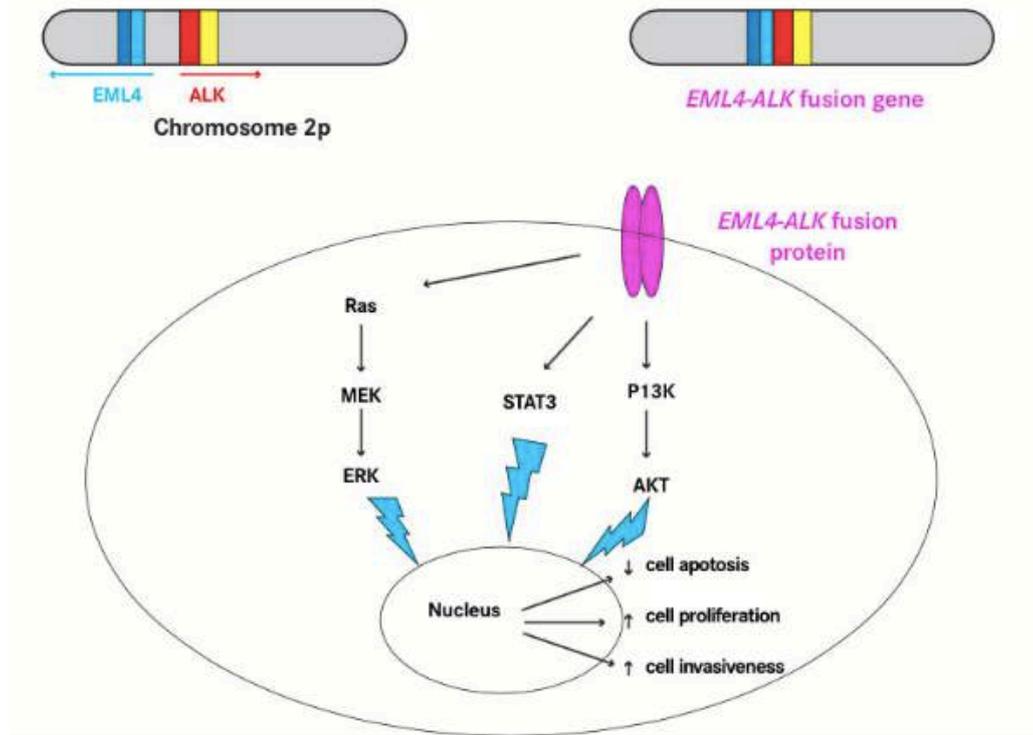


Figure 25 : Représentation de la protéine EML4-ALK responsable de la modification de la fonction du RTK ALK⁽⁴⁵⁾

Cette protéine chimérique présente une activation constitutive de la kinase ALK activant en permanence, en l'absence de ligand, les voies de signalisation sous-jacentes impliquées dans la prolifération, la migration et la survie cellulaire.

Parmi les 5% de personnes atteintes de CBNPC et présentant ce réarrangement, il s'agit en particulier de malades non- ou anciens fumeurs, le plus souvent des hommes jeunes, sans prédominance asiatique.

Il existe d'autres gènes partenaires de fusions d'*ALK* tels que *KLC1* (kinesin light chain 1), *TFG* (TRK-fused gene), *KIF5B* (kinesin family member 5B) ou encore *PTPN3* (protein tyrosine phosphate non-receptor type 3), mais on les retrouve beaucoup moins fréquemment que

l'association *EML4-ALK* (cf. figure 24). Ils entraînent la même activation constitutive de la kinase ALK⁽⁴⁴⁾.

Le réarrangement *EML4-ALK* semble exclusif des mutations de l'*EGFR* et de *KRAS*, ainsi que des réarrangements de *ROS1*⁽⁴⁶⁾.

b) *ROS1*

Comme ALK, ROS1 est un récepteur tyrosine kinase appartenant à la superfamille des récepteurs à l'insuline et possède donc une structure similaire à tous les autres récepteurs de cette famille. Il présente une homologie de séquence avec *ALK* de 77% au niveau de la poche à ATP, et de 49% au niveau du domaine kinase. Le gène codant pour *ROS1* est situé sur le bras long du chromosome 6 (6q22). A ce jour, le rôle de la protéine ROS1 sauvage n'est pas connu et son ligand n'a pas été identifié. Les études ont seulement permis de montrer que les souris mâles ayant perdu l'expression de la protéine ROS1 sont viables mais sont stériles en raison d'anomalies de l'épididyme⁽⁴⁷⁾.

Les réarrangements de *ROS1* ont d'abord été décrits dans certaines tumeurs leptoméningées et dans des glioblastomes, avant que l'on découvre leur implication dans des CBNPC⁽⁴⁸⁾. Un réarrangement de *ROS1* est observé dans 1-3% des CBNPC⁽¹⁶⁾. Il consiste en la fusion d'une portion du gène codant le domaine tyrosine kinase de ROS1 (en C-terminal de la protéine de fusion) avec d'autres gènes partenaires, comme cela est décrit dans la figure suivante (figure 26) :

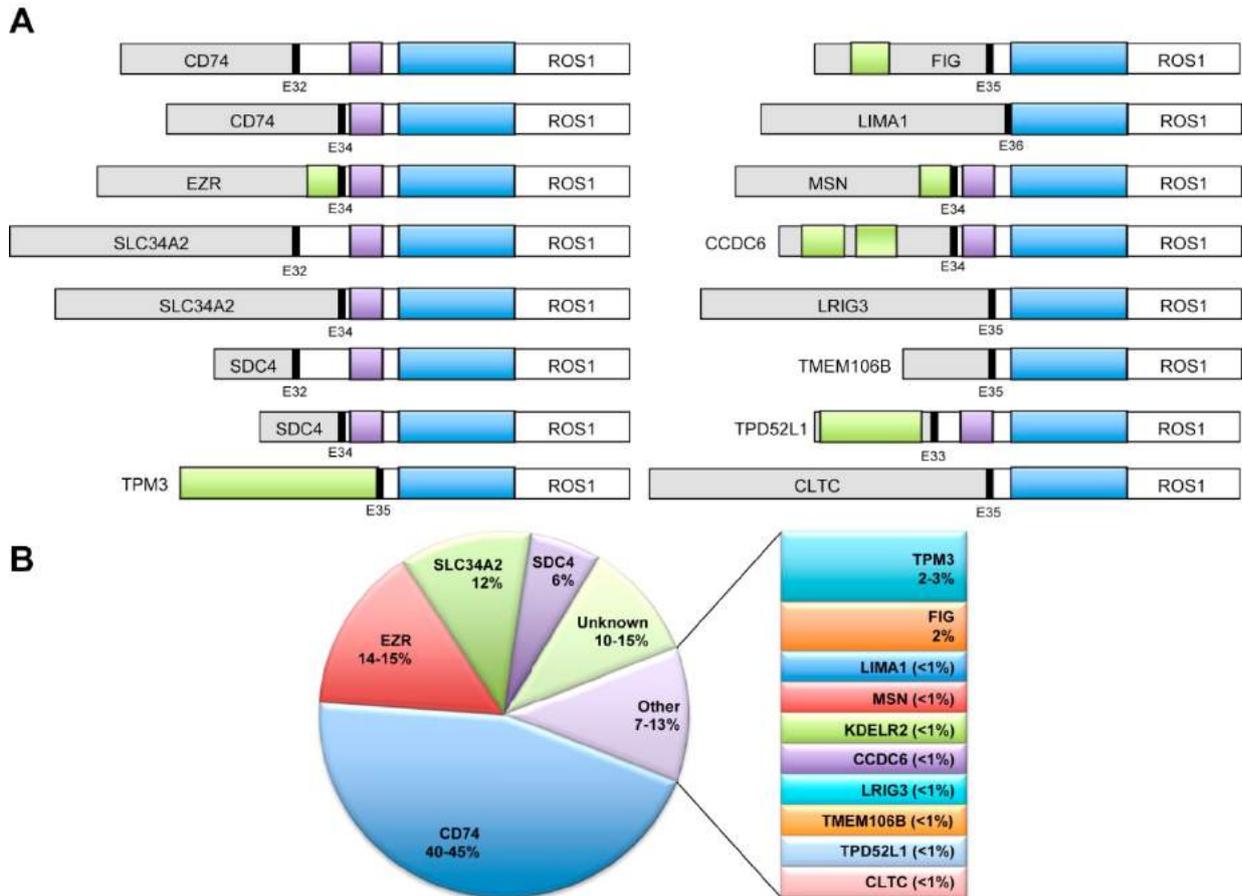


Figure 26 : Représentation schématique des réarrangements de *ROS1* ainsi que leurs fréquences respectives⁽⁴⁹⁾

Le point de cassure au sein du gène *ROS1* se situe au niveau des exons 32, 34 ou 35. De nombreux partenaires ont été décrits à l'origine de différents réarrangements tels que CD74 (le plus fréquent), EZR (Ezrin), TPM3 (TropoMyosin 3), CCD6 (coiled-coil domain-containing protein 6), CLTC (clathrin heavy chain gene), TMEM106B (transmembrane protein 106B gene) etc (49).

Comme pour *ALK*, ce réarrangement est surtout retrouvé chez des patients jeunes, non- ou peu fumeurs, de toutes origines ethniques.

La protéine *ROS1* réarrangée est activée de façon constitutive en l'absence de ligand entraînant une activation permanente des voies de signalisation sous-jacentes (figure 27), telles que STAT3, Pi3K/AKT, et RAS/RAF/MAPK. Ces voies sont impliquées dans la prolifération, la migration et la survie cellulaire.

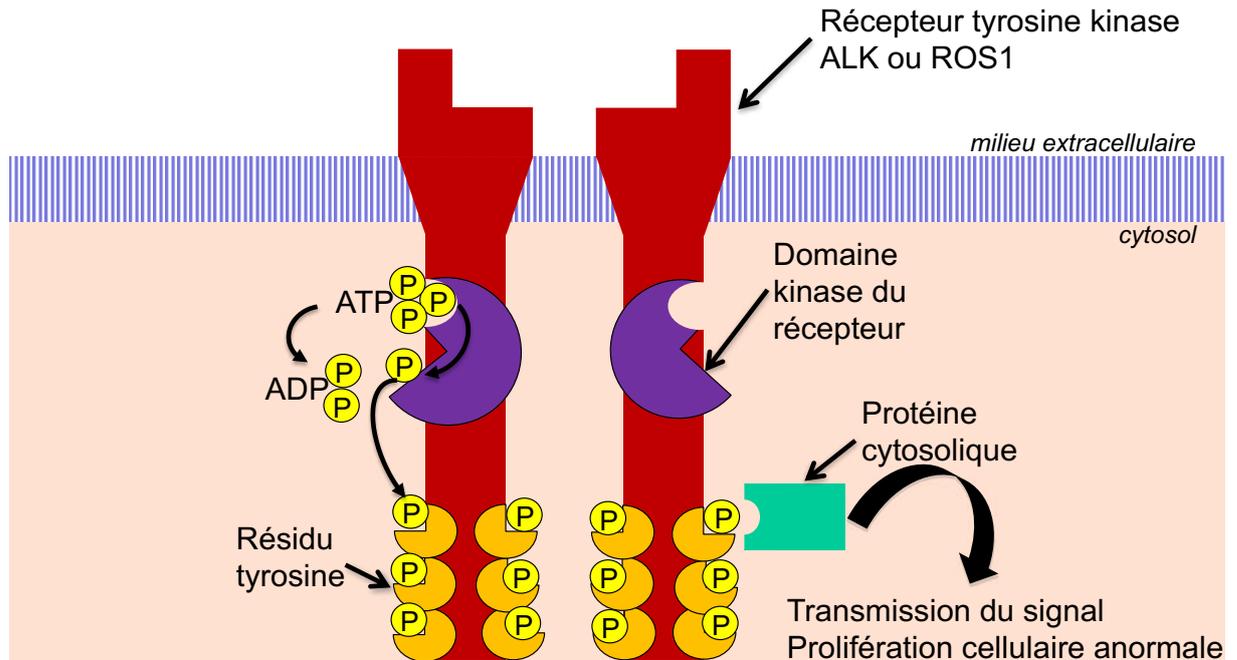


Figure 27 : Anomalie des voies de signalisation impliquant les RTK dans une cellule maligne⁽²⁵⁾

Les réarrangements de *ROS1* sont, sauf exception rare, exclusifs des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CBNPC (réarrangement d'*ALK*, mutation de *KRAS*, mutation d'*EGFR*, etc).

c) Recherche de translocations des gènes *ALK* et *ROS1*

La recherche de réarrangements des gènes *ALK* et/ou *ROS1* se déroule selon l'arbre décisionnel (figure 28) suivant :

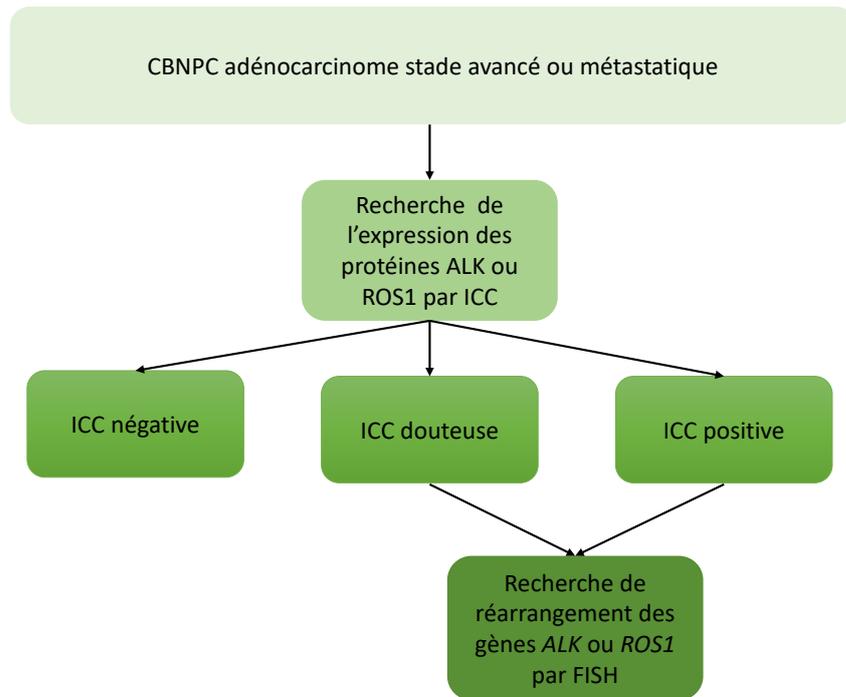


Figure 28 : Arbre décisionnel pour la recherche de réarrangements de ALK et ROS1

i. ICC

La recherche de l'expression d'ALK et/ou ROS1 à la surface des cellules malignes est réalisée, comme pour PD-L1, grâce à la technique d'ICC pour tout CBNPC non-épidermoïde localement avancé ou métastatique. Cette technique de 'screening' est réalisée en première intention. Elle est effectuée selon le même protocole détaillé précédemment (paragraphe BVII1b). La seule différence réside dans l'utilisation d'un anticorps primaire anti-ALK ou anti-ROS1. La lecture au microscope permet d'observer, dans le cas d'un résultat positif, une coloration marron de la membrane plasmique des cellules malignes grâce à la réaction de l'enzyme peroxydase.

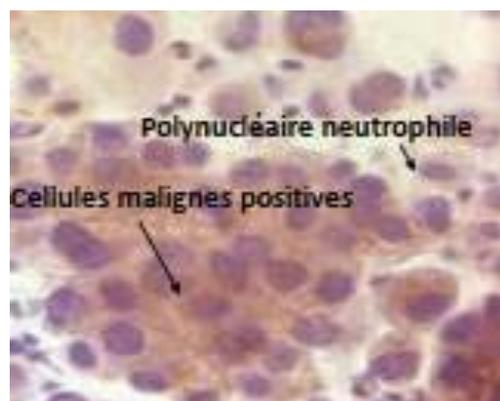


Figure 29 : Anticorps anti-ALK surexpression de ALK témoin du réarrangement (obj x40)

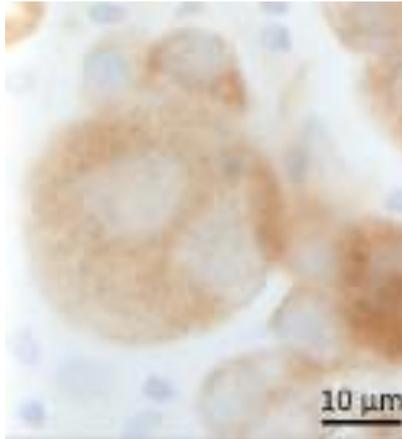


Figure 30 : Anticorps anti-ROS1 surexpression de ROS témoin du réarrangement dans les cellules métastatiques d'un adénocarcinome bronchique⁽¹⁶⁾

ii. FISH

En cas de résultats douteux ou positifs, une FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) est réalisée. Cette technique permet de mettre directement en évidence des anomalies de structure chromosomique comme les translocations, les amplifications ou les délétions de segments de chromosomes. La méthode est basée sur l'hybridation de sondes spécifiques d'ADN complémentaires à leur cible à l'intérieur de la cellule. Elle repose sur les propriétés de dénaturation et de renaturation de l'ADN (dans certaines conditions spécifiques, les deux brins d'ADN peuvent se séparer puis se réassocier) et sur le principe d'appariement spécifique des nucléotides complémentaires.

- Matériel nécessaire

La FISH nécessite l'utilisation de sondes d'ADN : il s'agit de fragment d'ADN complémentaires à une séquence d'ADN cible sur lesquelles on a inséré par voie chimique un nucléotide couplé à un marqueur fluorescent. Ces sondes sont marquées afin que l'on puisse interpréter les résultats au microscope à fluorescence.

Les sondes d'ADN peuvent être de trois types : sonde de séparation (break-apart), sonde de fusion, sonde combinant les 2 approches (TriCheck™). Les sondes de séparation sont des sondes marquées de deux couleurs différentes qui encadrent la région de cassure des gènes d'intérêt en s'hybridant de part et d'autre. Lors de translocation chromosomique du gène d'intérêt, elles se séparent. Les sondes de fusion sont également des sondes marquées de deux

couleurs différentes s'hybridant à leur locus respectif sur deux chromosomes différents. Lors de la translocation chromosomique, elles fusionnent. Ces sondes permettent d'identifier le partenaire de fusion⁽⁴²⁾.

- Principe de la FISH

Dans un premier temps, l'ADN est dénaturé par chauffage, permettant la séparation des deux brins. La sonde est ensuite ajoutée et vient s'hybrider de manière complémentaire à l'ADN. Le signal émis par la sonde est lu au microscope à fluorescence.

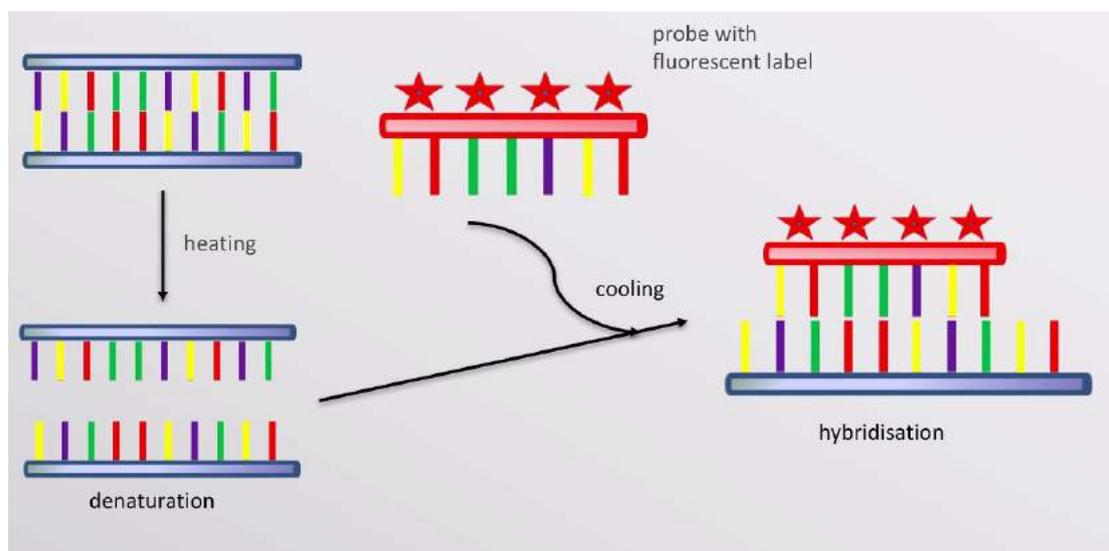


Figure 31 : Principe de la FISH⁽⁴²⁾

La FISH nécessite la préparation de lames à partir de biopsies ou d'échantillons cytologiques. Dans le cadre de mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année de Pharmacie, dans le service de Biologie Cellulaire de l'Hôpital de La Timone à Marseille (APHM), j'ai pu observer comment se préparaient les lames et comment se déroulait la recherche de réarrangement d'*ALK* et/ou *ROS1* par FISH.

- Protocole de préparation des lames et réalisation de la technique de FISH

Les lames contenant des spots de centrifugation sont décongelées la veille de la manipulation. Le lendemain matin, elles sont incubées pendant 10 minutes dans un mélange HCL 0,01 N/pepsine (0,5%) à 37°C au bain marie puis rincées au PBS. Les lames sont ensuite incubées dans une solution de formaldéhyde à 1% pendant 10 minutes avant d'être déshydratées

après rinçage au PBS dans trois bains d'éthanol successifs de plus en plus concentrés puis d'être séchées. Le système ThermoBrite® permet ensuite un traitement des lames pour les procédures de dénaturation et d'hybridation. Pour la sonde *ALK* (la référence utilisée au laboratoire était la Vysis LSI ALK Dual Color Break Apart, rearrangement Probe, Abbott Molecular, Des Plaines, Illinois⁽¹⁶⁾) la dénaturation se fait pendant 4 minutes à 75°C, pour la sonde *ROS1* (zytolight SPEC ROS1 Dual Color Break Apart Probe [PL101], ZytoVision, Bremerhaven, Allemagne) c'est à la même température mais pendant 10 minutes. Les lames sont par la suite lavées dans des bains tamponnés à plusieurs reprises afin de retirer les sondes non ou mal hybridées. Un marquage nucléaire au DAPI (intercalant de l'ADN permettant de visualiser le noyau) est ensuite réalisé⁽¹⁶⁾. Les prélèvements sont lus au microscope à fluorescence. Les sondes utilisées sont des sondes de séparation.

Dans le cas de la recherche de réarrangement d'*ALK*, les sondes de deux couleurs différentes (verte et rouge) vont s'hybrider de part et d'autre du point de cassure situé dans l'exon 20 du domaine kinase d'*ALK* dans la région 2p23. Une sonde marquée par un fluorochrome vert est située du côté centromérique d'*ALK* (extrémité 5') et une sonde marquée par un fluorochrome rouge est située du côté télomérique d'*ALK* (extrémité 3'). En l'absence de réarrangement, les sondes apparaissent côte à côte donnant un seul signal jaune-orangé ou des signaux rouge-vert accolés. En cas de réarrangement, le signal vert et le signal rouge sont bien distincts car ils sont séparés par une distance au minimum égale au diamètre d'un signal.

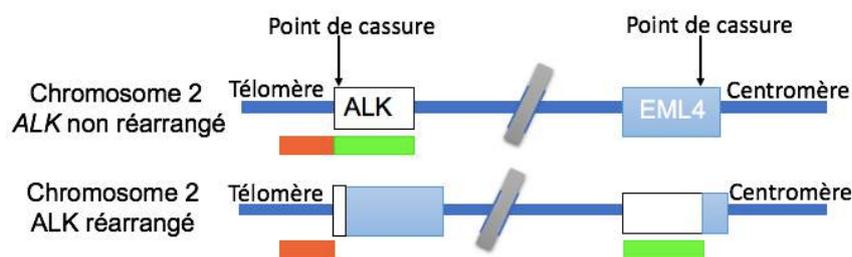


Figure 32 : Position des sondes dans le cas d'*ALK* non réarrangé et réarrangé⁽²⁵⁾

Dans certains cas, seul le signal rouge subsiste (avec parfois la présence de signaux rouges surnuméraires) car la région centromérique a été perdue lors du réarrangement⁽⁵⁰⁾.

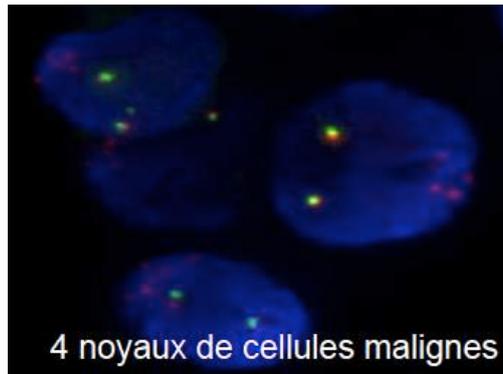


Figure 33 : sonde ALK, signaux rouges supplémentaires et perte du signal vert témoins du réarrangement ; objx100⁽¹⁶⁾

Dans le cas de *ROSI*, les sondes de deux couleurs différentes (verte et rouge) vont s'hybrider de chaque côté du point de cassure situé sur les exons 32, 34 ou 35 sur 6q22. Cependant cette fois-ci, une sonde marquée par un fluorochrome rouge est située du côté 5' tandis qu'une sonde marquée par un fluorochrome vert est située du côté 3'. De la même façon, en cas de réarrangement les deux signaux sont bien séparés ou seul le signal vert persiste (avec la possibilité de signaux verts supplémentaires).



Figure 34 : sonde ROSI, 8 signaux verts supplémentaires et perte du signal rouge : témoins du réarrangement ; objx100⁽¹⁶⁾

- Interprétation des résultats

L'observation des signaux d'hybridation s'effectue au microscope à fluorescence, dans une pièce complètement noire. Il est recommandé que 2 opérateurs différents comptent au minimum 100 noyaux intacts, non superposés puis qu'ils dénombrent parmi ces noyaux les signaux de fusion et les signaux verts/rouges isolés à l'objectif x100. Au laboratoire de Biologie Cellulaire de La Timone, le seuil de positivité défini est de 2%⁽¹⁶⁾.

En cas de doute sur le résultat, une confrontation avec une autre technique (NGS) est recommandée.

- Résultats du service de Biologie Cellulaire de Marseille (AP-HM) en 2017 et 2018

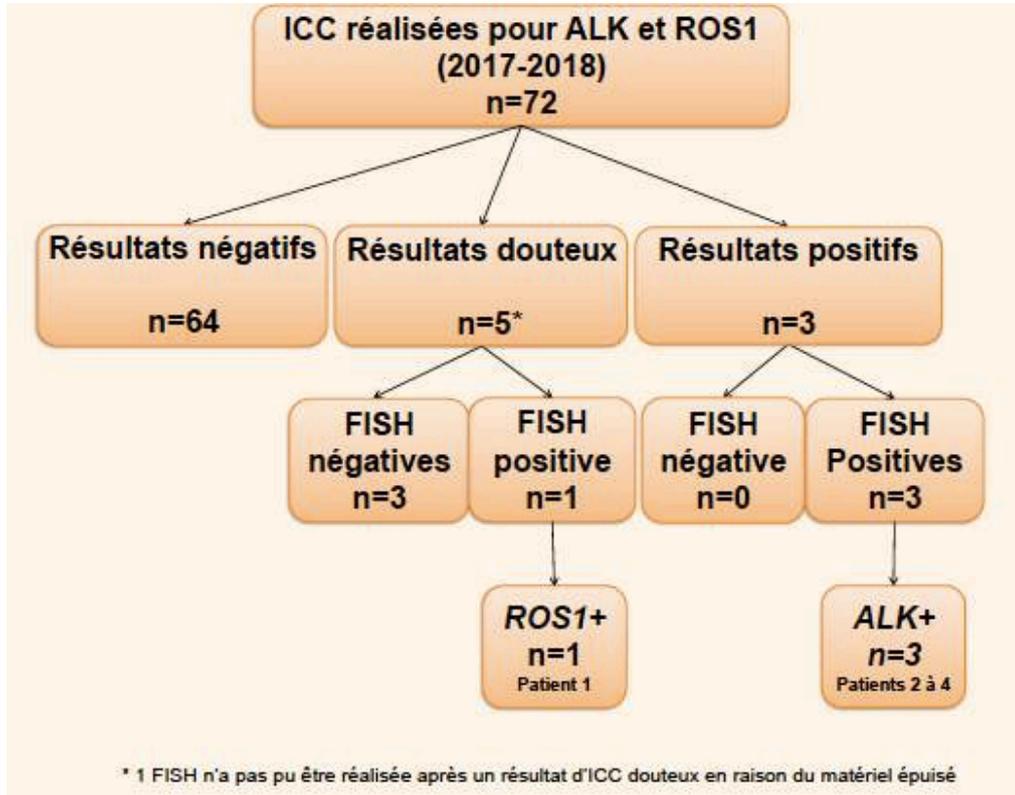


Figure 35 : Résultats des ICC et des FISH réalisés en 2017 et 2018⁽²⁵⁾

En 2017 et 2018, 72 ICC (figure 35) ont été réalisées dans le cadre du diagnostic ou du suivi de CBNPC non-malpighien dans des liquides de ponction. Sur ces 72 ICC, 64 ont été rendues négatives, 5 se sont révélées douteuses et 3 étaient positives. Parmi ces cas douteux ou positifs, la FISH a permis de confirmer la présence de réarrangements chez quatre patients : un était porteur d'un réarrangement de *ROS1* et trois étaient porteurs d'un réarrangement d'*ALK*. Une FISH n'a pas pu être réalisée en raison du matériel épuisé. Les 4 patients positifs étaient alors éligibles au traitement par Inhibiteur de Tyrosine Kinase que nous détaillerons dans la partie C.

4. Conclusion des examens complémentaires à visée thérapeutique

Les résultats des examens complémentaires à visée thérapeutique permettent d'établir un arbre décisionnel permettant d'orienter la première ligne de prise en charge (figure 36).

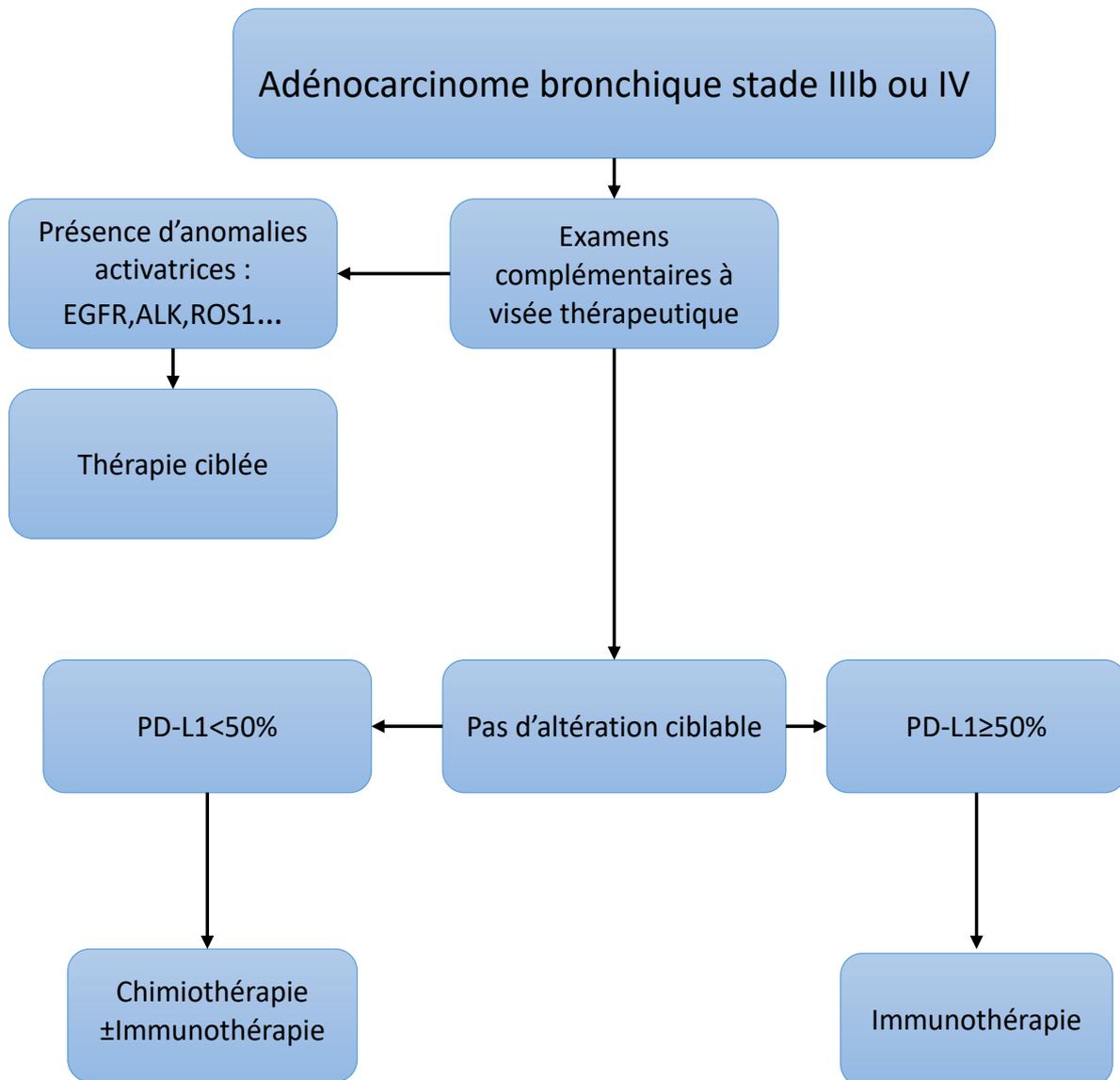


Figure 36 : Arbre décisionnel représentant les examens complémentaires à visée thérapeutique effectués au diagnostic et leur prise en charge en 1^{ère} ligne correspondante

C. Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un adénocarcinome bronchique à un stade avancé ou métastatique

L'adénocarcinome bronchique à un stade avancé ou métastatique, non éligible à la chirurgie et à la radiothérapie, présente une prise en charge systémique. Cette prise en charge nécessite la recherche systématique de certaines anomalies moléculaires détaillées précédemment.

I. Détermination du Performance Status

Il convient avant de décider de la ligne de traitement à suivre lors d'une immunothérapie et/ou une chimiothérapie d'évaluer l'état général du patient à l'aide du *Performance Status* (PS) établi par l'OMS (tableau 4) :

Activité	PS
Personne normale – activité physique intacte – efforts possibles sans limitation	0
Réduction des efforts – autonomie complète	1
Autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) moins de la moitié des heures de veille.	2
Personne dépendante – lever possible – nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) plus de la moitié des heures de veille.	3
Dépendance totale – état quasi grabataire – totalement confiné au lit ou au fauteuil	4

Tableau 4 : tableau résumant le performance status en fonction de l'état du patient⁽³⁾

Le choix du traitement sera ensuite décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en fonction de l'âge, de l'état général, de l'état nutritionnel, des comorbidités et du type histologique de la tumeur.

II. Les thérapies ciblées

Dans le cas où les examens complémentaires ont permis de mettre en évidence la présence d'anomalies activatrices telles que des mutations d'*EGFR*, *BRAF*, *KRAS* ou des réarrangements de *ALK* et *ROS1*, une thérapie ciblée sera préférable en première intention.

1. Avantages des thérapies ciblées

Le traitement par thérapie ciblée, pour les patients pouvant en bénéficier, présente plusieurs avantages comparé à la chimiothérapie. Leur forme *per os* facilite l'administration et l'autonomie du patient. En effet, l'étude en cross-over de Jensen *et al.* publiée en 2008 a montré que les patients préféraient, lors qu'ils avaient le choix, être traités par voie orale : 61 patients en phase palliative d'un CBNPC ont reçu jusqu'à 6 cycles de carboplatine par voie IV et de vinorelbine *per os* ou en IV administrés toutes les 3 semaines. Pour les deux derniers cycles, les patients pouvaient choisir la forme d'administration préférée pour la vinorelbine. Trois patients sur quatre ont préféré la voie orale principalement en raison de la contrainte de passer du temps à l'hôpital pour bénéficier d'un traitement par voie IV⁽⁵¹⁾.

La facilité de dispensation est également un autre avantage. Toutes les thérapies ciblées utilisées dans l'adénocarcinome bronchique sont disponibles en pharmacies de ville. Par ailleurs, la voie orale permet de limiter voire d'éviter la voie IV et ses complications telles que les infections, l'extravasation ou celles résultant d'actes invasifs comme la pose d'un cathéter veineux central pour l'administration. L'un des principaux avantages réside dans le fait qu'on ne retrouve pas les mêmes effets indésirables que dans les chimiothérapies traditionnelles qui ne ciblent pas seulement les cellules cancéreuses, mais aussi toutes les autres cellules à prolifération rapide⁽⁵²⁾. Enfin, la prise du traitement à domicile permet également aux patients de maintenir leur confort et leur qualité de vie. Cependant, pour cette même raison, un encadrement adéquat par un professionnel de santé de proximité tel que le pharmacien d'officine est indispensable ; c'est pourquoi nous le détaillerons dans la troisième partie.

2. Thérapies ciblées en cas de réarrangement de *ALK* ou *ROS1*

a) Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, les RTK sont constitués d'une région extracellulaire contenant un domaine de liaison au ligand, une courte région transmembranaire et une région intracellulaire possédant le domaine à activité tyrosine kinase. Les tyrosines kinases ont pour rôle d'amplifier et de contrôler de nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur elles-mêmes ou sur d'autres protéines. Une fois activées, les kinases lient l'adénosine triphosphate (ATP) et catalysent le transfert du groupement phosphate terminal de l'ATP vers le substrat, pour permettre son activation⁽⁵³⁾.

Les ITK (Inhibiteurs de tyrosine kinase) sont des molécules de synthèse de bas poids moléculaire (300 à 1000 Daltons), amphiphiles, capables de franchir la membrane plasmique, de pénétrer dans le cytosol et de cibler la région intracellulaire des RTK. Elles possèdent une analogie structurale très importante à l'ATP, leur permettant de se fixer de manière compétitive sur le domaine kinase du récepteur et de rendre ainsi le site d'action inaccessible à l'ATP (figure 37). Elles inhibent donc spécifiquement l'activité enzymatique de ces récepteurs. La phosphorylation de protéines en aval nécessaires pour la prolifération cellulaire est alors rendue impossible⁽⁵⁴⁾.

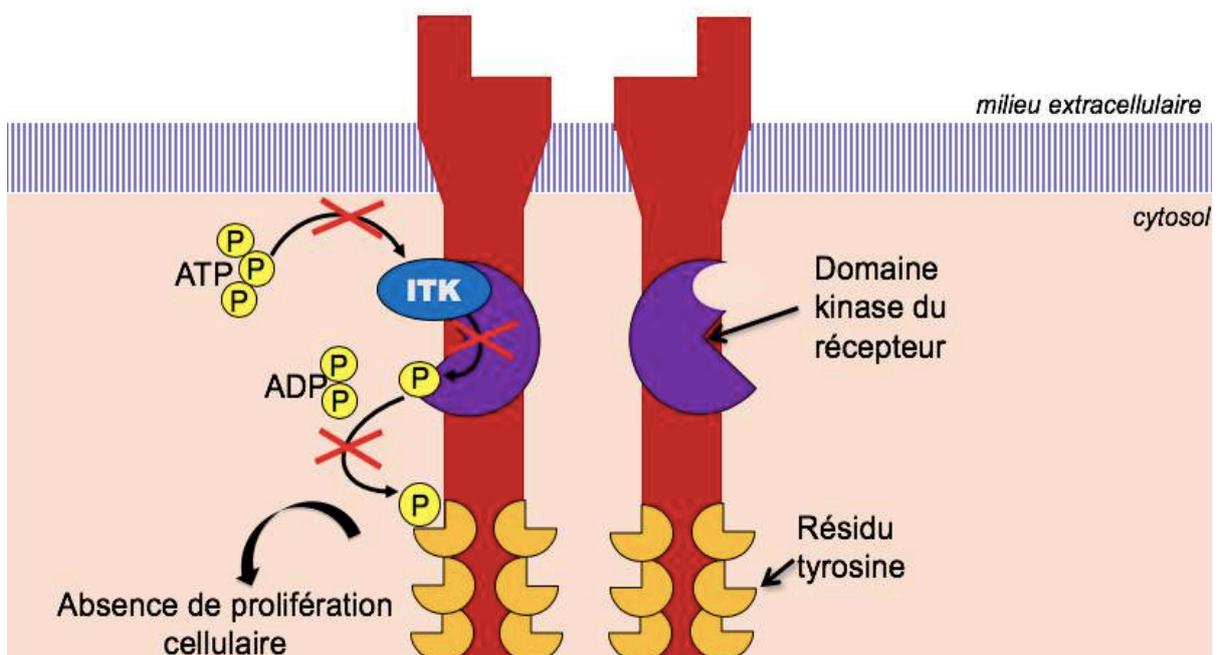


Figure 37 : Modèle de représentation du mécanisme d'action des ITK⁽²⁵⁾

b) Molécules en cas de réarrangement de *ALK*

Selon les dernières recommandations, le traitement de 1^{ère} ligne repose sur l'alectinib (Alecensa®) à la posologie de 600 mg en deux fois. Il existe sous forme *per os*. Cet ITK est hautement sélectif et puissant. En effet, selon la Commission de la transparence, sur la bases des données disponibles, l'alectinib est l'option à privilégier en 1^{ère} intention dans le traitement du CBNPC à un stade avancé avec réarrangement d'*ALK*, compte tenu de sa supériorité en terme de survie sans progression à 12 mois par rapport au crizotinib⁽⁵⁴⁾(figure 38). Il est disponible en pharmacie de ville.

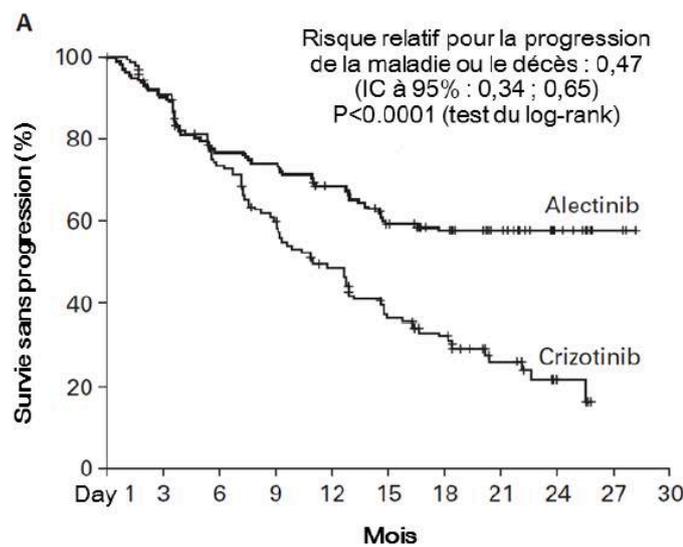


Figure 38 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans l'étude BO28984 (ALEX)⁽⁵⁶⁾

L'apparition de résistance est retrouvée dans environ 53%⁽⁵⁷⁾ des cas en raison d'apparition de nouvelles mutations sur le site tyrosine kinase d'*ALK*, d'amplifications d'*ALK* ou d'activation d'autres voies de signalisations telles que *EGFR* ou *KRAS*⁽⁴⁵⁾. Ces mutations de résistance sont diverses : on peut citer la mutation G102R, C1156Y/T, G1123S, etc. Elles conditionnent la réponse à d'autres molécules. Dans ces cas-là, il est conseillé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible, et/ou d'utiliser d'autres ITK tels que le ceritinib, le brigatinib (ATU pour les patients préalablement traités par crizotinib), le crizotinib ou le lorlatinib. En cas d'échecs des ITK, une chimiothérapie éventuellement associée au bevacizumab sera proposée.

c) Molécules en cas de réarrangement de *ROSI*

Le crizotinib (Xalkori®) a l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le traitement des adultes ayant un CBNPC et porteurs d'un réarrangement de *ROSI*⁽⁵⁸⁾. La posologie standard est de 250 mg deux fois par jour. Il est également disponible *per os* en pharmacie de ville.

En seconde ligne, une ATU pour le lorlatinib peut être demandée. En cas d'échec, une association de chimiothérapie à base de permetrexed est indiquée⁽⁵⁷⁾.

3. Thérapies ciblées en cas de mutation d'*EGFR*

Certains ITK anti-*EGFR* sont utilisés dans le CBNPC. Ils seront préférés en 1^{ère} ligne. Il s'agira de : l'afatinib à 40 mg/j (Giotrif®), l'erlotinib à 150 mg/j (Tarceva®), le gefitinib à 250 mg/j (Iressa®) et l'osimertinib (Tagrisso®) à 80 mg/j. Tous sont disponibles en pharmacie de ville et sous forme *per os*. L'erlotinib et le gefitinib sont des ITK de première génération réversibles et spécifiques d'*EGFR*, tandis que l'afatinib est un ITK de deuxième génération irréversible et spécifique d'*EGFR*.

En cas de progression sous ITK de première ou deuxième génération, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant, sur biopsie ou sur cytologie. En effet, cette mutation de résistance retrouvée dans plus de 50% des cas consiste en la substitution de la thréonine par la méthionine sur le codon 790⁽⁵⁹⁾. En l'absence de cette mutation, un traitement adapté au mécanisme de résistance identifié ou une chimiothérapie à base de sels de platine sera privilégiée. En cas de mutation *EGFR* p.T790M, on préfère un traitement par osimertinib à 80 mg/j (cette spécialité est remboursable uniquement dans cette indication)⁽⁵⁷⁾.

4. Thérapies ciblées en cas de mutation de *KRAS*

Les mutations de *KRAS* sont les altérations moléculaires les plus souvent rencontrées dans le CBNPC avancé et sont corrélées à un pronostic médiocre et à une mauvaise réponse sous chimiothérapie. Toutes les études dans le but de développer des thérapies ciblées ciblant *KRAS* n'ont pas démontré de bénéfice clinique en raison de la complexité des voies de signalisation en aval. Des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pourraient représenter une alternative, et des marqueurs comme PD-L1 permettraient de cibler les candidats ayant le plus de chances d'avoir de meilleures réponses thérapeutiques⁽⁶⁰⁾.

5. Thérapies ciblées en cas de mutation de *BRAF*

Il a été rapporté que l'association dabrafenib (Tafinlar[®]) et trametinib (Mekinist[®]) a montré son efficacité en première et en seconde ligne de traitement pour les patients ayant uniquement la mutation *BRAF* p.V600E⁽⁵⁷⁾. Cependant, cette association n'a pour le moment que l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation *BRAF* V600E, après résection complète⁽⁶¹⁾.

En deuxième ligne chez un patient initialement traité par ITK, une chimiothérapie à base de sels de platine est indiquée⁽⁵⁷⁾.

III. L'immunothérapie

Dans le cas où les résultats de la recherche de l'expression de PD-L1 montrent qu'il est exprimé à au moins 50% par les cellules cancéreuses, sans anomalie moléculaire éligible à une thérapie ciblée, l'immunothérapie est privilégiée. Le principe de l'immunothérapie est d'amplifier l'efficacité de la réponse immunitaire pour inhiber la prolifération tumorale⁽⁶²⁾.

1. Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, PD1 à la surface des lymphocytes T est activée lors de la liaison de son ligand PD-L1 engendrant localement une action immunosuppressive par une régulation négative de leur activation. En effet, lorsque PD1 interagit avec son ligand, il inhibe par l'intermédiaire du recrutement de phosphatases, la voie de signalisation conduisant à l'activation du LT⁽⁶³⁾, il y a alors une diminution de la production de cytokines et de la prolifération des LT. Le ciblage de cette interaction repose sur l'utilisation de molécules levant l'interaction entre PD1/PD-L1 et réactivant la réponse immunitaire anti-tumorale. Les anticorps utilisés sont des anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse ciblant spécifiquement soit PD1, soit PD-L1. Ainsi, l'interaction de ces derniers va être bloquée, ce qui va lever l'inhibition de l'activation des lymphocytes T et rétablir leur fonction immunitaire.

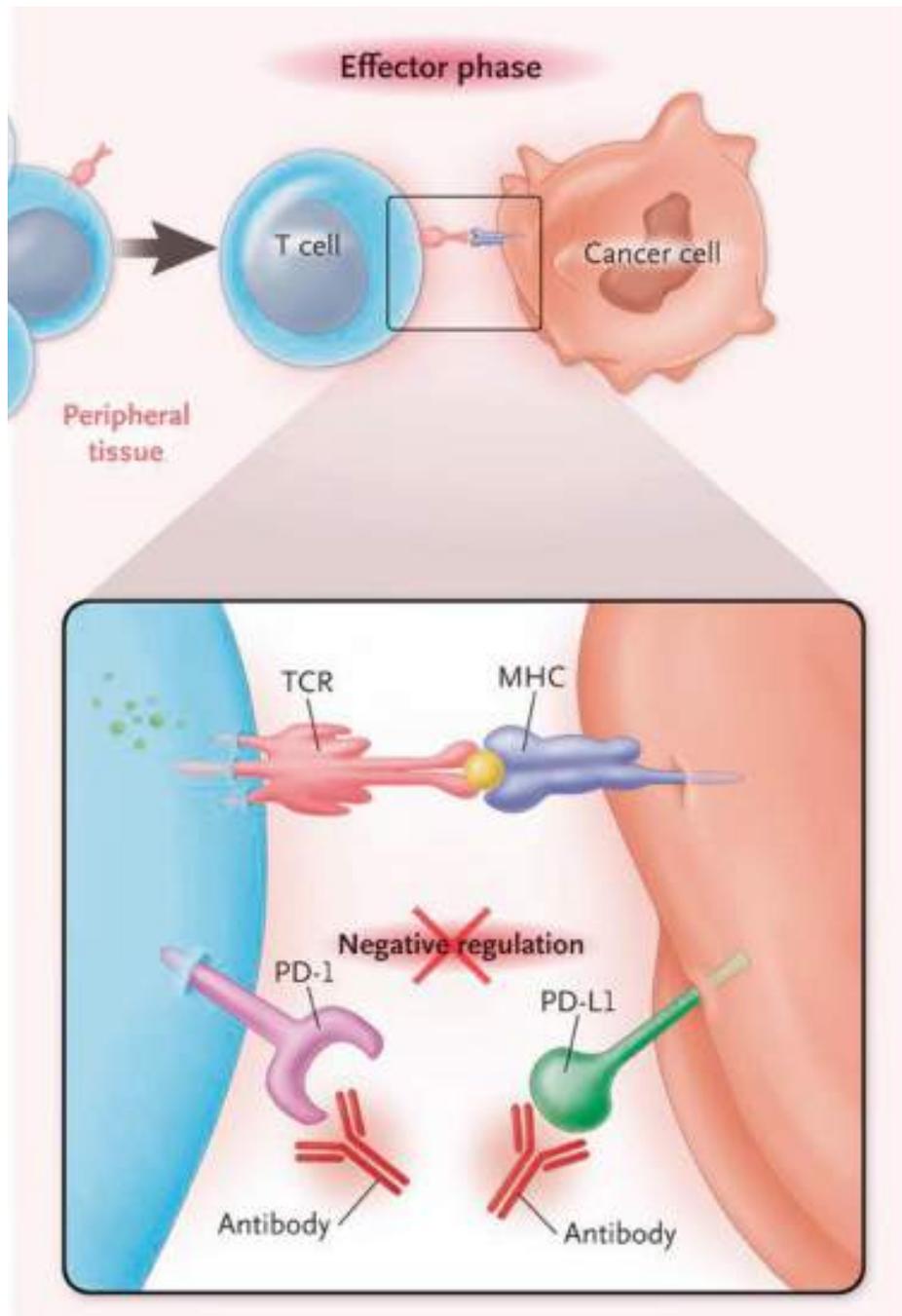


Figure 39 : Modèle de représentation du mécanisme d'action des anti PD-1 et anti-PD-L1⁽⁶³⁾

Les anticorps anti-PD1 bloquent l'interaction avec ses deux ligands PD-L1 et PD-L2, tandis que les anti-PD-L1 laissent subsister l'interaction entre PD-1 et PD-L2, qui semble moins exprimée au niveau tumoral mais qui est impliquée dans le maintien de l'homéostasie immunitaire, dans les poumons en particulier⁽⁶⁴⁾.

2. Molécules disponibles

Les molécules actuellement disponibles sont regroupées dans le tableau suivant (tableau 5):

Anti-PD1	Anti-PD-L1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Atezolizumab (TECENTRIQ®)
Nivolumab (OPDIVO®)	

Tableau 5 : tableau regroupant les molécules disponibles en immunothérapie dans le CBNPC

Elles sont toutes disponibles uniquement à l'hôpital. Le protocole de prise en charge sera fonction du PS du patient, du taux de PD-L1 et de la présence ou non d'autres altérations moléculaires, telles que celles développées dans la partie précédente.

3. Lignes de traitement

a) PS égal à 0 ou 1

En cas de PS égal à 0 ou 1 et d'un taux d'expression de PD-L1 supérieur ou égal à 50%, il est recommandé d'utiliser le pembrolizumab à 200mg en dose totale et unique, toutes les 3 semaines. Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 anti-PD1 administré par voie intraveineuse (IV).

En cas de PS égal à 0 ou à un 1 et si PD-L1 est strictement inférieur à 50%, le pembrolizumab associé au perimetrexed et aux sels de platines (cisplatine de préférence) sont indiqués en 1^{ère} ligne de traitement.

En cas de contre-indication au pembrolizumab, une chimiothérapie seule basée sur un sel de platine et une molécule de 3^{ème} génération est indiquée. Le bevacizumab (AVASTIN®), un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe spécifiquement le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) limitant la promotion de l'angiogenèse tumorale, peut être ajouté en option à la chimiothérapie jusqu'à 6 cycles de traitement à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administré par voie IV, une fois toutes les 3 semaines. Il sera ensuite poursuivi en monothérapie jusqu'à l'apparition de toxicité ou progression⁽⁶⁵⁾. Le bevacizumab réduit la néovascularisation tumorale par une réduction de la perméabilité vasculaire et un meilleur débit sanguin, permettant à la chimiothérapie de mieux atteindre sa cible⁽⁶⁶⁾.

b) PS égal à 2

Lorsque le PS est égal à 2, la décision d'un traitement par pembrolizumab en 1^{ère} intention est à discuter en RCP. Une chimiothérapie basée sur l'association du carboplatine et du permetrexed est recommandée.

c) Patients de plus de 70 ans

Pour les patients âgés de plus de 70 ans, une chimiothérapie associant carboplatine et plactaxel est indiquée. Cependant, si PD-L1 est égal ou supérieur à 50% et que le PS est de 0 ou 1, le pembrolizumab en monothérapie peut être possible.

D'autres molécules peuvent être recommandées en seconde intention comme le nivolumab⁽⁶⁷⁾ (anticorps monoclonal de type IgG4 humain anti-PD1, administré par voie IV également) ciblant spécifiquement PD1 ou l'atézolizumab (anticorps monoclonal humanisé de type IgG1) ciblant spécifiquement PD-L1⁽⁶⁸⁾.

IV. La chimiothérapie

Les médicaments utilisés dans ce cas sont des agents cytotoxiques. Trois types différents, que nous détaillerons dans la suite de cette partie, sont utilisés dans le traitement du CBNPC :

- Les agents alkylants et apparentés
- Les agents anti-métabolites
- Les agents tubulo-affines et apparentés.

1. 1^{ère} ligne de traitement

La chimiothérapie intraveineuse qui se base sur une combinaison de deux médicaments (doublet de chimiothérapie) représente le traitement principal chez les patients atteints de CBNPC métastatique sans modification spécifique des gènes *ALK* ou *ROS1*, *EGFR* ou une expression forte de protéine PD-L1.

Le traitement de référence repose sur une bithérapie associant du cisplatine à une molécule de troisième génération (gemcitabine, vinorelbine ou un taxane ; le pemetrexed peut être ajouté au traitement en cas d'histologie non-épidermoïde). En cas de contre-indication au cisplatine,

le carboplatine est indiqué en substitution. En cas de contre-indication aux sels de platine, une bithérapie associant deux molécules de troisième génération peut être proposée. La durée est de 4-6 cycles (un traitement de maintenance avec un seul agent, le pemetrexed, peut être proposé après 4 cycles).

Pour les patients plus âgés ou ayant un PS égal ou supérieur à 2, un traitement à base de carboplatine est préférable ; une monothérapie par gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel peut être proposée⁽⁶⁹⁾.

2. 2^{ème} ligne de traitement

On utilisera une chimiothérapie à base de docétaxel.

3. Classes de drogues utilisées

a) Agents alkylants

Les agents alkylants utilisés dans le CBNPC, dérivés des sels de platines sont les suivants (tableau 6) :

Sels de platines utilisés dans le traitement du CBNPC	
Cisplatine	Carboplatine

Tableau 6 : Sels de platines utilisés dans le CBNPC

Les sels de platines sont des complexes se fixant sélectivement sur les bases de l'ADN. Ils induisent une variation de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette désorganisation structurale inhibe la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, et induit ainsi une mort cellulaire.

Les complexes de platine sont constitués, d'un point de vue chimique, de ligands inertes et de ligands labiles. Les ligands inertes sont essentiellement des motifs azotés stables dans les conditions physiologiques. Les ligands labiles sont appelés aussi ligands échangeables grâce à leur capacité d'échanges avec les nucléophiles (molécules possédant un site chargé négativement et réagissant avec des sites chargés positivement).

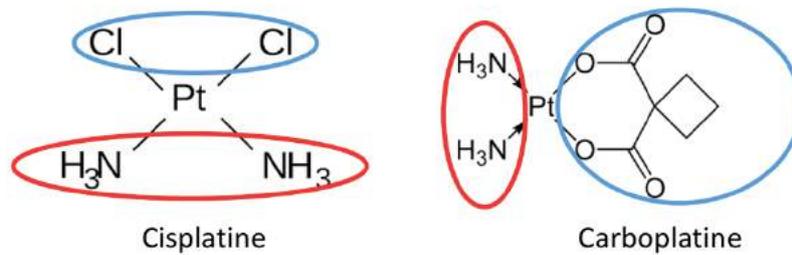


Figure 40 : Représentation chimique des molécules de cisplatine et de carboplatine. En rouge : ligands inertes. En bleu : ligands labiles

Les complexes de platine subissent une bioactivation en milieu intracellulaire grâce à un processus d'aquation (remplacement des ligands inertes par de l'eau) les rendant très électrophiles et donc très réactifs aux nucléophiles cellulaires⁽⁷⁰⁾.

Le cisplatine et le carboplatine pénètrent ensuite dans le noyau cellulaire et interagissent avec l'ADN par attaque nucléophile des atomes d'azote des bases de l'ADN : atomes N1 et N7 de l'adénine, N3 de la cytosine et N7 de la guanine. Ces liaisons engendrent des adduits monofonctionnels (liaison à une seule base) et des adduits bifonctionnels intrabrin (liaison à deux bases différentes sur le même brin) ou interbrin (deux bases différentes sur deux brins). L'unique différence entre le mécanisme d'action du cisplatine et du carboplatine est que les adduits ne sont pas formés dans les mêmes proportions selon les différentes bases⁽⁷¹⁾.

La formation des adduits ADN-sels de platines entraînent des distorsions de la structure de la double hélice (figure 41) perturbant la transcription et la réplication de l'ADN.

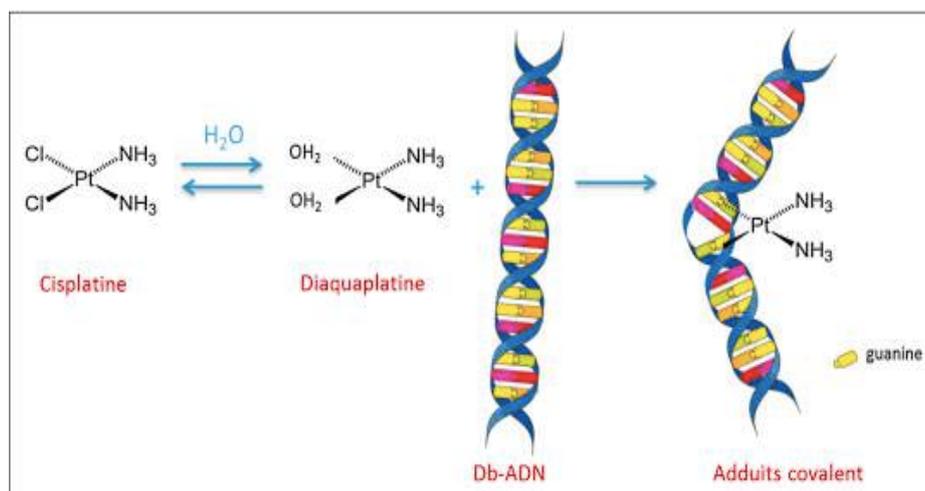


Figure 41 : Schéma représentant le mécanisme d'action du cisplatine : le cisplatine subit une ou deux réactions d'aquation pour être actif. Le di-aquaplatine se lie à la double hélice d'ADN formant des liaisons intra et inter-brins. Les adduits formés entraînent une courbure de la double hélice d'ADN⁽⁷²⁾

Le blocage du cycle cellulaire conduit à la mort de la cellule. En effet, lorsque les systèmes de réparation de la cellule ne parviennent pas à réparer les dommages causés à l'ADN, la cellule entre dans un processus de mort, le plus souvent par apoptose. Cette voie implique notamment la kinase CHK1, CHK2, ATR et la protéine suppressive de tumeur p53. p53 active alors la transcription de plusieurs gènes dont certains vont conduire à la perméabilisation de la membrane mitochondriale déclenchant ainsi l'apoptose⁽⁷²⁾.

b) Anti-métabolites

Les anti-métabolites utilisés sont les suivants (tableau 7) :

Anti-métabolites utilisés dans le traitement du CBNPC	
Gemcitabine	Pemetrexed

Tableau 7 : Anti-métabolites utilisés dans le CBNPC

Il existe 3 types d'anti-métabolites :

- Les antifoliques ou analogues des folates
- Les antipyrimidiques ou analogues des bases pyrimidiques
- Les antipuriques ou analogues des bases puriques

Le pemetrexed appartient à la classe des antifoliques, tandis que la gemcitabine appartient à la classe des antipyrimidiques.

Les anti-métabolites bloquent la synthèse des acides nucléiques en phase S du cycle cellulaire en inhibant les protéines nécessaires au métabolisme des bases puriques et pyrimidiques comme les analogues des folates ou en se substituant aux bases azotées comme les analogues des bases pyrimidiques/puriques. En effet, ils présentent une analogie structurale et biochimique aux folates ou aux bases puriques/pyrimidiques permettant une inhibition compétitive avec le substrat endogène empêchant la cellule de fabriquer son ADN, il n'y a plus de prolifération et un arrêt de la croissance tumorale⁽⁷³⁾.

i. Mécanisme d'action des antifolates

Les antifolates inhibent la synthèse de l'acide folique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques. Ils sont, pour la plupart, des anti-thymidylate synthases (TS), qui est une enzyme pivot dans le cycle des folates. Celle-ci est responsable de la transformation par méthylation de la désoxyuridine monophosphate, dUMP, en thymidine monophosphate qui est un désoxyribose appelé soit TMP, soit dTMP, qui est ensuite phosphorylée en thymidine triphosphate, TTP, laquelle est incorporée dans l'ADN. Elle permet donc à la cellule de fabriquer de la thymidine. La TS a un cofacteur qui est le méthylène tétra-hydrofolate. La réaction enzymatique transforme ce dernier en acide dihydrofolique qui va être régénéré dans le cycle des folates grâce à la dihydrofolate réductase (DHFR). Il va ensuite pouvoir être réutilisé pour la synthèse de thymidine.

Le pemetrexed est un anti-folique qui inhibe la TS, mais aussi la DHFR et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT, enzyme également impliquée dans la régénération de l'acide dihydrofolique)⁽⁷⁴⁾.

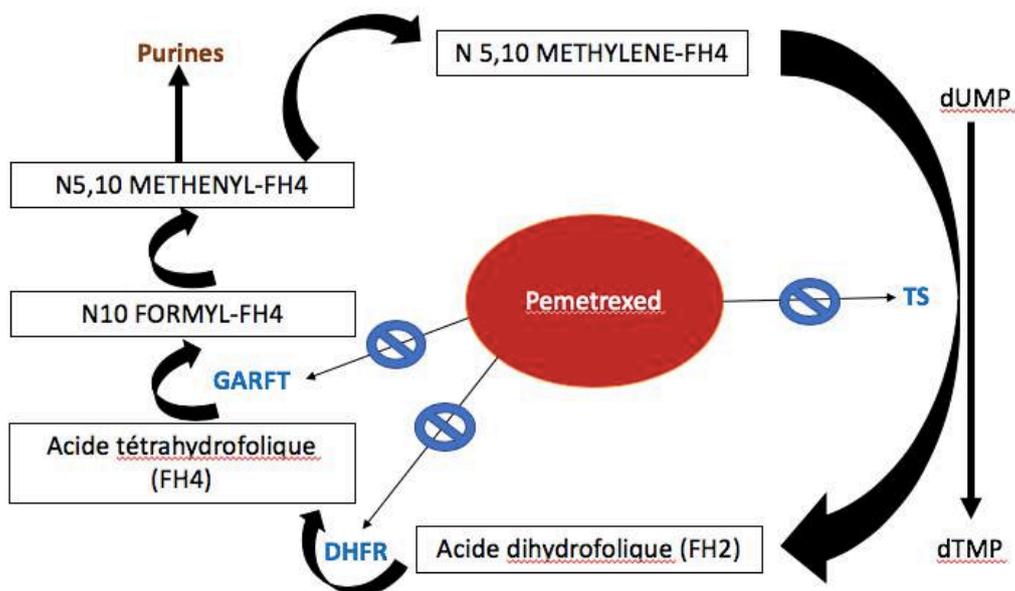


Figure 42 : Mécanisme d'action du pemetrexed (schéma adapté d'un cours magistral de 3^{ème} année de Pharmacie)

ii. Mécanisme d'action des antipyrimidiques et antipuriques

Les antipyrimidiques et antipuriques sont des analogues structuraux des métabolites naturels, ils interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques. Ces médicaments agissent en inhibant des voies enzymatiques impliquées dans la synthèse *de novo* des bases puriques ou pyrimidiques ou en s'incorporant dans l'ADN entraînant une interruption de sa synthèse.

La gemcitabine (dFdC), une fois administrée, est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par la double action du dFdCDP et du dFdCTP (figure 43). Tout d'abord, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase qui est une enzyme impliquée dans la production des désoxynucléosides triphosphates destinés à la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléotides en général et de la désoxycytidine triphosphate en particulier (dCTP) qui est un désoxyribonucléotide précurseur de l'ADN. Ensuite, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour son incorporation dans l'ADN.

Ainsi, la réduction de la concentration intracellulaire du dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase est alors incapable de réparer les chaînes d'ADN en cours de formation ce qui entraîne l'apoptose de la cellule⁽⁷⁵⁾.

Gemcitabine (2', 2' difluorodeoxycytidine, dFdC)

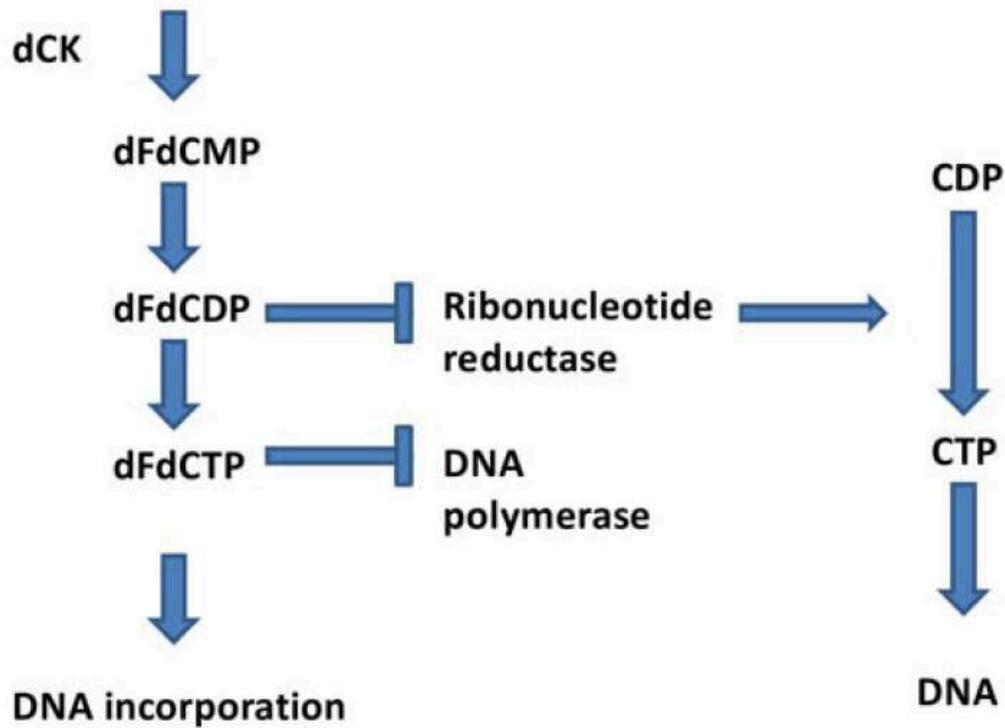


Figure 43 : Mécanisme d'action de la gemcitabine ⁽⁷⁶⁾

c) Poisons du fuseau mitotique ou anti-tubulines

Les poisons du fuseau mitotique sont d'origine végétale et agissent pendant la mitose. Il existe 2 grandes catégories :

- les alcaloïdes de la pervenche
- les taxanes (dérivés de l'If)

Les anti-tubulines utilisés sont les suivants (tableau 8) :

Anti-tubulines utilisés dans le traitement du CBNPC	
Docetaxel, paclitaxel	Vinorelbine

Tableau 8 : Anti-tubulines utilisés dans le CBNPC

Les microtubules sont des constituants du cytosquelette essentiels pour le fonctionnement de la cellule, notamment lors de la mitose, mais aussi dans d'autres processus tels que la polarité, la migration cellulaire, le transport intracellulaire et la différenciation cellulaire. Ils sont formés de monomères globulaires, la tubuline α et la tubuline β . Ces tubulines se polymérisent pour former les microtubules. Dans le cytosol, les microtubules se polymérisent et se dépolymérisent en permanence selon les besoins de la cellule.

Les microtubules forment le fuseau mitotique lors de la mitose. Le centrosome a été dupliqué en amont de la mitose. Lors de la prophase, chaque centrosome se place à un pôle de la cellule et les microtubules se polymérisent pour former le fuseau mitotique. Certains de ces microtubules vont ensuite s'apparier avec les chromatides des chromosomes, lors de la métaphase. Pendant l'anaphase, les chromatides sont tirées vers les centrosomes grâce aux microtubules.

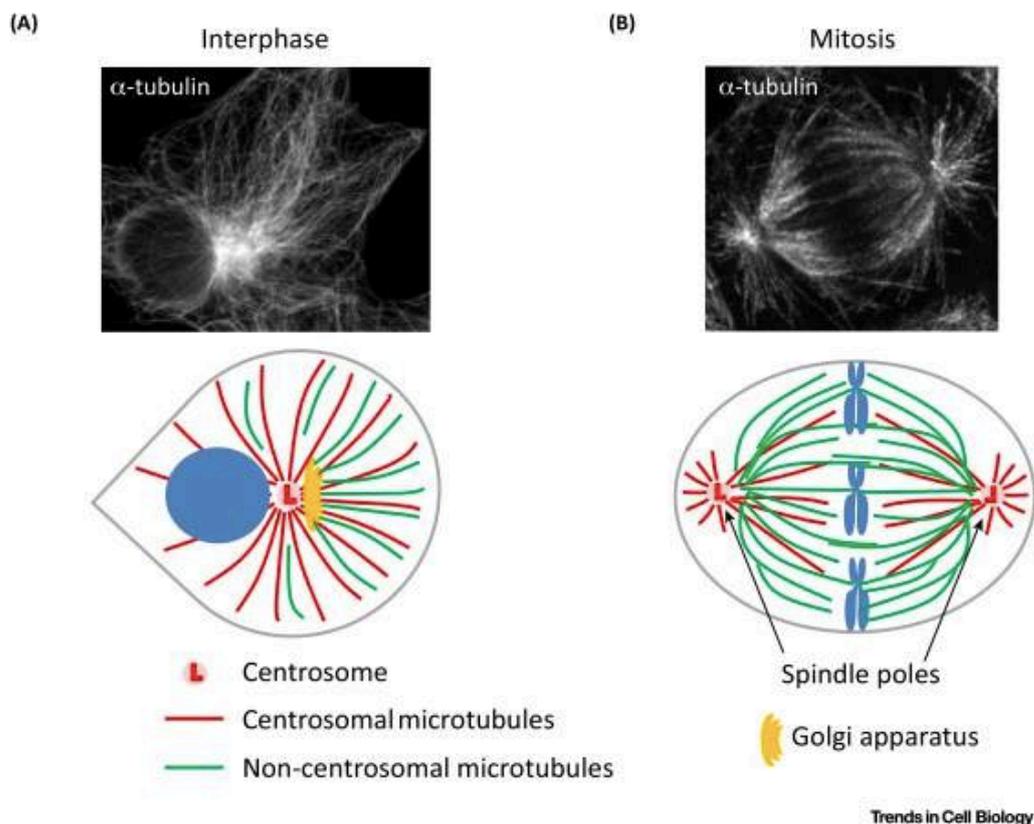


Figure 44 : Illustration du rôle des microtubules lors de la mitose ⁽⁷⁷⁾

Les anti-microtubules peuvent se fixer soit à la tubuline et empêcher la polymérisation des microtubules (alcaloïdes de la pervenche), soit aux microtubules polymérisés et empêcher leur dépolymérisation (taxanes, dérivés de l'if). Ils bloquent donc la mitose par inhibition de la formation ou de la dépolymérisation des microtubules du fuseau mitotique. Les cellules cancéreuses ne peuvent donc plus proliférer.

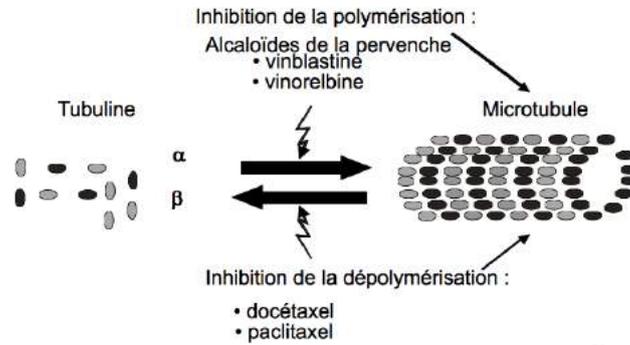


Figure 45 : Mécanisme d'action des anti-microtubules⁽⁷⁸⁾

V. Récapitulatif de la prise en charge

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome bronchique à un stade avancé ou métastatique peut être résumée selon l'arbre décisionnel suivant (figure 46) :

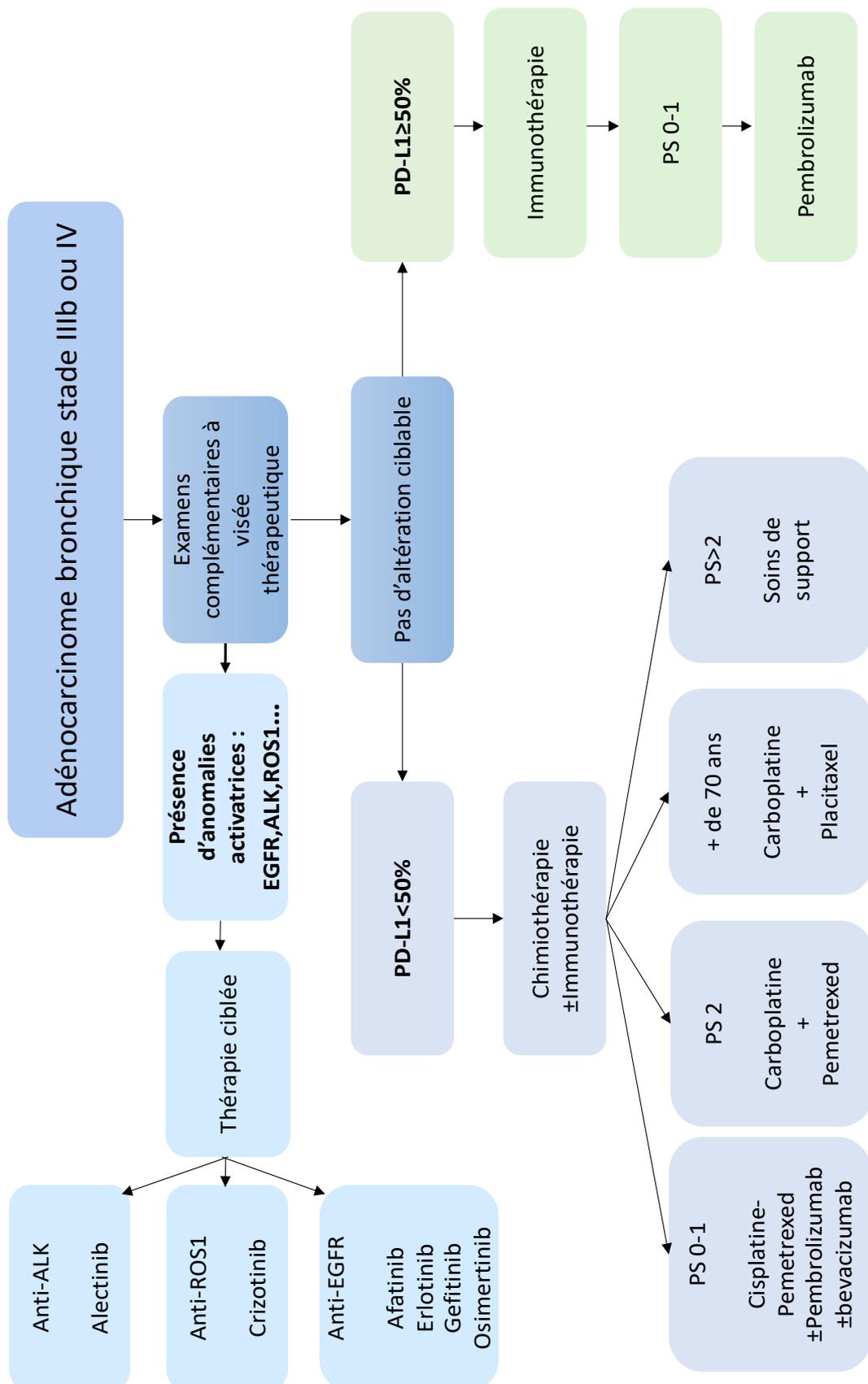


Figure 46 : Arbre décisionnel de la première ligne de prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un adénocarcinome bronchique

D. Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients traités par ITK

I. Enquête sur les thérapies ciblées utilisées dans le traitement de l'adénocarcinome bronchique délivrées en officine

1. Objectif

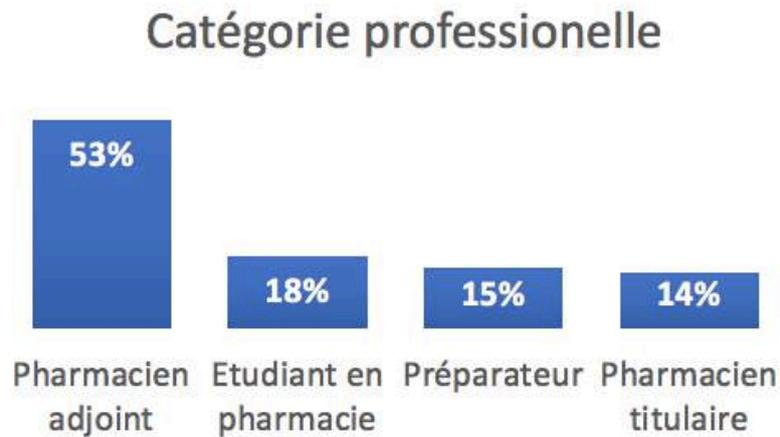
L'objectif de cette enquête était d'évaluer l'impact des délivrances de thérapies ciblées utilisées dans l'adénocarcinome bronchique dans la pratique officinale. Elle vise à mettre en évidence le nombre de dispensations de ce type de traitement, ainsi que le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient. L'enquête vise également à faire un état des lieux des connaissances et du besoin de formation des pharmaciens d'officine sur ce sujet.

2. Matériel et méthode

L'enquête a été diffusée par l'intermédiaire du groupe pharmagest dans 9 051 pharmacies équipées du logiciel de gestion LGPI. La période de réponse était du 17 juin au 23 juin 2019. 190 réponses ont été recueillies issues de 163 pharmacies uniques. Le questionnaire comportait 7 questions (Cf. annexe 1) que nous pouvons regrouper en trois parties : la première portait sur le statut des personnes ayant répondu, la deuxième sur l'importance de la délivrance des thérapies ciblées pour le cancer bronchique en officine et la troisième sur l'estimation des connaissances de l'équipe officinale et des patients sur ces médicaments. Deux liens pour les personnes ayant répondu à l'intégralité du questionnaire permettaient d'accéder à deux fiches conseils destinées aux professionnels de santé sur le xalkori® (annexe 2) et le zykadia® (annexe 3), afin d'aiguiller la prise en charge du patient. Le questionnaire se remplissait en moins de 3 minutes. Il se voulait court afin d'avoir le plus grand nombre possible de participants pour que les résultats soient représentatifs.

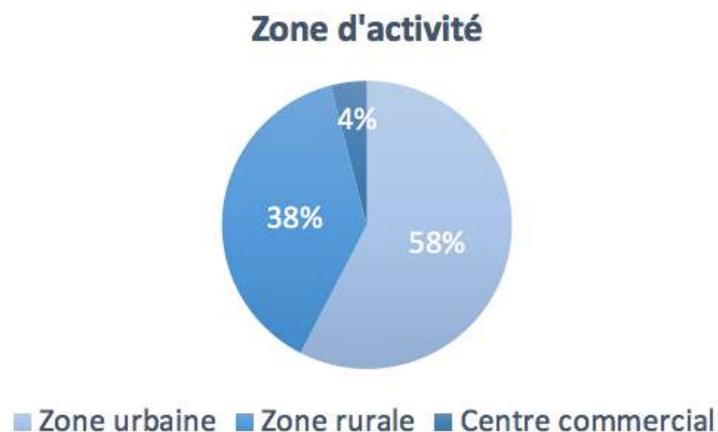
3. Résultats

a) Catégorie professionnelle des participants



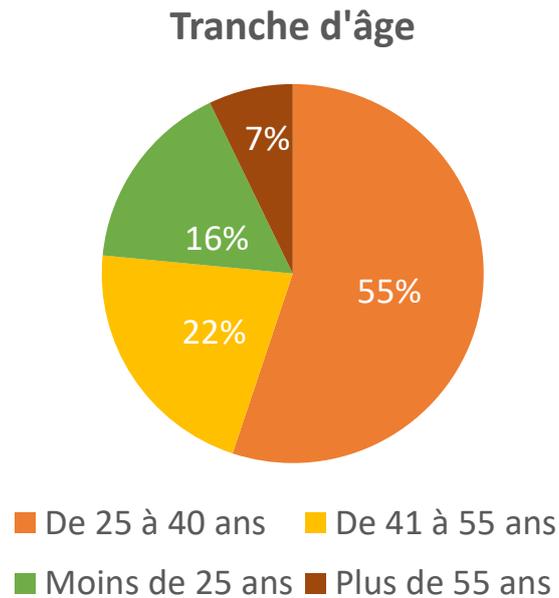
Ce sont majoritairement des pharmaciens diplômés qui ont répondu à l'enquête (126 participants sur 190). Parmi eux, 99 étaient des adjoints. Quelques étudiants en pharmacie ont répondu (34), ainsi que des préparateurs en pharmacie (29).

b) Zone d'exercice



La majorité des participants exerçaient en zone urbaine.

c) Tranche d'âge



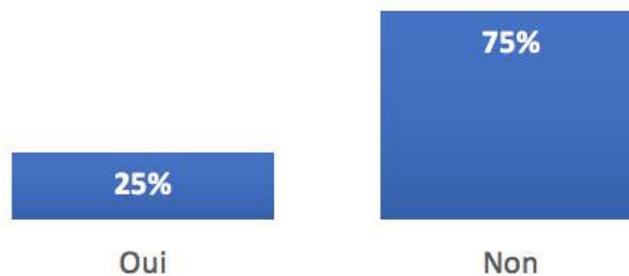
La plupart des répondants étaient âgés de 25 à 40 ans. Les autres tranches d'âges sont à peu près équivalentes.

Ces questions permettent de conclure que le profil des participants est diversifié et représentatif de la réalité.

d) Délivrance de thérapies ciblées dans le cas du cancer bronchique

A la question « Dans le cadre du cancer bronchique, avez-vous déjà délivré des thérapies ciblées ? » les réponses étaient les suivantes :

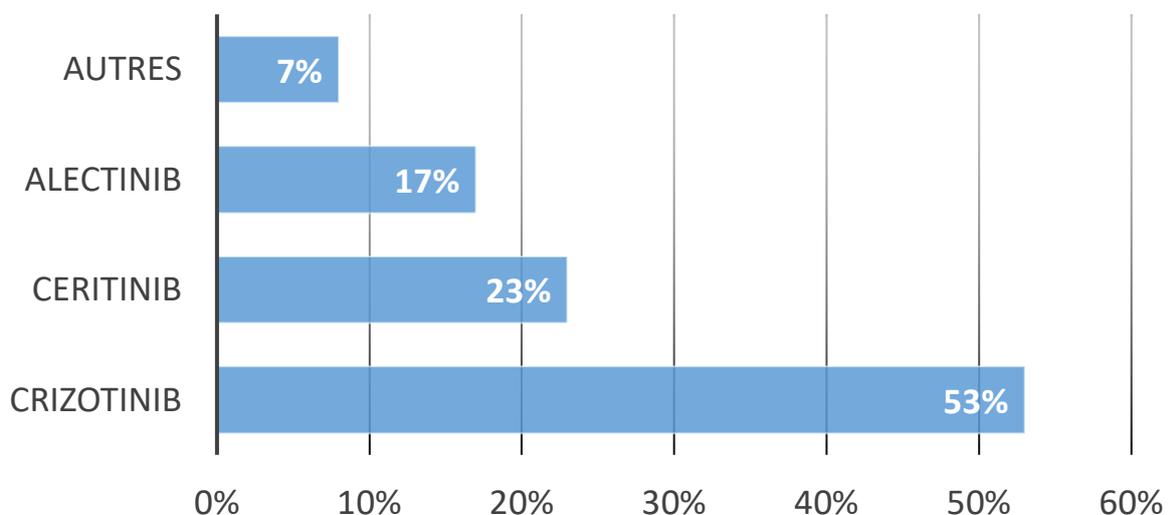
Délivrance de thérapie ciblée dans le cadre du cancer bronchique



142 participants soit 75% n'ont jamais délivré de thérapie ciblée dans le cadre du cancer bronchique. Deux explications sont possibles : cela concorde avec le fait que les thérapies ciblées disponibles en officine dans cette indication sont aujourd'hui peu nombreuses et que les patients éligibles à ces traitements représentent un faible pourcentage des patients atteints d'un cancer du poumon.

La question suivante était « si oui lesquelles ? » et proposait plusieurs choix : crizotinib, alectinib, ceritinib ou autres. Le but de cette question était d'estimer la fréquence de délivrance des thérapies ciblées anti-ALK ou anti-ROS1 en particulier.

Molécules délivrées



Sur les 47 personnes ayant déjà délivré des thérapies ciblées, 53% ont déjà délivré du crizotinib, 23% du ceritinib, 17% de l'alectinib et 7% d'autres molécules. Parmi ces 7% soit 4

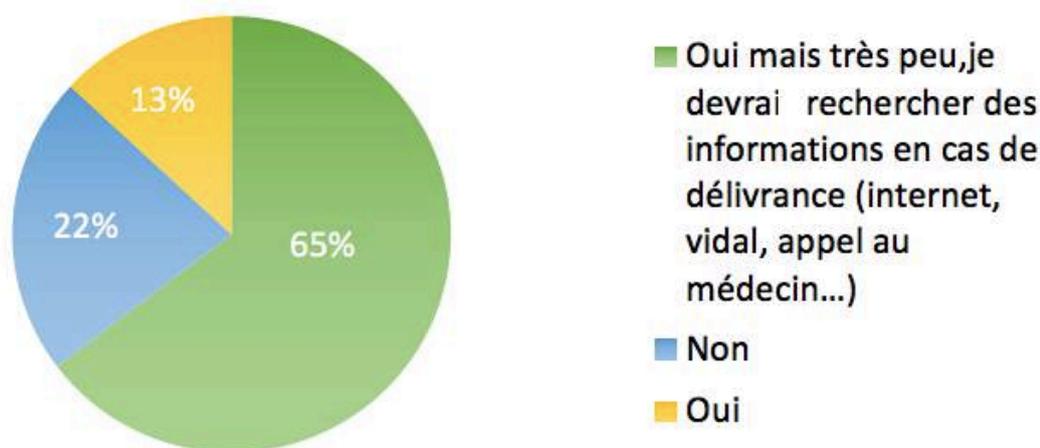
personnes, 1 personne a répondu avoir déjà délivré du Zelboraf® (vemurafenib) qui est un ITK ayant l'AMM dans le traitement des mélanomes non-opérables, une autre a délivré de l'Iressa® (gefitinib), une du Xeljanz® (Tofacitinib) utilisé dans le traitement de certaines maladies autoimmunes (polyarthrite rhumatoïde), et une autre a admis qu'elle ne s'en rappelait plus.

Cela montre donc que malgré le fait que les réarrangements de *ALK* ou *ROS1* sont retrouvés respectivement dans 5% et 3% des CBNPC, un certain nombre de pharmaciens et 2 préparateurs ont déjà été amenés à en délivrer, et donc à conseiller le patient sur ces molécules à l'officine.

e) Connaissance de l'équipe officinale

La question était « connaissez-vous ces médicaments ? ».

Connaissance de ce type de médicament



65% des participants, soit 121 personnes, ont déclaré connaître un peu ces médicaments et avoir besoin d'informations supplémentaires, 22% pas du tout et 13% oui.

Si l'on détaille les réponses en fonction des professions et des âges, on peut établir les tableaux suivants :

	Préparateur	Étudiant en pharmacie	Pharmacien diplômé
Oui	0%	29%	13%
Non	48%	9%	16%
Oui, mais très peu	52%	62%	71%

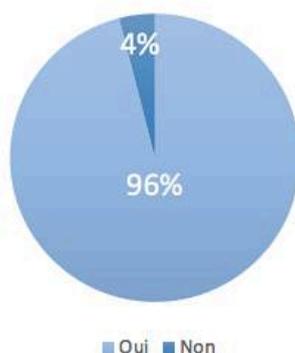
	- de 25 ans	25 - 40 ans	41 – 55 ans	+ de 55 ans
Oui	25%	14%	3%	14%
Non	22%	18%	29%	29%
Oui, mais très peu	53%	68%	68%	57%

On remarque qu'en général les étudiants en pharmacie et les pharmaciens diplômés ont une meilleure connaissance. Ce sont surtout les étudiants et les moins de 25 ans, ce qui est concordant, qui déclarent bien connaître ces médicaments. Ces résultats peuvent s'expliquer par 2 raisons. D'une part, les pharmaciens et les étudiants ont eu une formation approfondie de par leurs études. D'autre part, les étudiants sont plus nombreux à connaître ces médicaments car ce sont des enseignements abordés à la faculté, et ces enseignements sont assez nouveaux puisque l'apparition des thérapies ciblées en officine est récente. Cependant, en général, il ressort nettement que l'équipe officinale voudrait être mieux formée.

f) Connaissance des patients sur leurs thérapies ciblées

La question était « Pensez-vous que les patients prenant ces thérapies ont besoin d'informations au moment de la délivrance ? (Connaissance du médicament, indication des modalités de prise gestion, prévention d'effets indésirables) ».

Besoins d'accompagnement des patients lors de la délivrance



96% ont répondu positivement. Il apparaît donc clairement que les patients ont besoin d'être plus accompagnés et mieux informés lors de la délivrance pour la prise de ces traitements.

Le pharmacien apparaît alors comme un acteur indispensable dans la prise en charge, d'où l'importance d'une meilleure connaissance de ce sujet. C'est pourquoi je vais exposer dans la suite de cette partie comment le pharmacien peut accompagner au mieux le patient en officine. Ma thèse portant sur l'adénocarcinome bronchique avec réarrangement des gènes *ALK* ou *ROS1*, je vais m'intéresser en particulier aux patients traités par ITK anti-ALK et anti-ROS1, c'est-à-dire l'alectinib ou le crizotinib en 1^{ère} ligne de traitement.

II. Conseils lors de la première délivrance

Lors de la toute première présentation de l'ordonnance, il convient d'accompagner la délivrance d'un certain nombre de conseils, afin que le médicament soit le plus efficace possible mais aussi afin de limiter l'apparition de certains effets indésirables. En effet, dans la majorité des cas, le médicament est prescrit à l'hôpital, dispensé dans une pharmacie de ville et auto-administré par le patient à son domicile. Il n'y a donc aucun intermédiaire pour accompagner le patient. Le pharmacien doit alors prendre le relais afin de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement dès la première délivrance.

Ces conseils doivent être prodigués dans un langage simple et accessible afin que toutes les informations soient bien comprises.

1. Posologie

L'Alecensa[®], est disponible sous un conditionnement contenant 4 boîtes de 56 gélules ou sous forme d'un flacon de 240 gélules. Chaque gélule est dosée à 150 mg de principe actif. Comme vu précédemment, la dose recommandée est de 600 mg deux fois par jour, soit quatre gélules le matin et quatre gélules le soir. Elles doivent être prises entières, c'est à dire ni dissoutes ni ouvertes, et au cours d'un repas afin de garder une exposition optimale⁽⁵⁶⁾. Le traitement doit être pris en continu.

Le Xalkori[®] est présenté dans un conditionnement de 60 gélules dosées à 200mg ou dans une boîte contenant le même nombre mais dosées à 250 mg. La posologie initiale étant de 250 mg deux fois par jour, la prise est d'une gélule le matin et une gélule le soir entière, quotidiennement et sans interruption. Elles peuvent être avalées pendant ou en dehors des repas, mais une fois le traitement instauré, les prises doivent se faire toujours au même moment de la journée ou au même moment du repas⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾.

Le traitement ne doit pas être arrêté ni diminué sans l'avis du médecin prescripteur.

Ce rappel de posologie permet d'anticiper les problèmes de sur- ou de sous-observance à l'origine d'échecs thérapeutiques.

2. Oubli de prise et vomissements

Si le patient a oublié la prise à l'heure habituelle, deux cas peuvent se présenter :

- En cas d'oubli de moins de 6 heures, les gélules peuvent être prises immédiatement.
- En cas d'oubli de plus de 6 heures, il ne faut pas rattraper la dose mais prendre la prochaine à l'heure habituelle, sans la doubler.

Il faut encourager les patients à noter dans leur carnet de suivi les oublis afin de le présenter lors de la prochaine consultation.

En cas de vomissements, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire, mais attendre la prochaine prise⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾.

3. Exposition au soleil

En raison du risque de phototoxicité, pendant toute la durée de traitement par Alecensa® et jusqu'à au moins 7 jours après l'arrêt du traitement, toute exposition au soleil est à éviter. Si le patient doit tout de même s'exposer, il faut lui conseiller de s'appliquer une protection solaire à large spectre anti-UVA et UVB, ainsi qu'un baume pour les lèvres indice 50+(56).

4. Grossesse et allaitement

Il convient lors de chaque délivrance, grâce au dossier pharmaceutique (DP), de s'assurer que les patientes en âge de procréer ont une contraception hautement efficace en raison des risques de malformations fœtales. En effet, l'action de ces ITK sur certaines enzymes hépatiques, telles que les cytochromes P3A4, pourrait influencer la concentration de leurs substrats, la contraception doit donc être adaptée afin d'être sûr de son efficacité. Elle doit être poursuivie au moins 90 jours après l'arrêt du traitement(56)(80).

En raison de l'absence de données cliniques permettant de savoir si ces molécules ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel, l'allaitement est à proscrire.

5. Interactions médicamenteuses

Lors de la première délivrance, mais aussi à chaque fois que le patient se présente à l'officine, il faut examiner le DP du patient afin d'éviter toutes interactions médicamenteuses pouvant agir sur l'efficacité ou la toxicité du médicament.

L'alectinib et son principal métabolite actif M4, ainsi que le crizotinib, sont métabolisés au niveau hépatique via le CYP3A4. Il faut donc éviter tous les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP :

Inducteurs du CYP3A4	Inhibiteurs du CYP3A4
Jus et pulpe de pamplemousse Macrolides (clarithromycine, télithromycine, troléandomycine) Antifongiques azolés Antiviraux inhibiteurs de protéases Amiodarone Diltiazem, Vérapamil	Alcool Tabac Millepertuis Corticoïdes à haute dose Anticonvulsivants (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne) Anti-infectieux (Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine)
Risque : Baise des concentrations plasmatiques ↓ Perte d'efficacité	Risque : Augmentation des concentrations plasmatiques ↓ Toxicité

L'alectinib et le crizotinib peuvent en retour modifier les concentrations de certains médicaments. Il a été démontré que le crizotinib est un inhibiteur des CYP3A et des CYP2B6, l'administration concomitante d'un médicament métabolisé par ces derniers, risque d'entraîner une augmentation de sa concentration plasmatique, en particulier les médicaments à marge thérapeutique étroite⁽⁸¹⁾. Selon des études *in-vitro*, l'alectinib serait un inhibiteur du CYP2C8, et il faut donc rester prudent de la même façon lors de l'administration de médicaments qui sont ses substrats⁽⁸²⁾.

L'alectinib et le crizotinib seraient des inhibiteurs de la glycoprotéine-P (P-gp) intestinale selon des études *in-vitro*, et il existe donc un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp pouvant majorer leurs effets indésirables. En cas d'association, une surveillance clinique et pharmacologique est importante⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾.

Médicaments substrats de la P-gp
Cardiovasculaires : digoxine, rivaroxaban, dabigatran Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Loperamide, ondansetron

Concernant les médicaments augmentant le pH gastrique (anti-H2, IPP) ou les pansements gastro-intestinaux, aucune interaction n'a été démontrée.

L'association du Xalkori avec d'autres agents bradycardisants, des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou des antiarythmiques doit être évitée⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁴⁾.

Médicaments bradycardisants
Antihypertenseurs
Bêta-bloquants
Anti-arythmiques : amiodarone, disopyramide, dronedarone, hydroquinidine, quinidine
Anticalciques : clonidine, diltiazem, verapamil
Anticholinestérasiques : ambenonium, donepezil, galantamine neostigmine, pyridostigmine, rivastigmine
Autres : digoxine, ivabradine, mefloquine, midodrine, Pilocarpine

6. Remise d'un carnet de suivi et d'une fiche spécifique

Si cela n'a pas été fait lors de la consultation de primo-prescription chez l'oncologue, il convient de remettre spontanément au patient un carnet de suivi à présenter à chaque consultation médicale ou renouvellement d'ordonnance, afin de le suivre personnellement. Ce carnet, tel que celui publié par l'Observatoire dédié au cancer des OMÉDIT Bretagne-Pays de Loire (Annexe 4) ou celui spécifique au Xalkory® publié par Pfizer® (Annexe 5) permet au patient de se souvenir plus facilement des informations (rendez-vous, examens médicaux, suivi des prises médicamenteuses), de noter au quotidien ses ressentis permettant aux soignants ensuite d'adapter au mieux le traitement ou encore ses questions à poser.

On peut aussi remettre au patient une fiche générale validée et actualisée d'une ou deux pages permettant de récapituler les informations données lors de la première délivrance telles que celles publiées également par l'OMÉDIT Bretagne-Pays de Loire (annexe 6) ou par la SFPO (société française de pharmacie oncologique) (annexe 7).

III. Prise en charge des effets indésirables

Même si le mécanisme d'action des thérapies ciblées est plus spécifique que celui des chimiothérapies, des effets indésirables peuvent survenir. Leur apparition impacte la qualité de vie du patient et peut être à l'origine d'une mauvaise observance ou d'un arrêt du traitement⁽⁸⁶⁾. Les patients se tournent souvent dans un premier temps vers le pharmacien d'officine afin d'obtenir des conseils ou simplement être rassurés. Le pharmacien doit donc bien connaître les potentiels effets indésirables, afin de les prévenir ou de les traiter au mieux. Le pharmacien doit également savoir reconnaître les stades de gravité afin d'orienter rapidement vers un médecin spécialiste ou les urgences si besoin.

1. Gradation des effets indésirables

Afin de pouvoir évaluer avec précisions les effets indésirables et de pouvoir communiquer dans le même vocabulaire que l'oncologue, le pharmacien doit pouvoir les grader grâce à la terminologie NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) divisée en 5 grades⁽⁸⁷⁾. Chaque grade fait référence à la sévérité de l'EI (figure 47).

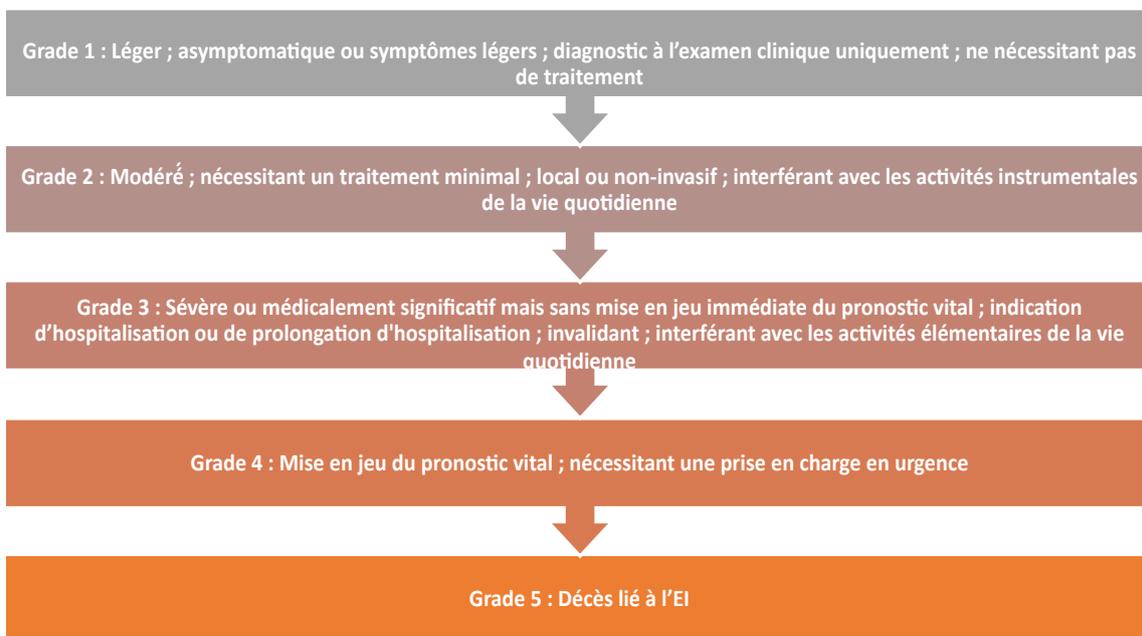


Figure 47 : Grades des effets indésirables selon le CTCAE⁽⁸⁷⁾. Le « ; » signifie ou ; Activités instrumentales de la vie quotidienne = préparer ses repas, faire les courses utiliser un téléphone ; Activités élémentaires de la vie quotidienne = faire sa toilette, s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments, ne pas rester alité.

Ces grades sont valables pour la plupart des effets indésirables. Le pharmacien peut en général prendre en charge des effets de grade 1 ou 2.

2. Principaux effets indésirables observés

a) Principaux effets indésirables de l'Alecensa®

Les résultats de l'étude Alex (B028984) de phase III et de deux essais cliniques de phase II (NP28761, NP28763) incluant 405 personnes au total, ont permis de recenser les effets indésirables signalés et leur fréquence chez les patients traités par Alecensa®⁵⁶. Les trois principaux étaient :

- Les affections gastro-intestinales, dont la plus courante était la constipation (35%)
- L'apparition d'œdème (30%) qu'il soit périphérique, généralisé, palpébral, périorbital, facial ou localisé.
- L'apparition de myalgie et de douleur musculo-squelettique (28%)

b) Principaux effets indésirables du Xalkori®

Deux études de phase III randomisées (Etudes 1007 et 1014) et deux études à bras unique (Études 1001 et 1005), soit un total de 1 722 patients, ont permis de recenser les effets indésirables⁸⁸. Les trois principaux étaient :

- Les affections oculaires se traduisant par un trouble de la vision (diplopie, halo, photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, détérioration de la vision, persistance visuelle, corps flottants du vitré) à 63%
- Les affections gastro-intestinales, dont les plus courantes étaient les nausées et la diarrhée (57% et 54%, respectivement)
- L'apparition d'œdème (œdème de la face, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire) à 47%

3. Prise en charge des principaux effets indésirables à l'officine

Pour chaque effet indésirable, nous traiterons d'une prise en charge allopathique, homéopathique et à base de compléments alimentaires que le pharmacien peut proposer en première intention en officine. En raison de l'absence de données scientifiques concernant les possibles interactions entre la phytothérapie, la gemmothérapie, l'aromathérapie et l'alectinib

ou le crizotinib, ces thérapies ne seront pas développées. Nous pouvons seulement affirmer que certaines plantes peuvent interagir avec ces molécules en raison de leur action sur les CYP3A4, de leur hépatotoxicité ou de leur risque d'allongement de l'intervalle QT, et que leur usage est déconseillé (cf. tableau 9) :

Inhibiteur du CYP3A4	Inducteur du CYP3A4	Pouvant favoriser une hépatotoxicité	Allongeant l'intervalle QT
Jus de pamplemousse, Jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge	Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge	Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latérisflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz	Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit

Tableau 9 : Interactions possibles avec la phytothérapie

Le pharmacien peut se référer pour les thérapies orales au site <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/users/login> qui recense les études cliniques et cas rapportés d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques.

a) Affections gastro-intestinales

Selon les études précédemment citées, la plupart des effets gastro-intestinaux étaient fréquents mais de sévérité faible ou modérée pour la grande majorité des volontaires. Pour l'Alecensa[®], le délai moyen de survenue de ces événements était de 21 jours et leur fréquence diminuait après le premier mois de traitement⁽⁸³⁾. Concernant le Xalkori, le délai médian de survenue des nausées et vomissements était de 3 jours et leur fréquence diminuait après 3

semaines de traitement. Le délai d'apparition des diarrhées et des constipations étaient respectivement de 13 et 17 jours⁽⁸⁴⁾. Les troubles digestifs sont donc rarement persistants ou sévères. Les mesures hygiéno-diététiques, rappeler l'importance de la prise du crizotinib pendant les repas et les traitements symptomatiques permettent de les contrôler en général⁽⁸⁹⁾. La prise en compte de ces effets doit survenir rapidement car leur persistance au long cours peut altérer l'observance du traitement.

i. Constipation

Le pharmacien doit d'abord s'assurer qu'il s'agit bien d'une constipation définie par des selles trop peu fréquentes par rapport au rythme habituel du patient (moins de trois selles par semaines en général) et un changement de consistance (plus dures, difficultés d'exonérations voire douloureuses)⁽⁹⁰⁾. Il doit ensuite évaluer le grade selon les critères CTCAE détaillés dans le tableau suivant (tableau 10) :

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile

Tableau 10 : Critères NCI-CTC de la constipation

- Conseils Hygiéno-diététiques

Les premiers conseils à donner sont des conseils hygiéno-diététiques. Il faut inciter le patient à pratiquer une activité physique adaptée, ainsi qu'à se présenter toujours au même moment à la selle afin de conditionner le réflexe d'exonération.

Au niveau de l'alimentation, il est important d'augmenter sa consommation de fibres (les aliments les plus riches en fibres étant les céréales complètes, les fruits secs, les légumes secs et, à un degré moins important, les légumes et les fruits frais⁽⁹¹⁾) afin d'atteindre 15 à 30 g/j en 2 prises quotidiennes⁽⁹²⁾. Il faut éviter le riz, les carottes, les repas riches en graisses, le coing, les bananes et le chocolat. La ration hydrique doit être au moins de 1,5L par 24 heures en privilégiant les eaux riches en magnésium.

Ces conseils sont à appliquer de façon conjointe afin d'être efficaces.

- Traitement allopathique

Il existe différents types de laxatifs à conseiller à l'officine comme montrés dans le tableau ci-dessous :

Traitement et mécanisme d'action	Produit et posologie
Laxatif osmotique (effet osmotique)	Macrogol, Lactulose (1 à 2 sachets par jour de préférence le matin, 1 sachet par verre d'eau)
Laxatif stimulant (stimulation de la motricité colique)	Bisacodyl (1 à 2 comprimés par jour), anthracéniques, huile de ricin (1 à 2 cuillères à soupe)
Emollients (lubrification et ramollissement du bol fécal)	Huile de paraffine (1 à 3 cuillères à soupe/jour)
Laxatifs de lest (formation d'un ballast qui retient l'eau dans la lumière intestinale)	Mucilage
Laxatifs par voie rectale (facilite l'expulsion des selles)	Suppositoires effervescents ou à la glycérine, lavements (1 suppositoire ou récipient ½ heure avant l'heure choisie de l'exonération)

Les laxatifs osmotiques, accompagnés de conseils hygiéno-diététiques, sont à privilégier en première intention en raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance⁽⁹³⁾. Si cela est insuffisant, un médicament provenant d'une autre classe de laxatifs, tels que les stimulants ou les émollients, peut être ajouté. Les doses peuvent ensuite être optimisées et un autre agent, comme les suppositoires ou les lavements, peut-être, si nécessaire, ajouté. Si ces thérapies

s'avèrent inefficaces, le patient doit être orienté vers son médecin. En raison des effets indésirables causés par les laxatifs stimulants, ces derniers doivent être utilisés avec parcimonie.

- Compléments alimentaires

On peut conseiller de la poudre de jus de pruneaux ou un complexe associant des fibres solubles (fructo-oligosacharrides, fibre d'acacia et de xanthane) et des fibres solubles.

- Homéopathie

Le pharmacien peut trouver des fiches conseils en homéopathie sur le site internet de la SHISSO (Société Homéopathique Internationale de Soins de Support en Oncologie) où l'on trouve des recommandations par consensus formalisé. L'homéopathie doit se positionner comme une médecine complémentaire et non comme une alternative aux traitements conventionnels en raison du risque de perte de chance. Cependant, elle peut être intéressante chaque fois qu'un symptôme interstitiel se présente ou qu'un complément thérapeutique est nécessaire⁽⁹⁰⁾, si le patient le souhaite. Il n'y a aucun risque d'interactions avec l'homéopathie sous forme de granules ou de comprimés cependant l'usage de teinture mère est formellement contre indiqué en raison de la présence d'alcool.

En cas de constipation, le pharmacien peut conseiller :

-*Opium* 9CH 3 granules 3 fois par jour pendant toute la période de constipation⁽⁹⁵⁾.

ii. Diarrhées

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.

Tableau 11 : Critères NCI-CTC de la diarrhée

La diarrhée chez l'adulte est définie par une émission de selles trop fréquentes, trop abondantes, de consistance anormale (liquides ou très molles) et de poids supérieur à 300g/j⁽⁹²⁾. Avant de proposer un traitement contre la diarrhée, le pharmacien doit exclure toutes les autres causes possibles et l'orienter vers l'oncologue s'il y a une fièvre, des douleurs abdominales importantes, du sang dans les selles ou plus de 4 selles par jour. Il doit également se renseigner sur son contexte d'apparition, car une diarrhée infectieuse ne doit pas être traitée par du loperamide au risque d'aggraver l'infection.

- Conseils Hygiéno-diététiques

Les aliments risquant d'aggraver la diarrhée sont à proscrire (repas épicés irritants pour l'intestin tout comme l'alcool, repas riches en graisses, caféine, boissons glacées et/ou gazeuses, lait, fruits et légumes crus, céréales, pains complet ou multi-céréales, légumineuses, jus de fruits) ainsi que les produits sans sucre ou dit « light » en raison de leur teneur en sorbitol connu pour ses effets laxatifs. Sont à privilégier ceux qui ralentissent le transit intestinal (viandes blanches, poissons maigres, féculents raffinés pauvres en fibres, carottes, bananes, pâte de coing, poires, fromage à pâte cuite). L'apport d'eau doit également être important afin de compenser les pertes hydriques lorsque les selles sont liquides (1,5L par jour au minimum en évitant les eaux riches en magnésium)⁽⁹⁶⁾.

Si la diarrhée est très abondante, on peut conseiller des soins du siège fréquents pour éviter une irritation locale à l'aide d'une douche à l'eau fraîche ou tiède et d'un séchage par tamponnement.

- Traitement allopathique

Le loperamide, un ralentisseur du transit est souvent conseillé en première intention devant toute diarrhée aigue supposée non infectieuse et non hémorragique à la posologie de 2 comprimés à 2mg d'emblée, puis 1 comprimé après chaque selle liquide, sans dépasser 8 comprimés par jour.

La diosmectite à la posologie de 3 sachets par jour est efficace pour réduire la durée de la diarrhée. Il doit être administré à distance de tout autre médicament.

Si aucune amélioration n'est observée au bout de 24 heures, qu'elle évolue en grade 3 ou 4 ou que des signes de complications apparaissent (crampes, nausées, vomissements, fièvre, déshydratation), une admission en milieu hospitalier s'impose⁽⁸⁶⁾.

- Compléments alimentaires

Certains pré/probiotiques ou levures peuvent être efficaces dans le traitement de la diarrhée ou en complément (contre indiqués si le patient possède une chambre implantable) :

- *Lactobacillus casei variété rhamnosus* (Lenia® sous forme de gélule à 250 mg deux à huit gélules par jour)
- *Lactobacillus fermentum* et *delbrueckii* inactivées (Lactéol®, 340 mg deux à trois fois par jour)
- *Saccharomyces boulardii* (Ultra-levure® qui est une flore de substitution à base de levures, 200 mg par jour)⁽⁹⁷⁾

- Traitement homéopathique

Le pharmacien peut conseiller :

-*Arsenicum album* 30CH 3 granules le soir

-*Podophyllum* 5CH 3 granules 3 fois par jour pendant les périodes de diarrhées⁽⁹⁵⁾

iii. Nausées et vomissements

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Nausée	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apports hydriques insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale	-	-	Trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.

Tableaux 12 et 13 : Grades de la nausée et des vomissements selon CTCAE

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Vomissement	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	>= 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables particulièrement redoutés par les patients en raison de leurs impacts sur leur qualité de vie. Les thérapies ciblées sont en général des molécules faiblement ou moyennement émétisantes⁽⁹⁸⁾ mais ces effets indésirables peuvent survenir lors du premier mois de traitement en particulier et plus fréquemment le matin⁽⁹⁹⁾. Si des douleurs importantes apparaissent simultanément aux vomissements, une consultation est impérative.

- Conseils Hygiéno-diététiques

Des repas légers fractionnés sont conseillés, ainsi que de l'eau fraîche en petite quantité entre les repas, du soda cola dégazéifié, des biscottes, des fruits cuits, des viandes maigres. Les aliments riches en graisses sont à éviter tout comme les boissons gazeuses, le tabac, le café, le lait, l'alcool ou encore certaines odeurs. Il est inutile de se forcer à manger au risque d'acquérir des aversions alimentaires durables. Il faut attendre au moins une heure avant de s'allonger après un repas⁽¹⁰⁰⁾.

En cas de vomissements, le patient doit se rincer la bouche à l'eau froide et attendre 1 à 2 heures avant de manger.

- Traitement Allopathique

Tous les médicaments anti émétiques efficaces dans les nausées et vomissements provenant des thérapies ciblées sont soumis à prescription :

-Métoclopramide (antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2)

-Dompéridone (antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2)

-En cas d'échec ou d'intolérance, l'administration d'un sétron (ondansétron, granisétron, palonosétron, tropisétron)

Afin de diminuer le risque d'apparition ou de nausées, le pharmacien peut conseiller l'administration de ces principes actifs au cours des repas si cela est possible. Une prise unique journalière de sétron, par voie orale 1 heure avant la prise de l'anticancéreux, peut être envisagée⁽⁹⁸⁾.

- Traitement Homéopathique

En traitement des nausées sont conseillés :

- *Nux vomica* 5CH 3 granules 3 fois par jour jusqu'à la fin des nausées

- *Ipeca* 9CH si *Nux vomica* est inefficace

- *Colchicum* 9CH si nausées aux odeurs⁽⁹⁵⁾

b) Œdèmes

Œdème du cou	Œdème localisé du cou asymptomatique	Œdème du cou modéré ; discret comblement des repères anatomiques ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Œdème du cou généralisé (ex : difficulté à tourner la tête) ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par un gonflement lié à une accumulation excessive de liquide dans le cou.
Œdème du tronc	Gonflement ou atténuation de l'architecture anatomique à l'examen clinique rapproché	Atténuation franche de l'architecture anatomique ; comblement des plis cutanés ; modification franche des contours anatomiques habituels ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Déviations macroscopiques des contours anatomiques habituels ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par un gonflement lié à une accumulation excessive de liquide dans la région du tronc.
Œdème facial	Œdème facial localisé	Œdème facial localisé modéré ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Gonflement sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par un gonflement lié à une accumulation excessive de liquide dans les tissus de la face.
Œdème localisé	Localisé, pas d'invalidité ou de trouble fonctionnel	Œdème localisé modéré nécessitant un traitement ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Œdème localisé sévère nécessitant un traitement ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par un gonflement lié à une accumulation excessive de liquide dans un site anatomique spécifique.

Tableau 14 : Critères NCI-CTC des œdèmes ⁽⁸⁷⁾

L'un des signes précoces du lymphœdème est l'existence d'un différentiel égal ou de plus de 1,5cm à deux mesures successives par rapport au membre sain ou une différence de volume d'au moins 10% par rapport au membre sain⁽¹⁰¹⁾.

Une surveillance renforcée est nécessaire si le patient est une femme et s'il y a une présence de facteurs favorisants tels qu'une hypoalbuminémie. Une dyspnée associée à un œdème des membres inférieurs peut être le symptôme d'une insuffisance cardiaque, le patient doit alors être rapidement orienté vers un spécialiste afin d'écartier ce risque.

- Conseils Hygiéno-diététiques

Plusieurs conseils peuvent être donnés aux sujets à risque ou pour des débuts d'œdème :

-Réduire la consommation de sel (pain, condiments, charcuteries...) et de produits présalés (environ 3g de sel/jour)

-Éviter les boissons gazeuses et les comprimés effervescents

-Privilégier les fruits et légumes

-Adapter son quotidien en portant des bas de contention classe 2 ou 3 et/ou un manchon en prévention du lymphoedème

-Consulter un kinésithérapeute pratiquant le drainage lymphatique

- Traitement Allopathique

En pratique, l'administration des diurétiques (soumis à prescription) n'est pas recommandée en raison des risques cardiologiques et de la survenue de troubles ioniques. La recommandation est chez les patients à risque le suivi des règles hygiéno-diététiques citées précédemment⁽⁸⁹⁾.

- Traitement Homéopathique

En cas de lymphoedème :

- *Bovita gigantea* 5CH : 5 granules

- *Rana bufo* 5CH : 5 granules

À alterner toutes les heures avec :

- *Apis mellifica* 15CH : 5 granules

- *Natrum sulfuricum* 15 CH : 5 granules

En cas d'asthénie associée à l'œdème :

- *Aceticum acidum* 15CH : 5 granules matin et soir

- *Natrum muriaticum* 9CH : 5 granules matin et soir

c) Myalgies et douleurs musculo-squelettiques

Les myalgies et les douleurs musculo-squelettiques sont, la plupart du temps, gérées sans réduction des doses d'anticancéreux et conduisent rarement à l'arrêt du traitement⁽⁹⁸⁾. Cependant ces effets indésirables ont été rapportés chez certains patients dans les essais pivots dont des événements de grade 3 associés à une augmentation des CPK (créatine phosphokinase) survenant en moyenne 14 jours après le début du traitement par Alecensa®. Les patients doivent être incités à déclarer toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Le taux de CPK doit être mesuré toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement ou chez les patients déclarant ces symptômes⁽⁸³⁾.

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Affections musculosquelettiques	Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	-

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Myalgie	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée trouvant son origine au niveau d'un muscle ou de plusieurs.

Tableau 15 : critères NCI-CTC des affections musculosquelettiques et myalgie

- Conseils hygiéno-diététiques et compléments alimentaires

L'application de chaleur sur la zone douloureuse (crème, patch, poche, ...) peut être efficace pour soulager la douleur. Il faut inciter le patient à favoriser l'immobilisation et à se relaxer. Un apport hydrique suffisant et une supplémentation orale en calcium (dose journalière recommandée est d'environ 1500 mg par jour) et en magnésium permettent de traiter les crampes musculaires. Une alimentation diversifiée riches en protéines et en vitamine B (foie de

veau, thon, saumon, chou, lentilles, abricots, melons, cerises, germes de blé...) doit être observée en prévention.

- Traitement Allopathique

Les douleurs qui tendent à diminuer au cours du traitement peuvent être prises en charge par des antalgiques de palier I (paracétamol) en première intention.

- Traitement Homéopathique

En prévention et en traitement des douleurs musculosquelettiques :

- *Rhus toxicodendron* 9CH

- *Ruta graveolens* 5CH

3 granules de chaque 2 à 3 fois par jour selon les douleurs⁽⁹⁵⁾.

d) Troubles visuels

Des troubles visuels à type de persistance rétinienne au niveau du champ visuel périphérique, de stries lumineuses ou de flash visuels sans relation avec une source de lumière réelle dans un contexte de faible luminosité ont été rapportés. Un dédoublement des contours d'objets peut survenir en situation de contraste lumineux important (figure 48).

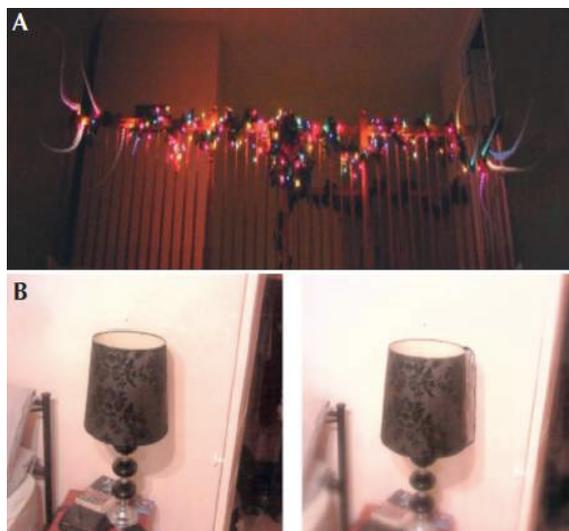


Figure 48 : Troubles visuels liés au crizotinib⁽⁸⁹⁾
A : stries lumineuses sans rapport avec une source de lumière réelle
B : Dédoublment des contours d'objets en cas de luminosité importante

Généralement, ces troubles visuels surviennent aux extrêmes du nyctémère pendant moins d'une minute et l'examen ophtalmologique des patients atteints est normal(89). Ces troubles apparaîtraient de façon progressive à l'initiation du traitement et surviendraient de moins en moins fréquemment avec le temps(98). Selon les essais PROFILE, les troubles visuels étaient de grade 1 dans 96% des cas et de grade 2 dans 3% des cas.

Le rôle du pharmacien va être ici d'informer de la survenue éventuelle de ces troubles visuels, ainsi que de rassurer le patient sur leur absence de gravité. Il doit également prévenir sur les précautions à prendre en matière de conduite automobile en situation de faible luminosité et d'utilisation de machines. Un avis ophtalmologique est recommandé en cas de persistance des troubles ou en cas de baisse de l'acuité visuelle caractéristique d'une toxicité de grade 3(99).

e) Pneumopathie interstitielle

Il existe un risque faible d'apparition de pneumopathies interstitielles mais celles-ci sont graves et surviennent généralement 15 jours après l'instauration du traitement avec une issue pouvant être fatale. Les patients avec une atteinte interstitielle préalable (chimiothérapie, radiothérapie) sont plus à risque. Le pharmacien a ici pour rôle d'orienter rapidement le patient vers l'oncologue en cas d'apparition aiguë et/ou d'aggravation inexplicquée de symptômes pulmonaires tels qu'une toux sèche, une dyspnée ou de la fièvre(99).

f) Autres effets indésirables

Nous avons développé les 3 principaux effets indésirables de l'alectinib et du crizotinib cependant d'autres peuvent subvenir. Certains signes, en plus de ceux évoqués précédemment, doivent être signalés sans délai au médecin :

Signes et symptômes	Examen clinique et explorations complémentaires
Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales)	Bilan hépatique
Suspicion de pancréatite (douleur abdominale inexplicquée)	Dosage du taux sérique de lipase
Signes cliniques d'infection	Contrôle de l'hémogramme
Syncopes	Réalisation d'un ECG et consultation cardiologique

Tableau 16 : Signes et symptômes à signaler sans délai au médecin(99)

En cas de doute, le pharmacien peut se référer au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de chaque médicament qui contient notamment le recensement et les caractéristiques des effets indésirables rapportés et aux fiches conseils destinées aux professionnels de santé (cf. paragraphe DII6).

Le pharmacien doit également réaliser une déclaration d'effets indésirables auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou inciter les patients à le faire eux-mêmes sur le site ansm.sante.fr rubrique « déclarer un effet indésirable » (Annexe 8).

4. Suivi du patient en officine

a) Entretien pharmaceutique des patients sous chimiothérapie orale

Dans le cadre de l'avenant numéro 11 à la convention pharmaceutique signé par les syndicats de pharmaciens d'officine, l'assurance maladie obligatoire et complémentaire, trois types d'entretien pharmaceutique sont rémunérés actuellement à l'officine : AVK (anti-vitamine K), AOD (anticoagulant oraux direct) et Asthme. Dans le courant de l'année 2020, un nouveau type d'entretien pharmaceutique sera conventionné par l'assurance maladie et ouvert à un droit de rémunération : les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous chimiothérapie orale⁽¹⁰²⁾. Ces entretiens s'inscriraient dans la logique du 3^{ème} objectif du plan cancer 2014-2019 qui est d'accompagner les évolutions thérapeutiques notamment en sécurisant l'utilisation des chimiothérapies orales⁽¹⁰³⁾. Ils permettraient une prise en charge optimale et personnalisée du patient. En effet selon l'article 10-2 de la convention nationale des pharmaciens d'officine l'entretien doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ;
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ;
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement ;
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement⁽¹⁰⁴⁾.

b) Étapes de l'entretien pharmaceutique

Les modalités du déroulement de l'entretien pharmaceutique des patients sous chimiothérapie orale n'ont pas encore été définies, mais elles suivront probablement celles existant déjà pour les autres entretiens thérapeutiques. Le pharmacien peut dès maintenant en

réaliser même s'il n'est pas rémunéré afin d'accompagner au mieux le patient, surtout lors des premières semaines de traitement. Actuellement, les entretiens pharmaceutiques se déroulent en trois grandes étapes :



Figure 49 : Déroulement des entretiens pharmaceutiques⁽¹⁰⁶⁾

Nous ne savons pas encore quelles seront les étapes des entretiens des patients sous chimiothérapie orale, mais nous pouvons déjà être sûrs selon les recommandations de la SFPC⁽¹⁰⁷⁾ (société française de pharmacie clinique) et au regard du déroulement actuel des entretiens pharmaceutiques rémunérés⁽¹⁰²⁾, que certaines étapes seront indispensables à une bonne prise en charge du patient :

- 1- Identifier le patient, les aidants et l'équipe soignante : La première étape consiste à faire connaissance avec le patient et recueillir des informations générales sur le patient (âge, poids, oncologue, médecin traitant, infirmière, entourage familial, habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement, existence d'un carnet de suivi ou non, etc.). Le pharmacien peut établir la liste des traitements pris et à prendre par le patient prescrit ou non (possibilité de le préparer avant l'entretien).
- 2- Vérifier les contre-indications médicamenteuses
- 3- Donner des informations concernant le traitement si cela n'a pas encore été fait ou s'il y a besoin de répéter (posologie, durée de traitement, précautions d'emploi, bon usage des médicaments). Si cela n'a pas été fait lors de la première délivrance, le pharmacien peut remettre une fiche d'information au patient sur sa chimiothérapie orale.

- 4- Prendre connaissance des analyses biologiques nécessaires pour l'initiation, la poursuite et la surveillance du traitement si besoin.

- 5- Faire le point sur les effets indésirables (EI) et les grader selon le NCI. Si aucun EI n'a été ressenti, on peut présenter les EI possibles en précisant qu'il est possible que ces derniers ne surviennent jamais puis proposer des mesures de prévention.

- 6- Prendre en charge précocement les effets indésirables par des conseils appropriés (ou une orientation vers un médecin).

- 7- Évaluer les connaissances du patient sur son traitement, son observance, son adhésion (cette étape peut se faire à l'aide de scores validés par exemple), les modalités de prise afin d'adapter au mieux son traitement. Si un problème est rencontré par le patient sur ces points, le pharmacien peut lui proposer des solutions telles que l'utilisation d'un plan de prise, d'un pilulier avec alarme, applications smartphone, etc.

Toutes ces étapes montrent que le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prise en charge du patient afin de le conseiller, de le rassurer, de lui apporter des solutions, de l'orienter vers les bons destinataires et surtout d'améliorer sa qualité de vie.

5. Possibilités de formation des pharmaciens d'officine

Selon l'étude « UNICANCER : quelle prise en charge des cancers en 2020 ? » la proportion de traitements médicamenteux par voie orale devrait doubler passant de 25 à 50% et les chimiothérapies devraient diminuer de 25%. Comme nous l'avons vu dans les réponses aux questionnaires, le pharmacien d'officine et son équipe souhaiteraient être mieux formés sur ce type de thérapie et ont tout intérêt à le faire en raison de leur rôle majeur dans l'accompagnement des patients. Pour cela plusieurs formations sont déjà mises en place et seront sûrement de plus en plus nombreuses dans l'avenir :

- « **maformationofficinale.com** » propose des formations en e-learning pour toute l'équipe officinale afin de se former depuis la pharmacie ou depuis son domicile. Certaines de ces formations notamment « gestion des effets indésirables des anticancéreux à l'officine » sont éligibles au DPC (développement professionnel continu). Le DPC au titre des dispositions de l'article L.4021-1 du Code de la santé publique constitue une obligation. Il consiste à suivre un parcours de DPC tous les 3 ans afin d'améliorer sa pratique professionnelle.
- « **formation.utipinnovations.fr** » propose également des e-learning mais aussi des formations en présentiel ou encore des évaluations des pratiques professionnelles. Plusieurs formations pour la dispensation des anti-cancéreux par voie orale, l'accompagnement et l'entretien à l'officine sont également validantes pour le DPC.
- « **Ospharm.com** » propose des formations en présentiel dont « chimiothérapies orales anti-cancéreuses : accompagner votre patient dans son parcours de soins ». Cette formation est aussi validante pour le DPC.
- Il existe également d'autres formations que l'on peut retrouver sur « **agencedpc.fr** ». Ce site recense des formations validantes DPC dans toute la France dont certaines sur ce thème.
- Certains réseaux de pharmacie ont une vraie volonté d'améliorer la pratique officinale et font de la formation une de leur priorité tel que le réseau « HPI totum pharmaciens » qui propose des formations par internet dont une à propos des soins de support en cancérologie.
- Comme nous l'avons vu précédemment, le pharmacien peut également trouver des fiches médicaments destinées aux patients et aux professionnels de santé sur différents sites :

<p>e-cancer.fr</p> <p>sfpo.com</p> <p>omeditbretagne.fr</p>

Toutes ces formations validantes pour le DPC montrent que le conseil de l'ordre et les pharmaciens plus généralement ont une réelle volonté d'améliorer la prise en charge de ces patients et sont conscients que leur rôle est essentiel dans l'accompagnement. Toute l'équipe officinale peut disposer de fiches sur les chimiothérapies orales trouvables rapidement et permettant d'être réactifs face à la demande des patients.

E. Conclusion

La recherche des réarrangements *ALK* et *ROS1* dans les cellules tumorales est indispensable lors du diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire. Cette analyse peut s'effectuer sur des prélèvements cytologiques par immunocytochimie puis confirmer par technique FISH. En cas de positivité, le patient reçoit une thérapie ciblée adaptée, délivrée dans un premier temps en pharmacie hospitalière ou directement par le pharmacien d'officine. Le questionnaire réalisé auprès des professionnels de santé travaillant en pharmacie, montre la nécessité d'une bonne connaissance des molécules disponibles afin d'accompagner au mieux le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lung Source : Globocan 2018 International agency for research on cancer World health organization.
2. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 12 mars 2020]. 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. Édition 2018 du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie. In.
4. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. 1 juill 2013;81(1):32-8.
5. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer Amst Neth*. juill 2013;81(1):32-8.
6. FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-(CPNPC)-un-Guide-pour-les-Patients.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-\(CPNPC\)-un-Guide-pour-les-Patients.pdf](https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-(CPNPC)-un-Guide-pour-les-Patients.pdf)
7. Debieuvre D, Locher C, Bourlaud I, Zaegel M, Le Poulain-Doubliez M, Piquet J, et al. 1396P - KBP-2010-CPHG: Characteristics of 6,083 New Cases of Nsclc According to Sex. *Ann Oncol*. 1 sept 2012;23:ix455.
8. Principales indications et non-indications de la radiographie du thorax – Rapport d'évaluation technologique - HAS.
9. Ferretti G, Jankowski A, Calizzano A, Moro-Sibilot D, Vuillez JP. Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon. *Datareviews0221036300893-C2387* [Internet]. 11 juin 2008 [cité 22 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/168548>
10. Fleury-Feith J, Bernaudin J-F. Les examens cytologiques en cancérologie bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir*. févr 2011;28(2):254-65.
11. © Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'inca, boulognebillancourt, juin 2011.
12. Edition 2018 du Référentiel du collège des enseignants d'anatomie pathologique.
13. [Organisation_des_soins_en_cancerologie_mel_20170124.pdf](#).

14. Pasche A, Braunschweig R. Utilité clinique du lavage bronchoalvéolaire. *Rev Médicale Suisse*. 2012;6.
15. Magro P, Ferrandiere M, Hazouard E, Lemarie E, Rabbat A. Diagnostic des pleurésies (hors cancer). [Wwwem-Premiumcomdatarevues07618425002100061191](http://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/144698/resultatrecherche/1) [Internet]. 17 avr 2008 [cité 7 mars 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/144698/resultatrecherche/1>
16. Frankel D, Boulard D, Garcia S, Robaglia-Schlupp A, Peker E, Groliere A, et al. Mise en évidence du réarrangement d'ALK et ROS1 en immunocytochimie sur liquides de ponction. *Ann Pathol* [Internet]. 30 janv 2019 [cité 20 mars 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0242649818301871>
17. Couraud S, Westeel V., Toffart A.-C, Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2019. ARISTOT.2019. ISBN 978-2-490858-00-2. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr [Internet]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/12/CBNPC_2019_VDEF.pdf
18. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 mai 2009;4(5):568-77.
19. Stades du cancer du poumon non à petites cellules - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/staging/?region=ns>
20. CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULLES/ Référentiel national de RCP.
21. Guilleminault L, Carmier D, Heuzé-Vourc'h N, Diot P, Pichon E. Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : inhibition de la voie PD1/PDL1. *Rev Pneumol Clin*. 1 févr 2015;71(1):44-56.
22. Guilleminault L, Carmier D, Heuzé-Vourc'h N, Diot P, Pichon E. Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : inhibition de la voie PD1/PDL1. *Rev Pneumol Clin*. 1 févr 2015;71(1):44-56.
23. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*. 2018;6.

24. livreblanc-v111-pages-par-pages.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.atoutcancer.org/assets/livreblanc-v111-pages-par-pages.pdf>
25. Boulland S. Poster stage hospitalier DFASP2-Adénocarcinome bronchique métastatique présentant un réarrangement de ALK ou ROS1 : du diagnostic au traitement. Faculté de Pharmacie Marseille; 2019.
26. Netgen. Thérapies ciblées du cancer pulmonaire : tests moléculaires à partir d'échantillons cytologiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-303/Therapies-ciblees-du-cancer-pulmonaire-tests-moleculaires-a-partir-d-echantillons-cytologiques>
27. Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2011;98(11):1321-34.
28. Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C. Ciblage de la voie de signalisation RAS pour le traitement des cancers. Bull Cancer (Paris). 1 sept 2011;98(9):1019-28.
29. Fumoleau P, Campone M, Coudert B, Mayer F, Favier L, Ferrant E. Cancer du sein et ciblage des récepteurs ErbB (HER). Bull Cancer (Paris). 1 sept 2007;94(6):147-70.
30. Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Rev Mal Respir. 1 avr 2011;28(4):565-77.
31. Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.
32. Netgen. Thérapies ciblées du cancer pulmonaire : tests moléculaires à partir d'échantillons cytologiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-303/Therapies-ciblees-du-cancer-pulmonaire-tests-moleculaires-a-partir-d-echantillons-cytologiques>
33. Baldacci S, Gervais R, Cortot A. Les cancers bronchiques non à petites cellules EGFR-mutés. Rev Mal Respir Actual. 1 sept 2017;9(2):213-23.
34. Lena H, Corre R, Denis M. Un regard simple sur la biologie moléculaire du cancer bronchique : K-Ras. Rev Mal Respir. juin 2010;27(6):639-43.
35. Morère J-F, Westeel V. Oncologie thoracique. Springer Science & Business Media; 2011. 394 p.
36. De Percin S, Planchard D. CBNPC et autres cibles thérapeutiques (BRAF, HER2,

MET, RET, NTRK...). Rev Mal Respir Actual. 1 oct 2018;10(3):446-53.

37. Ilie M, Hofman V, Hofman P. Intérêt de l'immunohistochimie à visée théranostique dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules : applications et limites actuelles. Rev Francoph Lab. 1 janv 2015;2015(468):37-47.

38. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mai 2011;29(15):2046-51.

39. Rouleau G, Boily G, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Séquençage génétique des cancers: validité et utilité cliniques des profils moléculaires obtenus à l'aide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) [Internet]. 2015 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2481475>

40. Ilie M, Long É, Hofman V, Lespinet V, Bordone O, Washetine K, et al. Les méthodes de séquençage de « nouvelle génération » (NGS) et le cancer broncho-pulmonaire: principales technologies, applications et limites actuelles en pathologie. Rev Francoph Lab. 1 janv 2014;2014(458):51-8.

41. Gros A. Séquençage Haut Débit, outil incontournable de biologie moléculaire. :36.

42. Hamard C, Mignard X, Pecuchet N, Mathiot N, Blons H, Laurent-Puig P, et al. IHC, FISH, CISH, NGS dans les cancers bronchiques non à petites cellules : quelles évolutions dans l'ère des biomarqueurs ? Rev Pneumol Clin. 1 oct 2018;74(5):327-38.

43. Lantuejoul S, Mescam-Mancini L, McLeer-Florin A. Réarrangements du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules. 2012;4.

44. Ou S-HI, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, Cui J, Iafrate AJ. Crizotinib for the Treatment of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Success Story to Usher in the Second Decade of Molecular Targeted Therapy in Oncology. The Oncologist. 11 janv 2012;17(11):1351-75.

45. Second-Generation ALK inhibitors for Therapy of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Targeted Oncology. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.targetedonc.com/publications/targeted-therapies-cancer/2015/june-2015/second-generation-alk-inhibitors-for-therapy-of-alk-rearranged-nonsmall-cell-lung-cancer>

46. Moro-Sibilot D, Pinsolle J, Giaj Levra M, Jacquet E, Toffart A-C. CBNPC avec translocation ALK/ROS. Rev Mal Respir Actual. 1 oct 2018;10(3):440-5.

47. Domblides C, Antoine M, Lavole A, Cadranel J, Wislez M. Crizotinib chez les

- patients atteints de cancer bronchopulmonaire ROS1 positifs. Bull Cancer (Paris). avr 2017;104(4):303-10.
48. recommandations-ros1-sfp-afaqap-aout-2018.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.sfpathol.org/media/pdf/recommandations-ros1-sfp-afaqap-aout-2018.pdf>
49. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. J Thorac Oncol. nov 2017;12(11):1611-25.
50. McLeer-Florin A. L'hybridation in situ fluorescente pour la mise en évidence des réarrangements du gène ALK dans les cancers pulmonaires. :2.
51. Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. Lung Cancer. 1 oct 2008;62(1):85-91.
52. Barton D. Oral Agents in Cancer Treatment: The Context for Adherence. Semin Oncol Nurs. 1 mai 2011;27(2):104-15.
53. Hantraye B, Leroux A, Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Actual Pharm. 1 déc 2015;54(551):22-7.
54. Boutayeb S, Zakkouri FZ, Aitelhaj M, Mesmoudi M, Boutayeb A, Boutayeb W, et al. Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. Pathol Biol. 1 août 2012;60(4):229-33.
55. ALECENSA (alectinib) : nouvelle option thérapeutique dans le CBNPC, disponible en ville et à l'hôpital [Internet]. VIDAL. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22850/alecensa_alectinib_nouvelle_option_therapeutique_dans_le_cbnpc_disponible_en_ville_et_a_l_hopital/
56. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT-ALECENSA.
57. Couraud S, Westeel V., Toffart A.-C, Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2019. ARISTOT.2019. ISBN 978-2-490858-00-2. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr.
58. XALKORI (crizotinib), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2779442/fr/xalkori-crizotinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
59. Dong Y, Zhou Z, Wang J, Ma L, Liu Z, Wang Y, et al. Origin of the T790M mutation

and its impact on the clinical outcomes of patients with lung adenocarcinoma receiving EGFR-TKIs. *Pathol - Res Pract*. 1 mai 2019;215(5):946-51.

60. Mhanna L, Mazières J. Addictions oncogéniques et immunothérapie : quelle séquence? *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2019;11(4):S476-83.
61. MEKINIST - TAFINLAR [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911595/fr/mekinist-tafinlar
62. Leduc C. Les avancées de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules. *Wwwem-Premiumcomdatarevues18771203v4i6S1877120312703208* [Internet]. 16 nov 2012 [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/767550/resultatrecherche/1>
63. Mennequier B. Immunothérapie dans le cancer bronchique : les inhibiteurs de Checkpoints. *Rev Mal Respir Actual*. 1 nov 2015;7(4):353-60.
64. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy—Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1 | *Clinical Cancer Research* [Internet]. [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://clincancerres-aacrjournals-org.lama.univ-amu.fr/content/18/24/6580>
65. lp-100622-Avastin-Rcp.pdf.
66. Dansin É, Cousin S, Lauridant G, Mennequier B. Bévacicumab en oncologie thoracique : résultats et aspects pratiques. *Rev Pneumol Clin*. 1 juin 2013;69(3):159-69.
67. VIDAL - OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-pharmacodynamie.htm>
68. RCP ATU cohorte TECENTRIQ ROCHE AVRIL 2019.
69. (CPNPC)-un-Guide-pour-les-Patient-DIAGNOSTIC.pdf.
70. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 5 oct 2014;740:364-78.
71. Nuhrich A. Médicaments antitumoraux dérivés du Platine. :51.
72. Rancoule C, Guy J-B, Vallard A, Ben Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2017;104(2):167-76.
73. Lenglet G. Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. :186.
74. Avendaño C, Menéndez JC. Chapter 2 - Antimetabolites. In: Avendaño C, Menéndez JC, éditeurs. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs* [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2008

[cité 17 sept 2019]. p. 9-52. Disponible sur:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444528247000020>

75. VIDAL - Gemcitabine [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/substances/16506/gemcitabine/>

76. Bhardwaj V, Murthy S, C.K. J, Bhush A. Failure of Pancreatic Cancer Chemotherapy: Consequences of Drug Resistance Mechanisms. In: Srivastava S, éditeur. Pancreatic Cancer - Molecular Mechanism and Targets [Internet]. InTech; 2012 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/pancreatic-cancer-molecular-mechanism-and-targets/failure-of-pancreatic-cancer-chemotherapy-consequences-of-drug-resistance-mechanisms>

77. Martin M, Akhmanova A. Coming into Focus: Mechanisms of Microtubule Minus-End Organization. Trends Cell Biol. 1 juill 2018;28(7):574-88.

78. Tannock IF. Treatment of cancer with radiation and drugs. J Clin Oncol. 1 déc 1996;14(12):3156-74.

79. Fiche ALECENSA® professionnels de santé Version V1-0 / déc 2018 Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire.

80. Fiche XALKORI® professionnels de santé Version V1-2/ mai 2015 Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne /Pays de la Loire Contact F Grudé Obs Cancer Actu fév 2014 : interactions ; Mai 2015 : AMM, Cdts presc, prix, recommandations.

81. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT-Xalkory.

82. MONOGRAPHIE PrXALKORIMD Crizotinib en capsules Capsules dosées à 200 et à 250 mg Inhibiteur de protéine kinase (L01XE16) M.C. de Pfizer Canada SRI 17300, autoroute Transcanadienne Kirkland (Québec) H9J 2M5 EMD Serono, division d'EMD Inc. Canada 200-2695 North Sheridan Way Mississauga (Ontario) L5K 2N6 EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne M.D. de Pfizer Inc. Pfizer Canada SRI, licencié ©Pfizer.

83. MONOGRAPHIE AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS PrALECENSARO® alectinib (sous forme de chlorhydrate d'alectinib) Gélule, 150 mg Inhibiteur de protéine kinase (L01XE).

84. ALECENSA 150 mg gé - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.lama.univ-amu.fr/medicament/alecensa_150_mg_gel-179113-effets_indesirables.html

85. XALKORI 200 mg gé - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible

sur: https://evidal-vidal-fr.lama.univ-amu.fr/medicament/xalkori_200_mg_gel-123621-effets_indesirables.html

86. Société Française de Pharmacie Oncologique - Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé-ALECENSA.
87. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actual Pharm.* 1 déc 2015;54(551):30-6.
88. NCICTC_4.pdf.
89. XALKORI 250 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.lama.univ-amu.fr/medicament/xalkori_250_mg_gel-123624-effets_indesirables.html
90. Audigier-Valette C, Girard N, Cortot AB, Menecier B, Debieuvre D, Planchard D, et al. Cancers broncho-pulmonaires réarrangés pour ALK: comment assurer une tolérance optimale du crizotinib en pratique clinique? *Bull Cancer (Paris)*. 1 sept 2014;101(9):823-31.
91. Constipation chez l'adulte : quelles sont les causes ? [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/constipation-adulte/definition-symptomes-facteurs-favorisants>
92. Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG). Fiche de recommandations alimentaires. Constipation. https://www.cregg.org/site/documents/N_ballonnement.pdf.
93. Hépatogastro-entérologie [Internet]. iPublishcentral. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.elsevierelibrary.fr/epubreader/hpatogastroentérologie-chirurgie-digestive15187206>
94. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actual Pharm.* 1 juin 2012;51(516, Supplément 1):9-11.
95. Bagot J-L. L'homéopathie, médecine interstitielle et complémentaire dans les pathologies graves (MIC). *Rev Homéopathie*. 1 sept 2016;7(3):117-21.
96. Recommandations | shisso [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.shisso-info.com/recommandations/>
97. Tarrerias A-L, Costil V, Létard J-C. Régime alimentaire en cas de diarrhées. HEGEL - HEpatogastroEntérologie Libérale [Internet]. 2014 [cité 24 févr 2020];(3sup). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/54118>
98. Buxeraud J, Faure S, Denardou D. Les médicaments de la diarrhée. *Actual Pharm.* 1

mars 2019;58(584, Supplement):23-6.

99. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actual Pharm.* 1 déc 2015;54(551):30-6.

100. *Medicaments-ciblant-ALK-crizotinib-ceritinib_2016.pdf.*

101. Lecaille C, Lledo G, Pienkowski P, Vaillant E, Rougier P. Risque et adaptation nutritionnelle en cancérologie. *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale* [Internet]. 2014 [cité 25 févr 2020];(3sup). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/54123>

102. Torres Lacomba M. Chapitre 10 - Évaluation de l'œdème. In: Ferrandez J-C, Bouchet J-Y, Theys S, Torres Lacomba M, éditeurs. *Physiothérapie des Oedèmes de la Clinique à la Pratique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 26 févr 2020]. p. 81-6. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294741920000109>

103. Entretien Pharmaceutique [Internet]. *Pharmacie-clinique.fr.* [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-pharmaceutique/>

104. *Plan_cancer_2014-2019-PNRT.pdf.*

105. *convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf.*

106. numéro 17 officines avenir le magazine des officinaux qui anticipent- USPO.

107. *201903-sfpc-fiche-memo-entretiens-pharmaceutiques.pdf.*

108. *Crizotinib_Fiche+Medicaments.pdf.*

109. *Ceritinib_Fiche+Medicaments.pdf.*

110. *CARNET_DE_SUIVI BPL V2-3.pdf.*

111. Fiche ALECENSA® Patients Version V1-0 / décembre 2018 Groupe VOCC Bretagne / Pays de la Loire.

ANNEXE 1 Questionnaire à diffuser

1. Catégorie professionnelle :
 - Pharmacien
 - Préparateur
 - Etudiant en pharmacie

2. Vous exercez dans une :
 - Zone urbaine
 - Zone rurale
 - Centre commercial

3. Tranche d'âge :
 - - de 25 ans
 - 25 à 40 ans
 - 41 à 55 ans
 - + de 55 ans

4. Dans le cadre du cancer bronchique, avez-vous déjà délivré des thérapies ciblées ?
 - Oui
 - Non

5. Si oui lesquelles ? Et pour combien de patients ?
 - Xalkori®(Crizotinib)
 - Alecensa®(Alectinib)
 - Zykadia®(Ceritinib)
 - Autre thérapie ciblée :
 - Nombre de patients :

6. Connaissez-vous ces médicaments ?
 - Oui
 - Non
 - Oui mais très peu, je devrais rechercher des informations en cas de délivrance (internet, vidal, appel au médecin...)

7. Pensez-vous que les patients prenant ces thérapies ont besoin d'informations au moment de la délivrance ? (gestion ou prévention d'effets indésirables, indication des moments de prise, connaissance du médicament)
 - Oui
 - Non ils étaient déjà informés

GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

TROUBLES VISUELS

- **Troubles de la vision persistant ou s'aggravant** : une autre cause qu'un effet du crizotinib doit être envisagée ; mesure de l'acuité visuelle et examen du champ visuel complété par un examen ophtalmologique à envisager.

SYNCOPE

- Consultation cardiologique préconisée ; dans l'attente, réaliser rapidement un ECG et, en l'absence d'anomalie, ne pas interrompre le crizotinib.

ALLONGEMENT DU QTc **notamment en cas de troubles ioniques ou de prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc.**

- QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés : interrompre le crizotinib jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base.
- QTc > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport à ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère : arrêt définitif du crizotinib.

BRADYCARDIE **notamment en cas de prescription concomitante d'un médicament bradycardisant.**

- Bradycardie asymptomatique : aucun ajustement posologie n'est nécessaire.
- Bradycardie symptomatique : avis cardiologique requis ; le diagnostic d'une bradycardie doit être confirmé (holter ECG) et le crizotinib doit être interrompu.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE **notamment si âge > 75 ans, de maladie ou de facteurs de risque cardiovasculaire.**

- Signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque : dosage du BNP (ou NT-proBNP) pour confirmer le diagnostic et orienter le patient à un cardiologue.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE **notamment si atteinte interstitielle préexistante et dans les 15 premiers jours de traitement.**

- Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires : interruption du traitement et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

TROUBLES DIGESTIFS

- Nausées et vomissements : traitement symptomatique, en plus des mesures hygiéno-diététiques ; il est conseillé de prescrire, en première intention, des agents tels que le métoclopramide ou la métopimazine. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Diarrhées : rechercher une autre cause que le crizotinib (notamment infectieuse) ; il est préconisé de prescrire un anti-diarrhéique de type anti-sécrétoire. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Constipation : prescription d'un laxatif n'induisant pas d'hypokaliémie (PEG/macrogol en 1^{re} intention).
- Dyspepsie : mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime) ; l'utilisation d'antiacides gastriques n'est pas recommandée en 1^{re} intention et, si elle est nécessaire, doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec le crizotinib.

ATTEINTES HÉPATIQUES

- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique : bilan hépatique.
- Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT inférieure à 5 fois les LSN : surveillance plus rapprochée.
- Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT supérieure à 5 fois les LSN : interruption sans délai du traitement et avis du médecin prescripteur.
- Élévation concomitante des enzymes hépatiques et de la bilirubine : interruption provisoire ou arrêt définitif à envisager.

PANCRÉATITE

- Douleurs abdominales (suspicion de pancréatite) : dosage de la lipase sérique.

TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES

- La cause de ces anomalies biologiques doit être recherchée ; en pratique, elles sont souvent liées à des épisodes de diarrhées.

ANÉMIES, NEUTROPÉNIES, LEUCOPÉNIES

- Fièvre ou signes cliniques d'infection : contrôle de l'hémogramme en urgence.
- PNN $\leq 1,0$ Giga/L (1 000 par mm³) : interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.
- Hémoglobine ≤ 8 g/dL : interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.

HYPOGONADISME (effet potentiel)

- Fatigue, baisse de la libido, voire dépression : HYPOGONADISME à évoquer ; un dosage matinal de la testostérone sérique peut être réalisé pour identifier les patients devant recevoir une supplémentation.

ŒDÈMES, **notamment chez les femmes et en cas de facteurs favorisants (dont hypo-albuminémie).**

- En cas d'œdèmes, il est nécessaire d'éliminer une origine cardiaque. La prise en charge repose ensuite sur les mesures hygiéno-diététiques. Les diurétiques ne sont pas recommandés en 1^{re} intention en raison du risque associé de troubles ioniques et d'allongement du QTc.

FATIGUE

- Poursuite du crizotinib à la même dose ; mis à part la prise en charge des autres causes (anémie, chute de la testostéronémie), une activité physique adaptée peut être préconisée.

FÉVRIER 2017

CÉRITINIB

[ZYKADIA®]
Inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) ciblant ALK

Traitement des cancers du poumon non à petites cellules avec mutations activatrices d'ALK

FICHE MÉDICAMENTS
 INFORMER, PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Troubles digestifs : nausées et vomissements, diarrhées ou constipation, dyspepsie.
- Œdèmes.
- Syncope.
- Fatigue.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée).
- Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs).
- Diarrhées et/ou vomissements sévères ou persistants.
- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, icère et douleurs abdominales).
- Suspicion d'une pancréatite (douleur abdominale inexpliquée).
- Signes cliniques d'infection (fièvre, frissons, toux).
- Syncope.

Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Le céritinib est non recommandé pendant la grossesse. La fécondité masculine ou féminine pourrait être affectée par un traitement par céritinib. Les hommes et les femmes devraient recevoir des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

Allaitement

- Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec céritinib en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Informations générales

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

SURVEILLER VOTRE PATIENT

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

Examens cliniques et interrogatoire

- Consultation dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter précocement les effets indésirables (notamment cardiaques et pulmonaires).

Suivi biologique

- Dosage des transaminases et de la bilirubine :
 - à l'instauration du traitement ;
 - puis toutes les semaines pendant les 2 premiers mois du traitement ;
 - puis tous les mois.
- Ionogramme sanguin trimestriel (notamment kaliémie et calcémie corrigée).
- Hémogramme réalisé conjointement aux autres bilans biologiques, dans les premiers mois de traitement.
- Mesure périodique de la glycémie à jeun ou lorsque cela est cliniquement justifié.

Suivi cardiologique

- ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé dans les 15 premiers jours de traitement) puis :
 - en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose ;
 - mensuel en cas de co-prescription d'un médicament allongeant le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone...).
- Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente :
 - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois ;
 - puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année ;
 - puis régulièrement.
- Mesure de la pression artérielle et contrôle régulier de la fréquence cardiaque.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

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

Risque d'augmentation de la toxicité

- Molécules torsadogènes ou susceptibles d'allonger le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone...), bradycardisantes (y compris bêta-bloquants comme le collyre), hypokaliémisants ; inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazole antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine...), inhibiteurs puissants P-gp (Clarithromycine, érythromycine, azitromycine, amiodarone, vérapamil, diltiazem, tacrolimus).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP450 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine, anticonvulsifs tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...), inducteurs puissants P-gp (Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine) ; antacides.

e-cancer.fr

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

N° du médecin prescripteur :

REF: FICERITINIB17
ISBN: 978-2-37215-298-3 / ISBN NIT: 978-2-37219-295-6

Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible sur les « Résumés Caractéristiques Produits » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : e-cancer.fr rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
Déclarer les effets indésirables auprès de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>)
Thésaurus des interactions médicamenteuses <http://ansm.sante.fr/Dossiers/interactions-medicamenteuses/interactions-medicamenteuses>

GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

SYNCOPEs

- Consultation cardiologique préconisée ; dans l'attente, réaliser rapidement un ECG et, en l'absence d'anomalie, ne pas interrompre le céritinib.

ALLONGEMENT DU QTc **notamment en cas de troubles ioniques ou de prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc**

- QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés : interrompre le céritinib jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base.
- QTc > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport à ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère : arrêt définitif du céritinib.

BRADYCARDIE **notamment en cas de prescription concomitante d'un médicament bradycardisant.**

- Bradycardie asymptomatique : aucun ajustement posologie n'est nécessaire.
- Bradycardie symptomatique : avis cardiologique requis ; le diagnostic d'une bradycardie doit être confirmé (holter ECG) et le céritinib doit être interrompu.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE **notamment si âge > 75 ans, de maladie ou de facteurs de risque cardiovasculaire.**

- Signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque : dosage du BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et adresser le patient à un cardiologue.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE **notamment si atteinte interstitielle préexistante et dans les 15 premiers jours de traitement.**

- Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires : interruption du traitement et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

TROUBLES DIGESTIFS

- Nausées et vomissements : traitement symptomatique, en plus des mesures hygiéno-diététiques ; il est conseillé de prescrire, en première intention, des agents tels que le métoclopramide ou la métopimazine. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Diarrhées : rechercher une autre cause que le céritinib (notamment infectieuse) ; il est préconisé de prescrire un antidiarrhéique de type anti-sécrétoire. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Constipation : prescription d'un laxatif n'induisant pas d'hypokaliémie (PEG/macrogol en 1^{re} intention).
- Dyspepsie : mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime) ; l'utilisation d'antiacides gastriques n'est pas recommandée en 1^{re} intention et, si elle est nécessaire, doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec le céritinib.

ATTEINTES HÉPATIQUES

- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique : bilan hépatique.
- Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT inférieure à 5 fois les LSN : surveillance plus rapprochée.
- Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT supérieure à 5 fois les LSN : interruption sans délai du traitement et avis du médecin prescripteur.
- Élévation concomitante des enzymes hépatiques et de la bilirubine : interruption provisoire ou arrêt définitif à envisager.

PANCRÉATITE

- Douleurs abdominales (suspicion de pancréatite) : dosage de la lipase sérique.

TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES

- La cause de ces anomalies biologiques doit être recherchée ; en pratique, elles sont souvent liées à des épisodes de diarrhées.

ANÉMIES, NEUTROPÉNIES, LEUCOPÉNIES

- Fièvre ou signes cliniques d'infection : contrôle de l'hémogramme en urgence.
- PNN $\leq 1,0$ Giga/L (1 000 par mm³) : interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.
- Hémoglobine ≤ 8 g/dL : interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.

HYPERGLYCÉMIE

- Hyperglycémie persistante > 250 mg/dL (13,9 mmol/l) malgré un traitement antihyperglycémique optimal : interruption provisoire ou arrêt définitif du céritinib.

ŒDÈMES, **notamment chez les femmes et en cas de facteurs favorisants (dont hypo-albuminémie).**

- En cas d'œdèmes, il est nécessaire d'éliminer une origine cardiaque. La prise en charge repose ensuite sur les mesures hygiéno-diététiques. Les diurétiques ne sont pas recommandés en 1^{re} intention en raison du risque associé de troubles ioniques et d'allongement du QTc.

FATIGUE

- Poursuite du céritinib à la même dose ; mise à part la prise en charge des autres causes (anémie), une activité physique adaptée peut être préconisée.

CARNET DE SUIVI Voies orales anticancéreuses



A APPORTER :

- lors de toute consultation médicale relative à votre anticancéreux oral
 - tout renouvellement d'ordonnance de votre anticancéreux oral
- Si vous souhaitez que votre pharmacien vous aide dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

Vos Contacts

Notez sur cette page les N° de téléphones utiles:

Médecin Oncologue (ou secrétaire):

Tel:

Infirmier(e) d'établissement ou de réseau:

Tel:

Médecin Traitant:

Tel:

Infirmier(e) libéral(e) :

Tel:

Pharmacien d'établissement de soins:

Tel:

Laboratoire d'analyses médicales :

Tel:

Pharmacien d'officine:

Tel:

Prestataire de services:

Tel:

Personne(s) à contacter en cas d'urgence:

Nom :

Tel:

Autres contacts :

Nom :

Tel :

Informations générales

-  Ce médicament est disponible dans les **pharmacies de ville**
-  Il est disponible dans les **pharmacies hospitalières**.
-  Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.
-  Ne jetez pas les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.
Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.
-  Ne laissez pas vos traitements à la portée des enfants.
-  Les comprimés sont à avaler **entiers** avec un verre d'eau
-  En cas d'oubli, ne doublez jamais la prise suivante et n'augmentez pas le nombre de prise.
Si par erreur vous avez pris trop de médicament, contactez rapidement votre médecin.
-  Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.
-  Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni mâchées.
-  Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement.
-  Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.**
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.
-  Pendant le traitement, il est important de boire davantage pour maintenir le bon fonctionnement des reins (si possible 1,5 litre par jour).
-  Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.
-  Vous pouvez vous aider d'un calendrier pour repérer les prises.
-  La nature et la sévérité des effets secondaires peuvent varier d'une personne à l'autre. **Contactez le médecin si ces effets sont sévères ou si d'autres effets surviennent.**

4

Principaux effets indésirables

Comme la plupart des traitements, votre chimiothérapie peut s'accompagner d'effets indésirables. Ci-dessous, une liste des effets les plus fréquents ainsi que la conduite à tenir s'ils apparaissent :

✓ Diarrhée :



Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.

Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes.

✓ Nausées et vomissements :

Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Les aliments gras, frits et épicés ne sont pas conseillés. Buvez plutôt entre les repas.

Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Si les vomissements persistent, prévenez votre médecin.

✓ Constipation :



Buvez régulièrement de l'eau. Buvez si possible 2 litres d'eau par jour. Pratiquez quelques exercices légers. Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs.

✓ Chute des cheveux :

Une chute des cheveux, des cils et sourcils peut survenir pendant le traitement. N'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

✓ Inflammation de la bouche :

Evitez les aliments acides, épicés et irritants. Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool (bain de bouche au bicarbonate de sodium).

✓ Eruption cutanée :

Préférez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil.

✓ Syndrome main-pied :



Cet effet se manifeste par des sensations de picotements, d'engourdissements ou de rougeurs au niveau des mains ou de la plante des pieds. Si ces symptômes deviennent douloureux, prévenez votre médecin.

Préférez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil.

✓ Fièvre :



Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.

En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.

✓ Saignements inhabituels :

En cas de saignements buccaux, préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).

En cas de saignements de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.

✓ Œdèmes des membres :

Surélevez vos pieds quand vous êtes assis. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés.

Surveillez régulièrement votre poids. Si vous constatez une prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin.

✓ Fatigue :

Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.

Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules.

En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.

5

PLAN D'ADMINISTRATION

Date: / / Rempli par :

Ce schéma d'administration reprend **tous les traitements habituels** prescrits par votre médecin.

Il est à **remplir par votre médecin ou votre pharmacien**. Il vous indique, à quel moment de la journée, vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

A jeun, ... Heure(s) avant le petit-déjeuner:



Pendant le Petit-Déjeuner :

... Heure(s) après le petit-déjeuner:

... Heure(s) avant le déjeuner :



Pendant le Déjeuner :

... Heure(s) après le déjeuner:

... Heure(s) avant le dîner:



Pendant le Dîner :

Au coucher:

REPLI PAR :

6

Suivi des effets indésirables

des prises demg : semaine du au

Si vous constatez l'apparition d'effets indésirables, vous devez les noter (avec la date de survenue de l'effet, le nombre de comprimés pris, le moment de la prise ainsi que des commentaires éventuels).

Cette fiche de notification est reproduite plusieurs fois dans le carnet de suivi : une nouvelle fiche est à remplir chaque semaine.

Une page de commentaires par semaine vous est proposée. Vous pourrez y noter vos commentaires. Cette page pourra également être remplie par votre médecin, votre pharmacien et/ou votre infirmière lors de chaque visite.

Voici une liste d'effets indésirables (qui n'est pas exhaustive):

- signes généraux : je ne me sens pas bien, fièvre...
- symptômes gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, constipation, nausées...
- symptômes cutanés : syndrome main-pied, irritation de la bouche, éruption cutanée...

• Effet indésirable :

Date de survenue : / / Moment de la prise : à jeun petit déjeuner déjeuner dîner en dehors des repas

Nombre de comprimés/gélules pris(es) juste avant la survenue de l'effet indésirable :

Commentaires :

• Effet indésirable :

Date de survenue : / / Moment de la prise : à jeun petit déjeuner déjeuner dîner en dehors des repas

Nombre de comprimés/gélules pris(es) juste avant la survenue de l'effet indésirable :

Commentaires :

• Effet indésirable :

Date de survenue : / / Moment de la prise : à jeun petit déjeuner déjeuner dîner en dehors des repas

Nombre de comprimés/gélules pris(es) juste avant la survenue de l'effet indésirable :

Commentaires :

8

Commentaires : semaine du au

Vos commentaires sur la semaine de traitement (problèmes survenus, oublis de prise, questions à poser...):

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

Commentaires du médecin traitant:

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

Commentaires du pharmacien:

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

Commentaires de l'infirmier(e):

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

ALECENSA® alectinib

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en oncologie médicale**.



Il est disponible uniquement dans les **pharmacies de ville**.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les gélules restantes dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et gélules non utilisées lors du renouvellement suivant.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Deux présentations sont disponibles pour un dosage à 150 mg :

- **4 boîtes de 56 gélules** (4 593€ TTC) sous forme de plaquettes thermoformées.
- **1 flacon de 240 gélules** (4 911€ TTC).

Les gélules sont blanches et portent la mention « ALE » imprimée sur la coiffe à l'encre noire et la mention « 150mg » imprimée sur le corps à l'encre noire.



Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**.

Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose recommandée d'ALECENSA® est de 600mg (soit **4 gélules**) par voie orale **deux fois par jour**.

La dose peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste.

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les gélules d'ALECENSA® sont à avaler entières avec de l'eau. Elles doivent être prises **au cours d'un repas**.



Les gélules ne doivent pas être ouvertes ou dissoutes.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Selles pâles ou grasses, douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit, jaunisse, démangeaisons intenses, urines foncées et douleurs musculaires.	Pratiquez les bilans du foie prescrits par votre médecin.	Contactez votre médecin si ces signes surviennent. Dans certains cas, le traitement sera interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées.
C Edèmes des membres	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Evitez les vêtements serrés.	Surveillez régulièrement votre poids. Si prise de poids rapide et inattendue, contactez le médecin.
C éphalées, fatigue, p âleur, vertiges	Un bilan sanguin doit être effectué régulièrement et les résultats communiqués à votre médecin.	En cas de fatigue inhabituelle, prévenez votre médecin. Pratiquez les bilans sanguins prescrits par votre médecin.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Douleur articulaire et musculaire	Un bilan des créatines phosphokinases (CPK) doit être effectué. Buvez régulièrement. Evitez les gestes répétitifs et les efforts physiques importants	En cas de douleurs importantes, contactez votre médecin pour mise en place d'un traitement symptomatique.
Eruptions cutanées	Préférez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions au soleil.	Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Nausées, vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour).
Constipation	Buvez régulièrement de l'eau. Pratiquez quelques exercices légers.	Buvez si possible 2 litres d'eau par jour Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. En cas de constipation prolongée par rapport à vos habitudes, contactez votre médecin
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Surveillance des sels minéraux par analyse.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
Ralentissement du rythme cardiaque, troubles de la vision, vertiges	Surveillance régulière de votre fréquence cardiaque et de votre tension.	Prévenez votre médecin dès l'apparition de ces symptômes. Soyez prudent lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

 Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur, généraliste ou pharmacien. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : 14/09/2018

QUELQUES CONSEILS



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- Essoufflements, toux, difficultés pour respirer
- Prise de poids rapide
- Selles pâles, démangeaisons intenses, douleurs musculaires, jaunisse



N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si vous avez oublié de prendre vos gélules d'ALECENSA® : la dose oubliée doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose ; dans ce cas ne pas prendre la dose oubliée et la dose suivante sera prise à l'heure normale. Ne prenez pas 2 doses à la fois. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



Il est déconseillé de prendre ALECENSA® pendant la grossesse et l'allaitement. Utilisez une méthode contraceptive efficace au moins jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.



Ce médicament contient du **lactose**. En cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration), contactez votre médecin.



Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.

REMARQUES :

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à l'ICO Angers, OMEDIT PL



Fiche patient

Crizotinib – XALKORI®

Qu'est-ce que XALKORI®

Description de la molécule	Description
Crizotinib	Gélule de 200 mg, blanche et rose Gélule de 250 mg, rose 

Comment prendre votre traitement ?

La posologie de votre traitement a été définie par votre médecin.

Dans votre cas, elle est de mg/jour, soit 1 gélule de mg, à prendre en 2 fois par jour, tous les jours

A avaler en entier, avec un verre d'eau, sans ouvrir ou dissoudre les gélules.

A heure fixe, au moment ou en dehors d'un repas

En cas d'oubli ou de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Posologie - Mode d'administration

2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas									
En continu									
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	...	J28

Comment gérer le stock de votre traitement ?

Ce médicament est disponible en pharmacie de ville.

Son approvisionnement peut nécessiter un délai. Soyez vigilant et anticipez le renouvellement de votre ordonnance.

Conservez ce traitement dans son emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Quelles sont les autres informations à connaître ?

Précautions et surveillance :

La prise de votre médicament nécessite une surveillance biologique (prise de sang permettant de surveiller votre numération de la formule sanguine, votre fonction hépatique et rénale, votre

potassium, calcium et magnésium) et clinique (tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme,).

Contraception

Ce traitement pourrait être nocif pour un enfant à naître. Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation

La survenue d'interactions entre XALKORI® et vos autres traitements peut avoir des effets néfastes (diminution de l'efficacité du médicament et de sa tolérance). Il est important d'informer votre pharmacien et votre médecin de l'ensemble des médicaments et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires, etc) que vous consommez.

Exemple : Evitez la consommation de jus de pamplemousse, Millepertuis, Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit avec le XALKORI®

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessous. D'autres effets indésirables sont possibles. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES	
Les plus fréquents	<p>Troubles de la vision</p> <p>Troubles digestifs : nausées, diarrhée, vomissement, constipation, perte d'appétit, douleurs abdominales, troubles du goût</p> <p>Généraux : fatigue, étourdissements, baisse de la fréquence cardiaque, gonflements ou œdèmes (visage, jambes, bras)</p> <p>Bilan biologique : baisse de l'hémoglobine (anémie) et/ou des globules blancs (neutropénie), anomalies du bilan hépatique</p> <p>Autres : neuropathies (fourmillements, troubles de la sensibilité), rash cutané</p>
QUAND ALERTE L'ÉQUIPE MÉDICALE?	

<p>Alerter l'équipe médicale dans les conditions suivantes et en l'absence de recommandations médicales spécifiques</p>	<p>Troubles digestifs</p> <ul style="list-style-type: none"> > En cas de perte de poids importante et/ou rapide > Diarrhées très fréquentes, plus de 4 selles par jour > Douleur intense dans le ventre > Impossibilité de boire pendant 24 h et/ou de manger pendant environ 48h. > Moins de 3 selles par semaine <p>Symptômes évocateurs d'une infection</p> <ul style="list-style-type: none"> > Température > 38,5 °C > Toux, douleur de gorge, douleur pour uriner, diarrhée avec fièvre <p>Symptômes évocateurs d'un trouble cardiaque</p> <ul style="list-style-type: none"> > Perte de connaissance, palpitations > Essoufflement, manque d'énergie, vertiges <p>Troubles au niveau des yeux</p> <ul style="list-style-type: none"> > Baisse de la vision <p>Troubles au niveau des poumons</p> <ul style="list-style-type: none"> > Aggravation d'une toux persistante ou difficulté respiratoire
COMMENT PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES?	
Poids	Surveillez régulièrement votre poids en cas de troubles digestifs ou d'œdèmes
Constipation	Pour stimuler le transit, pratiquez une activité physique adaptée et régulière : marche, jardinage, nage, vélo, sport...
Fatigue	<p>Privilégiez des activités qui procurent un bien-être, en particulier une activité physique adaptée et régulière : marche, jardinage, nage, vélo, sport...</p> <p>Alternez période d'activité et de repos.</p>
Infection	Evitez de vous rendre dans les lieux à risque (foule, contact personnes malades...). Une vaccination contre la grippe et le pneumocoque peut vous être recommandée : elle vous protégera.
Soins de la peau	<p>Privilégiez pour la toilette un savon doux et un agent hydratant, un séchage par tamponnement.</p> <p>Evitez toute utilisation de produits irritants.</p> <p><i>Pour se protéger du soleil, utilisez un écran total et évitez les expositions.</i></p>
Œdèmes	Evitez les vêtements, chaussettes et chaussures trop serrés, Surélevez vos pieds.
COMMENT ADAPTER SON ALIMENTATION?	
Nausée	<p>Privilégiez une alimentation fragmentée en plusieurs repas légers, des aliments liquides et froids.</p> <p>Limitez les aliments gras, frits et épicés</p>

Diarrhée	<p>Privilégiez une alimentation pauvre en fibres. Consommez de préférence des féculents, des carottes, des bananes.</p> <p>Evitez de consommer des fruits et légumes crus, des laitages, du café et de l'alcool.</p> <p>Buvez de l'eau de façon abondante</p>
Constipation	<p>Privilégiez une alimentation enrichie en fibres. Buvez de l'eau de façon abondante.</p>
Troubles du goût	<p>Favorisez une alimentation tiède ou froid en plusieurs petits repas par jour.</p> <p>Evitez les ustensiles de cuisine métallique.</p>
Perte de poids	<p>Privilégiez une alimentation plus calorique et une « alimentation plaisir »</p>

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

Résumé

Le cancer bronchique est le 4ème cancer le plus répandu dans le monde et le 1er en termes de mortalité, homme et femme confondus. La cause principale est le tabac. L'adénocarcinome est le type histologique majoritaire parmi les différents types de cancers bronchiques. Les réarrangements des gènes *ALK* et *ROS1*, codant des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont présents dans 3-7% et 1-3% respectivement. Ils engendrent une suractivation des voies de signalisation sous-jacentes impliquées dans la prolifération, la migration et la survie cellulaires. Les cellules malignes portant une de ces anomalies moléculaires sont sensibles aux Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, mieux tolérés en général qu'une chimiothérapie classique. Afin d'établir l'éligibilité des patients à ce type de thérapie ciblée, l'Institut National du Cancer recommande la recherche de certaines anomalies moléculaires, dont le réarrangement des gènes *ALK* et *ROS1* chez tous les patients présentant un CBNPC métastatique ou localement avancé, non malpighien, dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché ou d'essais cliniques. La technique de première intention pour le diagnostic de ces réarrangements est l'immunocytochimie confirmée par une FISH en cas de résultats positifs. Au laboratoire de biologie cellulaire de la Timone à Marseille, entre 2017 et 2018, 72 ICC ont été réalisées dans le cadre du diagnostic ou du suivi de CBNPC non malpighien dans des liquides de ponction. Cinq se sont révélées douteuses et 3 positives. Parmi ces résultats, la FISH a permis de confirmer la présence de réarrangements chez 4 patients : 1 est porteur d'un réarrangement de *ROS1* et 3 sont porteurs d'un réarrangement d'*ALK*. Les ITK de première ligne prescrits sont le crizotinib ou l'alectinib. Leur forme *per os* sont disponibles en pharmacie de ville. Le pharmacien a donc un rôle central dans la prise en charge du patient lors de la délivrance, la prévention et le traitement d'effets indésirables. L'enquête réalisée auprès des professionnels travaillant en officine avait pour but de montrer la place du pharmacien dans le parcours de soins des patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques à un stade avancé ou métastatique. Les résultats nous ont permis de voir qu'il avait un rôle essentiel d'information et de sécurisation du traitement, en particulier en raison du nombre grandissant de chimiothérapies orales disponibles dans les pharmacies de villes. Le nombre de thérapies ciblées tend à augmenter de plus en plus dans le futur, le pharmacien et toute son équipe doivent donc être prêts et peuvent d'ores et déjà se former à l'aide de nombreuses formations en ligne validantes pour le DPC et grâce aux fiches informatives destinées aux professionnels de santé et aux patients.