



HAL
open science

Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules : prise en charge thérapeutique et accompagnement du patient à l'officine

Claire Tolmer

► **To cite this version:**

Claire Tolmer. Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules : prise en charge thérapeutique et accompagnement du patient à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03118388

HAL Id: dumas-03118388

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03118388>

Submitted on 22 Jan 2021

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

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



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année 2020

N°

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 juin 2020 par

Claire TOLMER

**Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules :
prise en charge thérapeutique et accompagnement du
patient à l'officine**

Directeur de thèse : **Mme Catherine COUDERT**

Jury :

Président : Mme Catherine COUDERT, Maitre de conférences à la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

- Mme Brigitte Vennat, professeur à la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand
- Mme Catherine Auxois, pharmacien d'officine à Massiac (Cantal)

**Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules :
prise en charge thérapeutique et accompagnement du
patient à l'officine**

Remerciements

Je tiens premièrement à remercier ma maîtresse de thèse Mme Coudert, maîtresse de conférence à la faculté de pharmacie de Clermont Ferrand, pour son soutien, son aide et sa bienveillance tout au long de mon travail. Elle a su m'encadrer tout en me laissant libre afin de constituer mon propre travail avec des conseils toujours bienvenus et une grande disponibilité et rapidité dans ses réponses. Elle m'a encadré et accompagné dans mon projet malgré un sujet qui la touche personnellement et je la remercie sincèrement pour son professionnalisme.

Je souhaite également remercier toute l'équipe pédagogique de la Faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand au sein de laquelle j'ai passé six années d'études très satisfaisantes et agréables, avec des professeurs impliqués dans la transmission de leurs savoirs et soucieux de leurs élèves. La qualité de leurs enseignements permet un apprentissage aussi bien théorique que pratique de notre futur métier et c'est grâce à eux que je me sens actuellement épanouie dans mes études et dans le travail que je vais pouvoir exercer fièrement ! Je souhaite personnellement remercier notre Doyen de faculté de pharmacie Mme Vennat pour son dynamisme et ses enseignements pratiques et théoriques, ainsi que pour son implication dans la réussite de nos études. Elle a su prendre le temps de tous nous connaître et de rester proche de ses élèves malgré ses fonctions et son travail prenant.

Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe administrative qui permet de créer le lien nécessaire entre les étudiants et leurs professeurs.

Je voudrais également dire un grand merci à mes amis sans lesquels mes études auraient été bien trop monotones et qui, de par leurs avis et discussions, permettent de s'ouvrir au monde et de prendre plusieurs avis et conseils. Leur âge et leurs compétences en font des étudiants proches de moi mais leurs connaissances complémentaires et leurs différents points de vue sont essentiels !

Enfin je voudrais plus que tout remercier ma famille. Tout d'abord ma maman qui a su m'écouter et me soutenir pendant ce long travail, depuis la recherche d'un sujet jusqu'au dernier point de ma conclusion mais plus globalement depuis le début de mes études ! Elle m'a apporté son réconfort dans mes moments de doutes ainsi que sa bienveillance et son intérêt dans la lecture de ma thèse...malgré un sujet mal connu à ses yeux et difficile ! Mon père quant à lui a été plus distant vis-à-vis de ma thèse mais a eu un rôle essentiel tout au long de mes études ! Je lui dois ma détermination, ma force et mon ambition : tout comme lui je mets du cœur à finir ce que j'entreprends, et aujourd'hui je suis fière de lui montrer ce que j'ai accompli. J'ai bien grandi et je leur suis très reconnaissante de tout ce qu'ils ont mis en œuvre pour que leur petite fille devienne...une pharmacienne heureuse dans son travail et avec ses proches.

Table des matières

Remerciements	4
Table des matières	5
Liste des tableaux et figures	10
Tableaux	10
Figures	10
Liste des abréviations	12
Introduction	14
Chapitre 1	16
Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules : physiopathologie, diagnostic et épidémiologie	16
I. Physiopathologie	17
II. Diagnostic	22
1. Circonstances de découverte	22
2. Diagnostic	22
3. Classification des CBNPC.....	23
III. Epidémiologie	25
Chapitre 2 :	27
Prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules	27
I. La chirurgie	29
II. La radiothérapie.....	30
III. La chimiothérapie	31
A. Les agents alkylants	31
1. Les sels de platine	31

B.	Les poisons du fuseau	34
1.	Les vinca-alcaloïdes.....	34
2.	Les taxanes.....	35
C.	Les inhibiteurs des topo-isomérases	37
1.	Doxorubicine.....	38
D.	Les anti-métabolites.....	38
1.	Le Pémétrexed ALIMTA	39
2.	La Gemcitabine GEMZAR	40
IV.	Les thérapies ciblées.....	41
A.	Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR.....	41
1.	L'Erlotinib TARCEVA	42
2.	Le Géfitinib IRESSA.....	43
3.	L'Afatinib GIOTRIF	43
4.	L'Osimertinib TAGRISSO	43
B.	Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGF.....	44
C.	Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant ALK.....	45
1.	Le Crizotinib XALKORI	47
2.	Le Céritinib ZYKADIA	47
3.	L'Alectinib ALECENSA.....	47
4.	Le Brigatinib ALUNBRIG	48
5.	Le Lorlatinib LORVIQUA	48
D.	Inhibiteurs de TRK.....	49
1.	Le Larotrectinib VITRAKVI	51
2.	Entrectinib ROZLYTREK	51
3.	Repotrectinib	52
4.	Selitrectinib.....	53

5.	Cabozantinib CABOMETIX.....	53
6.	Foretinib.....	54
E.	Inhibiteurs de BRAF 600.....	54
V.	L'immunothérapie	56
A.	Les anti - CTLA-4.....	59
1.	L'Ipilimumab YERVOY	59
2.	Le Trémélimumab	60
B.	Les anti PD-1 et anti PD-L1.....	60
1.	Le Nivolumab OPDIVO	60
2.	Le Pembrolizumab KEYTRUDA.....	61
3.	L'Atézolizumab TECENTRIQ	62
4.	Le Durvalumab IMFINSI	62
5.	L'Avelumab BAVENCIO	62
C.	Les anti LAG-3 (Relatlimab).....	63
D.	Les anti TIM-3.....	63
E.	VISTA	64
F.	Les anti – IDO (Indoximob, épacadostat).....	64
G.	Les vaccins.....	65
VI.	Recommandations générales de prise en charge	66
A.	Stades 1 et 2 (localisés).....	66
B.	Stade 3	68
1.	Présence d'anomalie moléculaire (EGFR ou ALK).....	71
2.	Absence d'anomalie moléculaire.....	71
	Chapitre 3 : L'accompagnement du patient à l'officine.....	72
I.	Le nouveau rôle du pharmacien.....	73
II.	Les soins de support pour accompagner le patient	74

A.	Au niveau de l'état général	74
1.	Fatigue / troubles du sommeil.....	74
2.	Manque d'appétit / dénutrition	76
B.	Les troubles digestifs.....	77
1.	Diarrhées.....	77
2.	Nausées / vomissements	79
3.	Constipation.....	80
4.	Les colites.....	83
5.	Mucites	83
C.	Les troubles des phanères	86
1.	L'alopecie	86
2.	Les ongles.....	88
D.	Les troubles cutanés	89
1.	Allergies.....	89
2.	Eruptions cutanées, rashes.....	90
3.	Syndrome main-pieds.....	91
4.	Xérose et sécheresse cutanée	93
E.	Les troubles hématologiques.....	94
1.	Anémie.....	94
2.	Neutropénie.....	95
3.	Thrombopénie	96
4.	Les hémorragies liées à l'administration des anti-VEGF	97
F.	Les troubles hépatiques	99
G.	Les troubles cardiovasculaires	100
1.	La toxicité cardiaque	100
2.	Les thrombo-embolies.....	101

3.	L'hypertension artérielle.....	102
H.	Les troubles rénaux.....	103
I.	Les troubles pulmonaires	104
J.	Les troubles neurologiques.....	104
K.	Les troubles de la vision	105
L.	La toxicité endocrinienne.....	106
III.	Autres soins de support.....	108
1.	Une plante particulière : le Gui (Viscum Album).....	108
2.	La socio-esthétique	109
3.	Les médecines alternatives et complémentaires reconnues par le conseil national de l'ordre des médecins (CNOM).....	111
4.	Les médecines alternatives et complémentaires non reconnues par le CNOM ou émergentes.....	112
IV.	Le sevrage tabagique	114
	Conclusion	115
	Références bibliographiques	116

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Les Sels de Platine	31
Tableau II : Les Vinca-alcaloïdes	34
Tableau III : Les Taxanes	35
Tableau IV: Les inhibiteurs des topo-isomérases	37
Tableau V : Les anti-métabolites	38
Tableau VI : Les ITK ciblant EGFR.....	42
Tableau VII : Les ITK ciblant le VEGF	44
Tableau VIII : Les ITK ciblant ALK	46
Tableau IX : Les inhibiteurs de ROS1	49
Tableau X : Les grades de la diarrhée	78
Tableau XI : Grades du syndrome main-pieds (70)	91

Figures

Figure 1 : Classification moléculaire des Cancers bronchiques non à petites cellules (3)	18
Figure 2 : voies de signalisation mettant en jeu la protéine KRAS (5)	18
Figure 3 : translocation du gène ALK (3)	19
Figure 4 : action des inhibiteurs de BRAF et de MEK (7)	20
Figure 5: évolution des taux d'incidence du cancer du poumon selon le sexe, en France, entre 1990 et 2018 (15)	25
Figure 6 : les actions des inhibiteurs de TRK selon leur génération.....	50
Figure 7 : les voies CTLA-4 et PD-L1 (59)	56
Figure 8 : prise en charge des CBNPC au stade 1 et 2 (82).....	66
Figure 9 : prise en charge des CBNPC au stade III (82).....	68
Figure 10 : prise en charge du CBNPC au stade 4 (82)	70

Figure 11 : arbre décisionnel de la prise en charge de la constipation (63)	82
Figure 12: les différents grades de mucites (96)	84
Figure 13 : Paronychies et granulomes pyogéniques chez une patiente traitée par Erlotinib (102).....	88
Figure 14 : Onycholyse (101)	88
Figure 15: le syndrome main-pieds (106).....	92
Figure 16 : l'accès aux soins de socio-esthétique (119)	110

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxy-ribo-nucléique
AIT : Accident Ischémique Transitoire
ALAT : Alanine amino-transférase
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APC : CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
ARN : Acide ribo-nucléique
ASAT : Aspartate amino-transférase
ASE : Agent stimulant de l'érythropoïèse
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
AVC : Accident vasculaire cérébral
BTLA : B and T Lymphocyte associated
BRAF 600 : homologue B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CBNPC : Cancer Bronchopulmonaire Non à Petites Cellules
CBPC : Cancer Bronchopulmonaire à Petites Cellules
CD-4 / CD-8 : Cluster de Différentiation 4/8
CH : Centésimale Hahnemannienne
CNO : Compléments nutritionnels oraux
CNOM : Conseil national de l'ordre des médecins
CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EML4 : Echinoderm Microtubule Associated Protein 4
ERK : Extracellular signal Regulated Kinase
Fc : Fragment constant
Fcab : Fragment constant of an Antibody

GCSF : Granulocyte colony stimulated factor
HAS : Haute autorité de santé
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HTA : Hypertension artérielle
IDO : Indoleamine 2,3-dioxygénase
ITK : Inhibiteur Tyrosine Kinase
KRAS : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LAG-3 : Lymphocyte Activation Gene 3
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
LTreg : Lymphocyte T régulateur
MEK : Mitogene Activated protein Kinase
NTRK : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
OMS : Organisation mondiale de la santé
PD-1 : Programmed cell Death – 1
PD-L1 : Programmed cell Death – 1 Ligand
RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
TIL : Lymphocyte Infiltrant la Tumeur
TIGIT : T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domain
TIM-3 : T cell Immunoglobulin and Mucin containing protein-3
TRK : Recepteur de la tropomyosine kinase
VISTA : V-domain Ig suppressor of T cell activation

Introduction

Actuellement en France l'espérance de vie ne cesse d'augmenter pour atteindre environ 80 ans chez l'Homme et 85 ans chez la Femme. Cela est notamment dû à l'amélioration de l'hygiène, des conditions de vie et de travail et par-dessus tout aux progrès scientifiques et médicaux. En contrepartie la mortalité liée aux cancers ne cesse quant à elle de s'accroître et est maintenant reconnue comme étant la première cause de décès dans notre pays (presque 30% des causes de décès et cette proportion augmente avec le temps). Cette évolution est due à l'association de deux faits avec tout d'abord l'augmentation de l'espérance de vie qui conduit au vieillissement de la population et ainsi à la survenue de cancers chez des personnes âgées qui seraient passés inaperçus il y a plusieurs dizaines d'années. A cela se surajoute une exposition de plus en plus importante de notre société aux produits toxiques (alcool, tabac, drogues, pollution... directement responsables du développement de tumeurs) et à un mode de vie occidental trop sédentaire avec une mauvaise alimentation (trop de produits gras et sucrés, trop de viande, pas assez de fruits et légumes, pas assez de sport...)

Pour venir à bout de ces longues maladies les recherches médicales se multiplient et de plus en plus de traitements anti-cancéreux voient le jour, toujours plus prometteurs et individualisés. Le nombre croissant de cas de tumeurs ainsi que les progrès scientifiques conduisent à un nombre de plus en plus important de patients cancéreux soignés en ville. C'est dans ce contexte que j'ai choisi le sujet de ma thèse, afin de mettre en avant le rôle du pharmacien d'officine que je vais devenir dans cette chaîne de soin, au cœur de notre système de santé actuel. Il devient alors un intermédiaire de proximité et un véritable relai entre le patient parfois un peu désorienté chez lui et l'hôpital.

Afin de rendre mon travail plus concret et plus ciblé j'ai décidé de me concentrer sur un seul type de cancer. Mon choix c'est porté sur celui qui possède la plus grande incidence en France : le Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules. En effet le nombre de cas ne cesse d'augmenter (notamment chez les femmes qui sont maintenant à l'égal des hommes au niveau de leur consommation tabagique !) et en parallèle de nouvelles molécules permettant

une prise per os et ainsi un traitement ambulatoire sont disponibles à l'officine. La problématique devient alors le suivi de ces patients parfois livrés à eux-mêmes afin de les encadrer et surtout de favoriser leurs conditions de vie. Le pharmacien doit être à l'écoute et prêt à répondre aux questions et aux besoins des patients. Il lui faut donc acquérir des connaissances solides à la fois sur les traitements mais aussi sur la gestion et le suivi des effets indésirables qui en découlent.

C'est dans cette optique que la première partie de mon travail est axée sur la **physiopathologie du Cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules**. Elle permet de connaître les bases de cette maladie pour mieux en comprendre son déclenchement et son évolution ainsi que les différents aspects mis en jeu selon les formes pour en maîtriser les freins et les leviers.

Je détaille ensuite les différents **traitements disponibles** ainsi que leurs principaux effets indésirables car en effet ceux-ci sont souvent inévitables et spécifiques des classes thérapeutiques et peuvent donc être pris en charge très rapidement voire prévenus.

Viennent ensuite les **aides et conseils** à fournir aux patients : comment reconnaître si l'effet indésirable est grave ou pas, quelle peut être la prise en charge officinale voire médicale. Je m'intéresse également aux autres formes de soins et aux alternatives homéopathiques et phytothérapeutiques qui sont souvent plébiscitées par les patients.

Chapitre 1

Les cancers broncho-pulmonaires non
à petites cellules : physiopathologie,
diagnostic et épidémiologie

I. Physiopathologie

Le cancer du poumon prend naissance au sein d'une cellule pulmonaire qui se multiplie anormalement et anarchiquement jusqu'à créer une masse tumorale. En fonction du type de cellule cancéreuse initiale on distingue :

- **Le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC)**
- **Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNC)**, qui présente plusieurs formes :
 - L'adénocarcinome bronchique qui prend naissance en périphérie des poumons.
 - Le carcinome épidermoïde qui se développe dans les grosses bronches de la partie centrale du poumon.
 - Le carcinome à grandes cellules qui peut se développer au sein de tout le poumon.

La masse tumorale est faible au début de la maladie mais sa croissance est rapide et suit une courbe exponentielle. Sans traitement elle peut se propager à d'autres organes et créer des métastases, notamment au niveau des ganglions lymphatiques, du cerveau, des os ou du foie. (1)

Une **mutation oncogénique** est présente dans plus de la moitié des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, majoritairement en présence d'un adénocarcinome. Ces mutations sont désormais recherchées lors du diagnostic car elles permettent de mieux cibler le traitement (2). Le diagramme ci-dessous (Figure 1) présente les différentes mutations ainsi que leur fréquence au sein des CBNPC (3) :

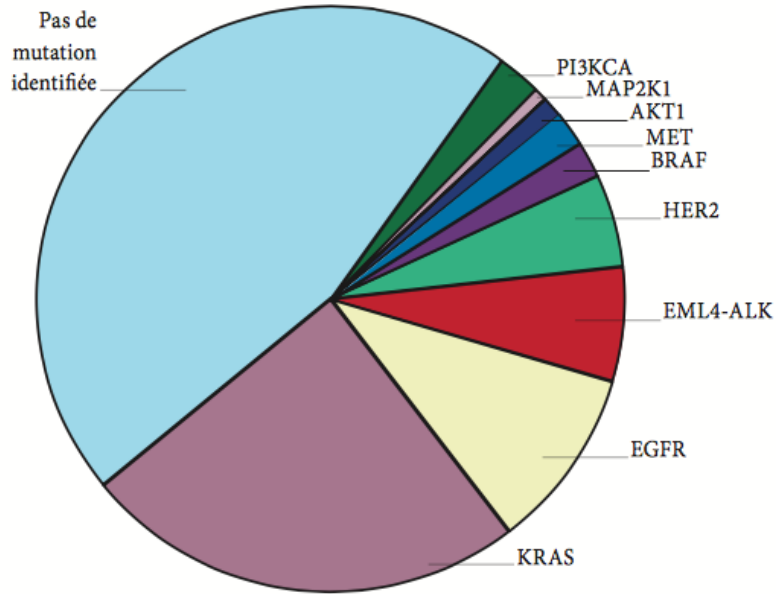


Figure 1 : Classification moléculaire des Cancers bronchiques non à petites cellules (3)

- La mutation KRAS** est présente dans 29% des cas de CBNPC. Cette protéine est une GTPase qui se trouve en aval de la voie de signalisation d'EGFR. Il s'agit de la mutation la plus fréquente qui est typique chez les patients fumeurs et malheureusement associée à une résistance aux anti-EGFR ainsi qu'à un mauvais pronostic (survie globale de 15 mois) (4). Cependant aucune thérapie ciblée n'existe actuellement du fait de la complexité des voies de signalisation impliquées comme le montre la figure 2 (5).

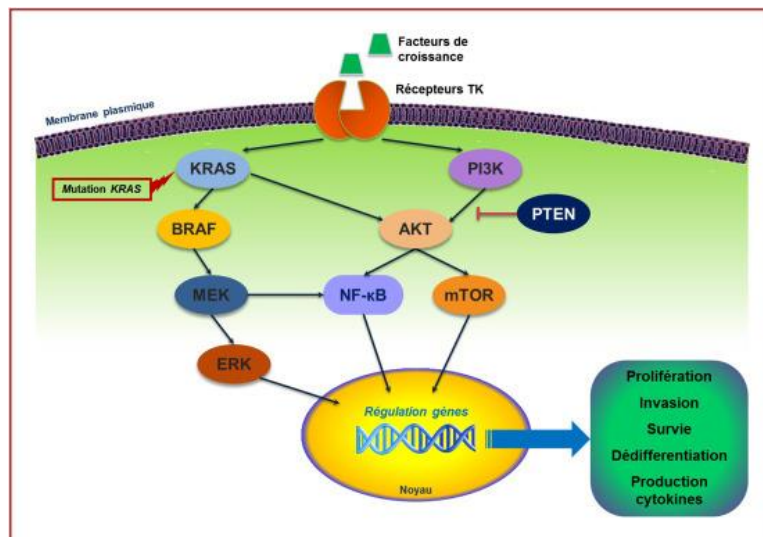


Figure 2 : voies de signalisation mettant en jeu la protéine KRAS (5)

- **La mutation EGFR** est présente dans 10% des cas de CBNPC et plus fréquemment chez les femmes, les non-fumeurs et les asiatiques. Elle est responsable d'une surexpression des facteurs de croissance épidermiques et de leurs récepteurs qui induit une croissance accélérée et anarchique des cellules tumorales. Cette mutation est néanmoins associée à un meilleur pronostic avec une survie globale de 37 mois (4).
- **Un réarrangement ALK** est présent dans 5 à 7% des cas de CBNPC. La protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est un récepteur à activité tyrosine kinase qui est normalement absente dans le poumon. Cependant sa translocation au sein du chromosome 2 entraîne une fusion des gènes ALK et EML4 et donc la création de la protéine ALK-EML4 responsable de l'activation et de la prolifération cellulaire (figure 3 (3)).

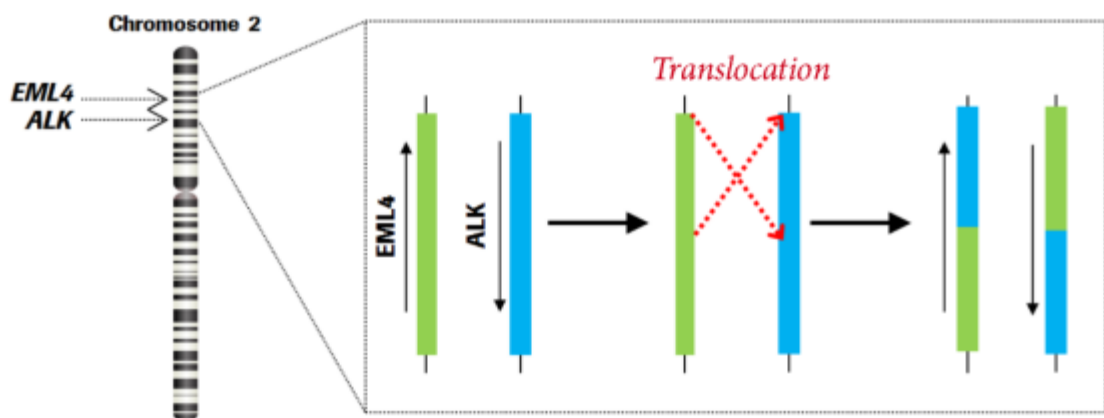


Figure 3 : translocation du gène ALK (3)

- **La mutation BRAF** ne concerne que 2% des patients atteints de CBNPC mais plusieurs molécules ciblant cette protéine sont en cours de recherche. En effet la protéine BRAF (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) joue un rôle central dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses et est souvent associée à la protéine MEK. Ainsi il semblerait que toutes les tumeurs

ayant une mutation BRAF seraient sensibles aux médicaments qui inhibent MEK : le traitement repose donc sur une bithérapie afin d'être plus efficace (6). Comme le montre la figure 4 (7) la combinaison d'un inhibiteur de BRAF (Dabrafénib) et d'un inhibiteur de MEK (Tramétinib) permet un blocage de la transcription et donc une moindre prolifération cellulaire.

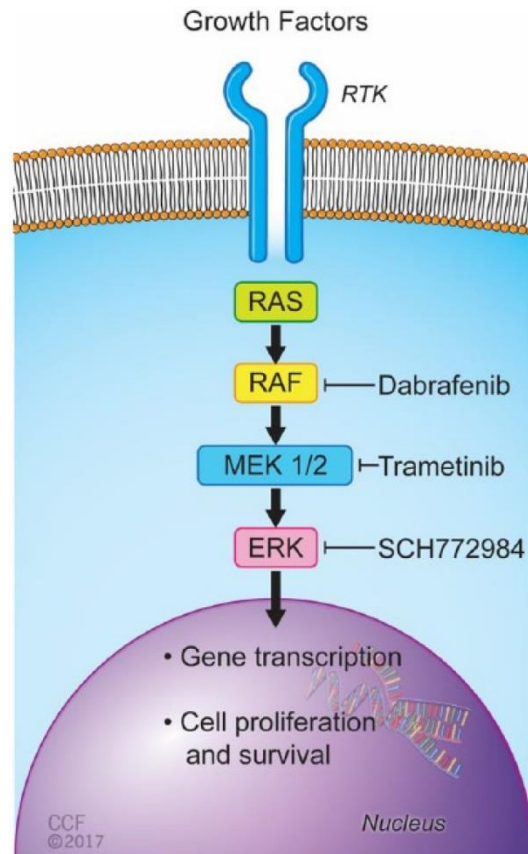


Figure 4 : action des inhibiteurs de BRAF et de MEK (7)

- La mutation **ROS1** concerne 2% des CBNPC et son étude présente de nouvelles alternatives thérapeutiques pour des patients réfractaires à d'autres traitements. Le gène ROS1 code une protéine récepteur tyrosine kinase fortement liée à ALK mais dont on ne connaît pas encore son ligand d'activation ni ses fonctions physiologiques ce qui rend son application en thérapeutique complexe (8). Son expression est faible mais majoritaire au niveau des poumons, du col de l'utérus et du colon et son activation oncogène suite à des réarrangements chromosomiques a été notifiée chez des patients atteints de CBNPC.

- Le **réarrangement des gènes TRK** (Récepteur de la tropomyosine kinase) intervient dans 0,5 à 1% des cancers solides (poumon, colorectal, thyroïde) mais bien plus fréquemment dans certains cancers plus rares (dans 90% des cas de cancer des glandes salivaires ou le fibrosarcome de l'enfant). Ce réarrangement conduit à la formation de protéines de fusion TRK anormales et constamment activées qui entraînent un développement tumoral important. Le Larotrectinib est la première molécule capable de bloquer sélectivement TRK. Depuis d'autres inhibiteurs semblables sont en cours d'essais tels que l'Entrectinib, le Repotrectinib ou encore le Selitrectinib.

Le principal **facteur de risque** du cancer broncho-pulmonaire est avant tout le tabac qui en serait responsable dans huit cas sur dix (1). Cependant d'autres éléments notamment environnementaux ou professionnels peuvent en être responsables tels que l'amiante, le radon, le diesel, les hydrocarbures polycycliques, la silice ou encore les rayonnements ionisants. Ces facteurs peuvent aussi se combiner et représenter un risque démultiplié : l'exposition à l'amiante chez un non-fumeur multiplie par cinq le risque de cancer du poumon ; tandis que l'exposition à l'amiante chez un fumeur le multiplie par cinquante ! (1) D'autres éléments moins connus de la population générale comme la consommation de compléments alimentaires contenant du bêta-carotène (à fortes doses soit plus de 20mg par jour) par des patients déjà fumeurs peuvent également augmenter ce risque.

II. Diagnostic

1. Circonstances de découverte

Comme la plupart des cancers celui du poumon débute en silence et les premiers symptômes apparaissent plus tardivement, quand la tumeur est déjà bien développée. Or une détection précoce permet une prise en charge rapide qui est ainsi plus efficace et augmente les chances de survie. La mise en place de moyens de dépistage est ainsi essentielle et le pharmacien se doit de connaître les signes d'alerte afin d'orienter le patient vers un rendez-vous médical.

Les symptômes les plus courants sont une atteinte pulmonaire persistante à titre de **toux, dyspnée, hémoptysies ou crachats sanglants** (9). Ceux-ci sont d'autant plus importants que le patient est fumeur. Cela s'accompagne souvent **d'asthénie** et de **perte de poids**. On peut aussi relever des signes moins fréquents mais évocateurs, comme le **syndrome de Claude-Bernard Horner** (affaiblissement de la paupière d'un seul œil et rétrécissement de la pupille du même œil), ou le **syndrome de compression cave supérieure** (œdème de la face et du cou, maux de tête et veines apparentes au niveau du thorax, provoqués par la compression de la veine cave supérieure située près des poumons) (10). D'autres signes extra-pulmonaires peuvent également révéler ce cancer et sont dans ce cas de moins bon pronostic car ils objectivent une atteinte métastatique d'autres organes. Ainsi des maux de tête, des nausées, des crises d'épilepsie ou des désorientations et confusions peuvent être causés par une atteinte cérébrale. Une jaunisse peut survenir en présence de métastase hépatique tandis que des douleurs osseuses peuvent révéler une atteinte osseuse.

2. Diagnostic

En cas de suspicion de cancer broncho-pulmonaire il faut dans les plus brefs délais réaliser un scanner thoracique. Celui-ci permet de repérer la présence d'une anomalie ainsi que sa taille et sa localisation, mais ne distingue pas le type de cellule impliqué. Seule une **analyse anatomo-pathologique d'une petite biopsie de la tumeur** réalisée par fibroscopie permet de déterminer le type histologique de cancer (bronchique à petites cellules ou bronchique non à petites cellules) ainsi que son sous-type. De nos jours, en cas de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, une **analyse génétique** peut être réalisée sur ces

mêmes biopsies afin de détecter des mutations de gènes. Cela permet au patient d'avoir accès à un traitement ciblé, personnalisé et efficace en fonction de sa tumeur engendrant moins d'effets indésirables.

3. Classification des CBNPC

Il existe plusieurs stades dans la plupart des cancers en fonction de la quantité de cellules tumorales ainsi que de leur emplacement. Dans le cas des CBNPC on utilise la classification TNM qui distingue 5 stades (de 0 à IV) en fonction de :

- **T** : la taille de la Tumeur
- **N** : la présence ou non d'une invasion ganglionnaire (**N**ode = ganglion)
- **M** : la présence ou non de **M**étastases

Plus le numéro du stade est élevé et plus le cancer s'est propagé. Ainsi un cancer peut également être qualifié de local, régional ou distant :

- Le cancer est **local** quand il est localisé seulement dans le poumon et qu'il ne s'est pas propagé à une autre partie de l'organisme
- Le cancer est **régional** si celui-ci s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres parties du thorax.
- Le cancer est **distant** s'il s'est propagé hors du thorax jusqu'à d'autres parties du corps.

Les stades I et II sont qualifiés de cancers localisés tandis que le stade III est qualifié de localement avancé et le stade IV de métastatique. Plus précisément les différents stades de CBNPC sont : (11) (12)

- Le **stade 0** correspond à la seule présence de cellules cancéreuses dans le revêtement de la voie respiratoire ou des sacs alvéolaires du poumon.

- Le **stade I** correspond à un cancer localisé où la maladie ne s'est pas étendue aux ganglions lymphatiques et ne présente pas de métastases. La tumeur est alors présente uniquement dans un segment pulmonaire et on distingue deux sous-stades en fonction de sa taille :
 - Le stade I A où la tumeur mesure moins de 3cm
 - Le stade I B où la tumeur mesure entre 3 et 4cm

- Le **stade II A** correspond à un cancer toujours localisé c'est-à-dire que la tumeur est restreinte à un seul segment pulmonaire mais cette fois il s'est étendu aux ganglions lymphatiques proches. Elle mesure entre 4 et 5cm et peut également avoir envahi la voie respiratoire principale. Il n'y a toujours pas de métastases.

- Le **stade II B** est quant à lui qualifié de localement avancé ce qui signifie que le cancer est présent dans les ganglions lymphatiques du médiastin, hors du poumon. La tumeur mesure alors plus de 5cm mais se limite à un segment du poumon.

- Le **stade III A** correspond à une tumeur de plus de 5cm s'étant propagée aux ganglions lymphatiques situés près des bronches ou ayant envahi le diaphragme, le médiastin, le cœur, la trachée ou l'œsophage.

- Le **stade III B** correspond à un cancer localement avancé s'étant étendu à plus d'un site et touchant plusieurs ganglions disséminés à plusieurs endroits du corps (côté opposé de la trachée ou du poumon)

- Le **stade IV** est le plus avancé et correspond à un cancer métastatique c'est-à-dire que la tumeur s'est étendue à des parties du corps distantes et a formé des métastases. Celles-ci peuvent être localisées :
 - Dans l'autre poumon, dans la plèvre ou le péricarde : **stade M1a ou stade IV A**
 - Dans d'autres organes (foie, os, cerveau, surrénales majoritairement) : **stade M1b ou stade IV B.**

III. Epidémiologie

Dans le monde, le cancer du poumon est celui qui touche le plus de patients (2,1 nouveaux cas en 2018) et qui représente la première cause de mortalité par cancer (1,8 millions de décès en 2018 ce qui équivaut à un décès sur cinq chez les patients cancéreux) (13). L'incidence est plus faible chez les femmes que chez les hommes mais cette tendance diminue et l'écart entre les deux se réduit notamment à cause des nouvelles habitudes de vie et des libertés acquises par les femmes lors de ces dernières décennies (augmentation du tabagisme féminin et de la consommation de drogues). En effet il est estimé que plus de 80% des cancers du poumons dans les pays occidentaux seraient dus au tabagisme actif (13).

En France le cancer du poumon n'est pas le plus fréquent (**46 363 nouveaux cas** en 2018 soit 15% des nouveaux cas de cancer, derrière le cancer de la prostate chez l'homme et du sein chez la femme) mais reste premier en termes de mortalité chez l'homme et second chez la femme (**34 061 décès** en 2018) (14). Néanmoins comme c'est le cas dans la population mondiale l'incidence augmente clairement chez les femmes françaises. La figure 5 ci-dessous montre en effet une incidence du cancer du poumon (quelle que soit son type histologique) plus forte chez les hommes mais qui tend à se stabiliser tandis que l'incidence est en nette augmentation chez les femmes (15).

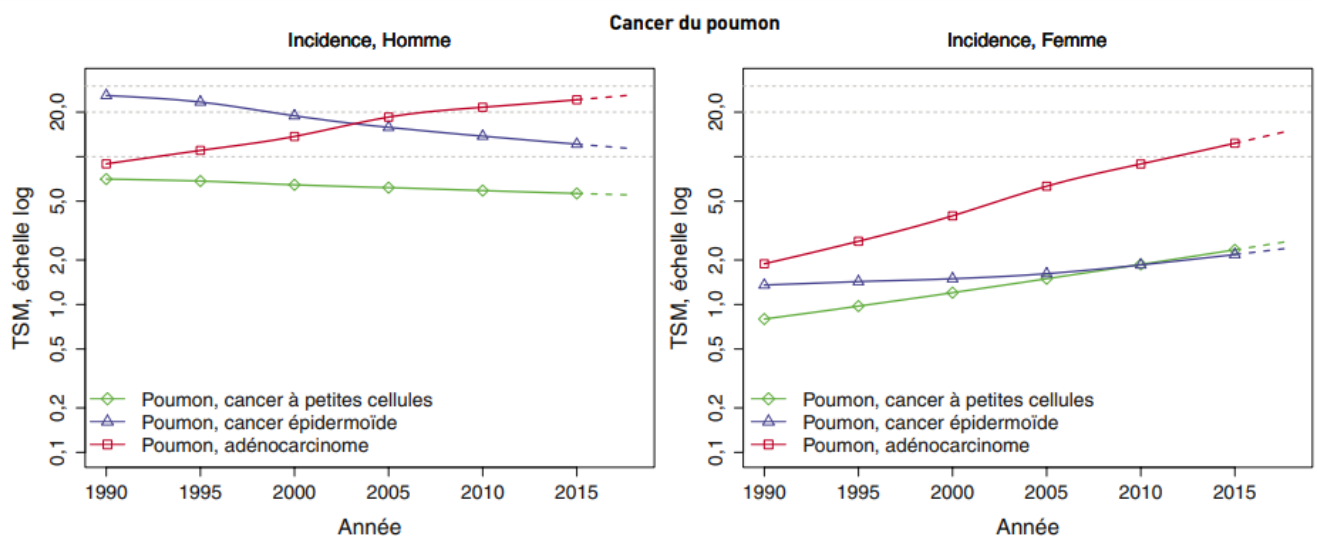


Figure 5: évolution des taux d'incidence du cancer du poumon selon le sexe, en France, entre 1990 et 2018 (15)

Le cancer du poumon fait partie de ceux à plus mauvais pronostic de survie et ceci malgré les grandes avancées thérapeutiques et l'arrivée de nouvelles molécules ciblées et de l'immunothérapie. Néanmoins la durée de survie s'allonge de plus en plus et ouvre de nouvelles perspectives aux patients. Il paraît évident que plus le cancer est découvert et diagnostiqué précocement et plus la survie à 5 ans est élevée. En moyenne ce cancer est découvert à l'âge de 66 ans mais le plus souvent de façon trop tardive pour bénéficier d'une prise en charge optimale. Ainsi une étude mondiale (« 2007 Lung Cancer Staging Project » (16)) associe au CBNPC découvert au stade 1A une survie à 5ans entre 58% à 73%, au stade 2B entre 25% et 36% et au stade 4 métastatique entre 2% et 13% seulement. Néanmoins ces chiffres sont de nos jours à relativiser suite à l'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Une autre étude réalisée en 2011 sur 110 patients atteints d'un CBNPC au stade 4 métastasé avec un réarrangement ALK et traités par un inhibiteur d'ALK a permis de mettre en lumière les réels progrès et espoirs de ces molécules (17). Ainsi l'espérance de survie globale de ces patients après diagnostic a atteint 6,8 ans alors que précédemment seulement 2% d'entre eux survivaient 5 ans après la découverte de leur cancer.

Chapitre 2 :

Prise en charge des cancers broncho- pulmonaires non à petites cellules

Les traitements des cancers bronchopulmonaires sont nombreux et dépendent du type histologique, de la localisation et du stade de la tumeur mais aussi de facteurs propres au patient tels que son âge, ses comorbidités et ses examens anatomopathologiques. De nos jours on utilise de plus en plus les analyses génétiques afin de pouvoir prescrire des molécules ciblées plus spécifiques (4). La chirurgie reste le traitement de première intention si celle-ci est réalisable.

Nous détaillerons seulement les traitements utilisés dans la prise en charge des **cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC)** qui représentent 80% des cancers du poumon, en insistant sur les chimiothérapies, les traitements ciblés et l'immunothérapie. De nombreuses molécules ciblées sont actuellement en cours de développement et représentent un réel avenir pour les patients car elles engendrent moins d'effets indésirables. Les séances de chimiothérapie ou de radiothérapie s'effectuent habituellement par cycles de 3 à 4 semaines entrecoupées d'une période de repos (5). Le traitement par chimiothérapie classique dure au minimum 4 mois et engendre le plus souvent de nombreux effets indésirables liés à la destruction des cellules tumorales mais également des cellules saines. Ainsi on note souvent une altération de l'état général avec une asthénie, une alopecie, des nausées et vomissements ou encore des troubles hématologiques. Il est donc essentiel de proposer au patient des soins d'accompagnement qui seront détaillés dans le chapitre III.

Le traitement doit être étroitement surveillé et encadré afin d'éviter les risques de complications qui peuvent augmenter la durée d'hospitalisation et la morbi-mortalité. Il est important d'insister sur le rôle prépondérant du pharmacien d'officine qui devient le professionnel de santé le plus proche du patient ambulatoire et de sa famille, et ce d'autant plus que les molécules disponibles en ville se multiplient.

I. La chirurgie

Il s'agit du traitement de première intention du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules car elle permet d'éradiquer totalement la tumeur. Néanmoins elle n'est pas toujours possible et est limitée aux tumeurs pas trop étendues afin d'avoir un rapport bénéfice/risque favorable : il faut pouvoir l'extraire dans son ensemble sans trop léser les structures avoisinantes. De plus elle n'est réalisable que chez un patient présentant un bon état général, apte à subir une intervention chirurgicale. (18) En fonction de la localisation de la tumeur, plusieurs types de chirurgies sont pratiquées :

- La **segmentectomie** consiste en l'extraction de la tumeur ainsi qu'une marge de tissus sains autour.
- La **lobectomie** est l'ablation du lobe entier qui contient la tumeur.
- La **résection pulmonaire élargie** permet quant à elle de procéder à l'ablation de muscles, de nerfs et de vaisseaux situés près du poumon atteint pour retirer la plus grande partie possible de la tumeur.
- La **résection thoracique** est encore plus invasive car elle permet d'enlever les muscles, les os et d'autres tissus de la paroi thoracique.

La chirurgie est souvent associée à la chimiothérapie qui dans ce cas peut prendre deux formes :

- **La chimiothérapie néo-adjuvante**, réalisée avant l'opération afin de diminuer la taille de la tumeur et freiner sa multiplication. Elle permet donc une extraction plus facile avec moins de risques de léser les structures avoisinantes.
- **La chimiothérapie adjuvante**, réalisée après l'opération afin de détruire les cellules cancéreuses restantes qui n'ont pas pu être ôtées chirurgicalement.

Suite à la chirurgie il conviendra de prévenir les risques d'infection de la plaie, de pleurésie et de pneumothorax.

II. La radiothérapie

Il s'agit du traitement de première intention en présence d'un patient inopérable porteur d'un CBNPC de stade I ou II. Il en existe différents types :

- La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle,
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité,
- La radiothérapie stéréotaxique corporelle
- Et la radiothérapie hypofractionnée.

Une association avec la chimiothérapie est le plus souvent réalisée afin d'augmenter les chances de guérison : c'est la **chimioradiothérapie**. (18) Le protocole de radiothérapie classique comprend une trentaine de séances le plus souvent réparties sur 5 à 7 semaines, réalisées tous les jours sauf les weekends.

Les effets indésirables à court terme sont principalement des érythèmes cutanés, des douleurs lors de la déglutition (œsophagites), des nausées, des vomissements, de l'essoufflement et de la fatigue. (19)

III. La chimiothérapie

La chimiothérapie classique par cytolyse est très souvent prescrite pour traiter le CBNPC : elle est couramment réalisée avant ou après la chirurgie et peut également représenter le traitement principal du patient (18). Le protocole de référence associe souvent un Sel de Platine à une autre agent cytotoxique, tous les deux administrés par voie intraveineuse (à l'exception de la Vinorelbine qui est disponible per os).

A. Les agents alkylants

Seuls les Sels de Platine sont utilisés dans le cas du CBNPC. Le cyclophosphamide est fréquemment prescrit dans des cancers de localités différentes mais ne possède pas l'AMM pour le traitement des CBNPC.

1. Les sels de platine

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Cisplatine	Voie intraveineuse	Les posologies sont très variables en fonction de la bithérapie associée et du stade du cancer	Hyperhydratation indispensable avant, pendant et après la perfusion ; Prévention des nausées
Carboplatine	Voie intraveineuse		

Tableau I : Les Sels de Platine

Les sels de platine (*Tableau I*) agissent comme des alkylants en se liant à l'ADN, à l'ARN et aux protéines formant ainsi des ponts intra- et inter-brins entre les chaînes d'ADN. Les complexes ADN-platines formés inhibent donc la réplication de l'ADN ce qui aboutit à l'apoptose des cellules et à l'arrêt de leur prolifération. Ils ne sont actifs que par voie injectable. Leurs indications en cancérologie sont très larges et leur utilisation dans les cancers du poumon est très répandue malgré leur profil d'effets indésirables chargé (20).

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Des nausées et des vomissements qui sont extrêmement présents et invalidants : le Cisplatine est caractérisé par un potentiel « hautement émétisant » (plus de 90% des patients sont donc concernés) et le Carboplatine par un potentiel « moyennement émétisant » (qui concerne alors entre 30 et 90% des patients) (21).
- Une myélosuppression et une hémato-toxicité importante avec notamment le Carboplatine qui engendre des thrombopénies et augmente fortement le risque de saignements.
- Une néphrotoxicité qui est majeure en présence de Cisplatine et provoque une toxicité tubulaire ainsi qu'une réduction de la filtration glomérulaire. Elle est systématiquement prévenue par une hyperhydratation lors des perfusions ainsi qu'un suivi régulier de la clairance de la créatinine (22).
- Une neurotoxicité caractérisée par des polynévrites, des paresthésies, des fourmillements et une diminution de la sensibilité des extrémités qui ne régressent que très lentement après l'arrêt du traitement et peuvent également être irréversibles. Elle peut être très invalidante et diminuer considérablement la qualité de vie des patients en entraînant des troubles de la marche ou de l'écriture ainsi qu'une diminution de la sensibilité des extrémités.
- Une ototoxicité qui entraîne des acouphènes irréversibles voire une surdité.

- **Le cisplatine**

Il s'agit d'une prodrogue puisque c'est son métabolite actif (le diaquaplatine) qui porte l'activité cytotoxique via sa liaison aux macroprotéines. Il constitue la base de nombreuses chimiothérapies en étant souvent associé à d'autres molécules, et fait partie du traitement de première intention des CBPNC quel que soit leur stade à l'exception des patients pouvant être pris en charge par les thérapies ciblées ou l'immunothérapie. Néanmoins cette molécule présente un très fort risque émétisant, une toxicité rénale importante pouvant être fatale, une toxicité neurologique pouvant devenir invalidante ainsi qu'un risque de surdité et d'acouphènes irréversibles. Une hyperhydratation (à hauteur de 2 litres de sérum isotonique avant puis 1 litre après la perfusion) est indispensable lors de son administration afin de

prévenir l'insuffisance rénale aiguë, tout comme un contrôle de la diurèse ainsi qu'une supplémentation en magnésium et en calcium. Afin de prévenir les nausées et les vomissements aigus liés à cette chimiothérapie le patient reçoit systématiquement : (23)

- De l'**Aprépitant EMEND 125mg** per os une heure avant la chimiothérapie.
- Des **Sétrons ZOPHREN 8mg** par voie intraveineuse lente 30 minutes avant la chimiothérapie.
- Des **Corticoïdes Méthyl-prednisolone 60mg** par voie intraveineuse lente 30 minutes avant la chimiothérapie.

Puis pour prévenir les vomissements retardés survenant les jours suivants la chimiothérapie, le patient a une prescription pour prendre à domicile :

- De l'**Aprépitant EMEND 80mg** per os les deux jours suivants la chimiothérapie.
- Des **Corticoïdes MEDROL 48mg** les trois jours suivant la chimiothérapie.
- Les Sétrons n'ont pas d'intérêt lors de cette phase retardée.

- **Le Carboplatine**

Il s'agit également d'une prodrogue qui produit le même métabolite actif que le Cisplatine mais celui-ci est plus stable. Comme c'est cette instabilité qui permet de désorganiser le matériel génétique, le fait qu'elle soit inférieure impose des concentrations plus fortes en Carboplatine et ainsi plus d'effets indésirables c'est pourquoi il est indiqué en deuxième intention. Cependant il présente l'avantage d'induire une toxicité rénale faible ainsi que moins de troubles neurologiques et de nausées : il constitue une alternative de choix si le patient présente une insuffisance rénale. Néanmoins sa toxicité hématologique est supérieure à celle du Cisplatine avec un risque important de thrombopénies et de saignements. Les précautions à prendre lors de la perfusion sont les mêmes qu'avec le Cisplatine.

B. Les poisons du fuseau

1. Les vinca-alcaloïdes

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Vinorelbine NAVELBINE	Capsules moles 20 ; 30 mg	20 ou 30 mg par semaine pendant 3 semaines ; Pas de prise la 4eme semaine.	Avaler en entier, sans mâcher ni sucer. En cas de contact avec le contenu des capsules ou gélules, rincer abondamment à l'eau.
	Voie intraveineuse	25 à 30 mg/m ² par semaine	Les perfusions doivent durer au minimum 20 minutes pour limiter les risques d'extravasation.
Vincristine ONCOVIN	Voie intraveineuse	1,4 mg/m ² par semaine	Administration veineuse obligatoirement, à l'hôpital

Tableau II : Les Vinca-alcaloïdes

L'action des vinca-alcaloïdes (*Tableau II*) se situe au niveau du noyau des cellules cancéreuses : ils empêchent la mitose par blocage de la formation du fuseau chromatique qui permet habituellement la séparation des chromosomes lors de la division cellulaire. Les cellules restent donc bloquées et ne peuvent plus proliférer. (24)

Les principaux effets indésirables de cette classe de molécules sont : (25)

- Des troubles hématologiques avec notamment une neutropénie pouvant être grave, d'où l'importance de la surveillance d'une survenue de fièvre ou de frissons. On note également fréquemment des anémies et plus rarement des thrombocytopénies.
- Des troubles gastro-intestinaux avec essentiellement des nausées présentes chez 70,5% des patients, des vomissements chez 52,9% d'entre eux et des diarrhées chez 41,9% des patients.
- Une neurotoxicité directement liée à leur action antitubuline qui entraîne des neuropathies des extrémités.

Deux molécules possèdent l'AMM dans le traitement du CBNPC, mais une seule (la Vinorelbine) est disponible en ville.

- **La Vinorelbine NAVELBINE**

Cette molécule possède l'AMM pour le traitement du CBNPC à la fois par voie injectable (depuis 1989) et par voie orale (depuis 2001) et est disponible en ville depuis Mai 2006 sous forme de capsules molles (25). La posologie est de 25 à 30 mg/m² une fois par semaine lors d'une perfusion d'au moins 20 minutes dans le cas de la voie IV, et d'une capsule de 20 ou 30 mg par semaine pendant 3 semaines suivies d'une semaine de repos thérapeutique dans le cas d'une prise per os.

- **La Vincristine ONCOVIN**

La Vincristine possède l'AMM depuis 1973 pour le traitement du CBNPC en polychimiothérapie : elle est le plus souvent associée à des Sels de Platine. Elle possède une toxicité neurologique (neuropathies, troubles sensitifs, diminution des réflexes) dose-limitante qui explique son utilisation en seconde intention seulement. Elle est administrée par voie intraveineuse à hauteur de 1,4 mg/m² par semaine.

2. Les taxanes

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Paclitaxel TAXOL	Voie intraveineuse	175 à 250 mg/m ² en perfusion de 3 heures ; Toutes les 3 semaines	Perfusion précédée de corticoïdes et d'antihistaminiques afin de limiter le risque de réactions allergiques
Docétaxel TAXOTERE	Voie intraveineuse	75 mg/m ² en perfusion de 1 heure ; Toutes les 3 semaines	

Tableau III : Les Taxanes

Les taxanes (*Tableau III*) sont des médicaments dérivés de l'écorce ou des aiguilles de l'if utilisés dans le traitement du cancer depuis 1967. Ce sont des inhibiteurs des microtubules : ils agissent en désorganisant le fuseau mitotique ce qui provoque un blocage de la division cellulaire et ainsi un arrêt de la prolifération des cellules cancéreuses (26).

Ces molécules présentent une toxicité importante :

- L'alopécie est inévitable et touche 100% des patients traités par Taxanes. Elle survient dès les 15 premiers jours de traitement mais est résolutive et les cheveux repoussent après l'arrêt de la chimiothérapie.
- L'atteinte unguéale est elle aussi caractéristique des taxanes et concerne plus des trois quarts des patients. Elle se traduit par des onycholyses et une coloration grise des ongles avec une hyperkératose.
- Des troubles hématologiques sont également présents et peuvent aboutir à des aplasies parfois profondes.
- Une rétention d'eau accompagnée d'œdèmes peut aboutir à des épanchements pleureux ou péricardiques.

- **Le Paclitaxel TAXOL**

Le paclitaxel est extrait de l'écorce d'if mais en raison d'une croissance lente et d'une production limitée (10kg d'écorce fournissent 1g de médicament soit seulement 3 cycles de chimiothérapie), il est maintenant obtenu par hémi-synthèse. Il reste cependant très faiblement soluble dans l'eau ce qui exige l'utilisation de solvants et de détergents potentiellement allergisants par libération d'histamine (26). Il est indiqué en cas de CBNPC avancé ou métastatique en bithérapie avec un Sel de Platine voire en trithérapie avec ajout du Bévacicumab. Il ne possède en revanche pas d'indication en monothérapie. Son administration se réalise par voie intraveineuse à raison d'une perfusion de 3 heures toutes les trois semaines. La dose varie entre 175 et 250 mg/m² selon la réponse du patient à ce traitement. Chaque perfusion doit être précédée de l'administration de corticoïdes et d'anti-histaminiques afin de prévenir le risque de réactions allergiques (26).

- **Le Docétaxel TAXOTERE**

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique obtenu à partir des aiguilles d'if qui présente l'avantage d'être plus hydrosoluble que le Paclitaxel ce qui permet de diminuer les doses de solvants toxiques et ainsi de diminuer les risques de réactions allergiques. Il est indiqué en cas de CBNPC avancé ou métastatique en monothérapie, en bithérapie avec un Sel de Platine voire en trithérapie avec ajout du Bévacicumab. La dose habituelle est de 75 mg/m² toutes les trois semaines, administrée par voie intraveineuse lors d'une perfusion d'au minimum une heure (26).

C. Les inhibiteurs des topo-isomérases

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Etoposide CELLTOP	Capsules molles 25 ; 50 ; 100 mg	80 à 300mg/m ² ; 3 à 5 jours consécutifs tous les 21 à 28 jours	Avaler en entier, sans mâcher ni sucer. En cas de contact avec le contenu des capsules ou gélules, rincer abondamment à l'eau.
Topotécan HYCANTIN	Gélules 0,25 ; 1 mg	2,3 mg/m ² 5 jours consécutifs ; Toutes les 3 semaines	Conserver entre +2° et +8°C.
Doxorubicine	Solution injectable pour perfusion	40 à 75 mg/m ² par cycle ; chaque cycle étant séparé de 3 à 4 semaines	Dose à administrer en 3 à 5 minutes minimum en perfusion intraveineuse ; soit en une seule fois soit répartie sur 2 ou 3 jours.

Tableau IV: Les inhibiteurs des topo-isomérases

Leur action cytotoxique est due à l'inhibition des topo-isomérases qui sont des enzymes permettant la « spiralisation » et la « dés spiralisation » de l'ADN. Ils permettent de bloquer la réplication de l'ADN et ainsi d'éviter la prolifération des cellules cancéreuses. Leur point d'action se situe au sein du noyau des cellules lors de la réplication de l'ADN.

Ils présentent des effets indésirables communs avec principalement une toxicité hématologique (myélosuppression) et digestive (nausées et vomissements) ainsi qu'une alopecie rapide et importante. La Doxorubicine présente également une cardiotoxicité et une coloration rouge des urines.

Seule la Doxorubicine possède l'AMM dans le traitement des CBNPC. En effet l'Étoposide et le Topotécan ne sont prescrit qu'en présence d'un CBPC.

1. Doxorubicine

Cette molécule possède l'AMM depuis 2003 dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules ou non à petites cellules mais est néanmoins davantage prescrite dans le premier cas. L'administration se fait par voie intraveineuse à hauteur de 40 à 75 mg/m² en perfusion de 3 à 5 minutes minimum par cycle, chacun étant espacé de trois à quatre semaines. Sa cardiotoxicité dose-dépendante et cumulative peut amener à l'arrêt définitif du traitement.

D. Les anti-métabolites

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Pémétréxed ALIMTA (AMM depuis 09/2004)	Voie intraveineuse	500mg/m ² en perfusion tous les 21 jours	Prévention de la myelotoxicité ; Attention à la fonction rénale
Gemcitabine GEMZAR (AMM depuis 06/1996)	Voie intraveineuse	1000 mg/m ² par semaine pendant 3 semaines ; puis une semaine de repos	Prévention du syndrome pseudo-grippal

Tableau V : Les anti-métabolites

Ces médicaments agissent lors de la phase S du cycle cellulaire en se substituant aux acides aminés ou aux nucléotides ce qui bloque le développement des cellules et leur multiplication. Ils peuvent être classés en différentes catégories en fonction de l'enzyme cible : dans le traitement du cancer du poumon il existe un antifolique (le Pémétrexed) et un antipyrimidique (la Gemcitabine), tous les deux actifs par voie injectable.

Les effets indésirables communs à cette classe sont avant tout :

- Une toxicité hématologique très présente avec les antimétabolites car elle est liée à leur mode d'action. Le déficit en folates et en vitamines B12 est spécifique du Pémétrexed du fait de son action au niveau de l'acide folinique et peut alors entraîner une myélosuppression importante (27).
- Une toxicité digestive presque systématique et aggravée en cas de déficit en folates et en vitamine B12.
- Une toxicité rénale qui est progressive et cumulative et touche 5 à 10% des patients traités par Pémétrexed (28).
- Un syndrome pseudo-grippal suite à l'administration de Gemcitabine avec des courbatures des frissons voire de la fièvre le lendemain. Le patient peut alors prendre du Paracétamol mais doit contacter son médecin en cas de forte fièvre.

1. Le Pémétrexed ALIMTA

Il s'agit d'un antimétabolite anti-folique qui agit en bloquant la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques en se combinant à la dihydrofolate réductase. Il est indiqué en première ligne en polychimiothérapie avec le Cisplatine dans le CBNPC mais aussi en monothérapie en seconde intention ou en maintenance chez les patients contrôlés par la première ligne (27) (28). En revanche il est contre-indiqué chez les patients avec un DFG < 45 mL/min en raison de sa néphrotoxicité, et les risques de myélosuppression doivent être prévenus par la supplémentation en folates et vitamines B12. Son administration se réalise par voie intraveineuse à raison d'une perfusion de 500 mg/m² tous les 21 jours.

2. La Gemcitabine GEMZAR

Il s'agit d'un antimétabolite anti-pyrimidique qui permet de bloquer la multiplication de l'ADN grâce à sa ressemblance structurale aux bases pyrimidiques qui lui permet de s'intégrer dans la chaîne et d'empêcher la division cellulaire. Il est indiqué en cas de CBNPC le plus souvent en polychimiothérapie mais peut aussi être utilisé seul. La Gemcitabine présente moins de risques de myélosuppression et de toxicité rénale que le Pémétrexed mais ceux-ci ne doivent tout de même pas être négligés. Le patient doit être prévenu des risques d'apparition de fièvre ou de syndrome pseudo-grippal qui peuvent survenir le lendemain de la perfusion. La posologie habituelle est de 1000 mg/m² par voie intraveineuse une fois par semaine pendant trois semaines, suivies d'une semaine de repos thérapeutique. Ce cycle est répété 4 à 6 fois.

IV. Les thérapies ciblées

Ces molécules représentent un réel avenir dans le traitement de nombreux cancers notamment les CBNPC métastatiques. Celles disponibles à l'officine nécessitent une prescription hospitalière réalisée par un oncologue ou un hématologue dans certains cas.

Ce sont des **Inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)** ce qui signifie que leur action consiste à inhiber le fonctionnement des protéines à activité tyrosine kinase qui permettent la progression normale du cycle cellulaire. La prolifération des cellules cancéreuses est alors stoppée. Il existe plusieurs cibles préférentielles : **ALK** (Anaplastic Lymphoma Kinase), **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor), **EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor) et **BRAF 600**.

Dans tous les cas leur association avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques est déconseillée, tout comme leur association à des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à des anticoagulants qui augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

A. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Erlotinib TARCEVA (AMM depuis 09/2005)	Comprimés 25 ; 100 ; 150mg	150mg par jour en une seule prise (300mg pour les patients fumeurs)	Prise 1h avant ou 2h après le repas ; L'arrêt du tabac est fortement conseillé.
Géfitinib IRESSA (AMM depuis 06/2009)	Comprimés 250mg	250mg par jour	Prise avec ou sans nourriture (mais toujours de la même façon)
Afatinib GIOTRIF (AMM depuis 02/2014)	Comprimés 20 ; 30 ; 40 ; 50 mg	40mg par jour En une seule prise	Prise 1h avant ou 3h après le repas ; Avec de l'eau plate uniquement

Osimertinib TAGRISSO (AMM depuis 09/2016)	Comprimés 40 ; 80mg	80mg par jour	Prise à la même heure ; Avec ou sans nourriture.
--	------------------------	---------------	---

Tableau VI : Les ITK ciblant EGFR

Les molécules disponibles en ville sont au nombre de quatre (*Tableau VI*). Ce sont des inhibiteurs des tyrosines kinases ayant une action ciblée sur l'EGFR : en bloquant un site intermembranaire du récepteur EGF (facteur de croissance épidermique) elles empêchent la multiplication des cellules cancéreuses.

Les effets indésirables les plus fréquents et communs à cette classe de médicaments sont : (29)

- Des éruptions et troubles cutanés pouvant aller d'un simple prurit ou d'une sécheresse cutanée jusqu'à des éruptions cutanées recouvrant 30% de la surface corporelle. Les cas les plus graves peuvent conduire à un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson et peuvent nécessiter une prise en charge urgente et l'arrêt du traitement.
- Des troubles ophtalmiques avec la présence de sécheresse oculaire ou de kératites.
- Des troubles des phanères avec un allongement des cils et des ongles, un hirsutisme et possiblement une paronychie (inflammation des tissus péri unguéaux)
- Des troubles gastro-intestinaux avec majoritairement des diarrhées qui dans les cas sévères peuvent conduire à une déshydratation et des troubles hydroélectrolytiques pouvant justifier l'arrêt du traitement.
- Des stomatites et des mucites qui sont le plus souvent sans gravité mais qui peuvent engendrer des difficultés d'alimentation et altérer la qualité de vie.

1. L'Erlotinib TARCEVA

L'Erlotinib TARCEVA est l'une des premières molécules à avoir possédé une AMM pour le traitement des CBPNC (en 2005) mais elle n'est plus indiquée en première intention depuis l'arrivée de l'immunothérapie. Elle permet cependant une amélioration de la durée et de la qualité de vie ainsi qu'une diminution de la toux et des dyspnées (30). Elle est globalement

bien tolérée mais engendre une toxicité cutanée (rashes, éruptions et acné) qui est néanmoins souvent le signe de l'efficacité du traitement. Elle est plus efficace chez les femmes, les asiatiques et les non-fumeurs. La posologie est de 150mg par jour à distance des repas.

2. Le Géfitinib IRESSA

Le Géfitinib IRESSA est quant à lui indiqué en deuxième intention chez les patients présentant un CBPNC avec une mutation EGFR. Deux études cliniques de phase II (IDEAL 1 et 2) ont prouvé une amélioration des symptômes dans 20% voire 40% des cas selon l'étude (31). Les résultats sont meilleurs chez les femmes et les non-fumeurs. La posologie est de 250 mg par jour ce qui est bien plus faible que la dose maximale tolérée fixée à 800-1000 mg : il présente donc une très bonne tolérance (32).

3. L'Afatinib GIOTRIF

L'Afatinib GIOTRIF possède une AMM pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC métastatique avec une mutation EGFR et naïfs d'autres ITK ciblant EGFR. Les études cliniques ont montré une survie sans progression de 1an chez ces patients, alors que celle-ci est de 6,9 mois lors de la réalisation d'un traitement standard (33) (30). La prise per os permet une amélioration de la qualité de vie des patients mais ne dispense pas des effets indésirables : on observe des diarrhées chez 95%, des rashes cutanés chez 89% et des mucites chez 72% d'entre eux. Les comprimés sont à prendre à distance des repas à la posologie habituelle de 40mg.

4. L'Osimertinib TAGRISSO

L'Osimertinib TAGRISSO possède une AMM depuis 2016 en monothérapie dans le traitement en première ligne du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique de l'adulte avec mutation de l'EGFR. Il présente un réel intérêt chez les patients déjà traités par un ITK mais ayant acquis une résistance envers l'Afatinib, l'Erlotinib ou le Géfitinib (34). Les études cliniques AURA ont permis de souligner une réponse au traitement chez 96% des patients après 12 semaines de traitement (34). Elles ont cependant

également révélé des diarrhées chez 42% des patients et des rashes cutanés chez 41% d'entre eux. Les comprimés doivent être pris en une prise toujours à la même heure, avec ou sans repas, à la posologie de 80mg par jour.

B. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGF

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Bévacizumab AVASTIN (AMM depuis 08/2007)	Voie injectable : 25mg/mL	7,5 ou 15 mg/kg 1 fois toutes les 3 semaines	Administration hospitalière, en perfusion lente

Tableau VII : Les ITK ciblant le VEGF

Il s'agit d'un anticorps monoclonal inhibiteur de l'angiogenèse qui agit via sa liaison au récepteur du VEGF et permettent ainsi d'interrompre la formation de nouveaux vaisseaux sanguins essentiels à la croissance des tumeurs. (35)

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, l'asthénie, la neutropénie et l'anémie, les diarrhées et les douleurs abdominales. Cependant en raison de l'action de la molécule sur les vaisseaux sanguins on note une toxicité plus spécifique qui est rare mais potentiellement grave :

- Des perforations gastro-intestinales surviennent chez moins de 1% des patients mais sont fatales chez 1/3 d'entre eux.
- Des hémorragies notamment pulmonaires chez les patients atteints de cancer du poumon : il ne faut pas négliger la survenue d'hémoptysies en présence de ce traitement. Des hémorragies cérébrales peuvent aussi survenir et doivent être prises en charge rapidement.
- Des thromboembolies artérielles ont également été mises en évidence lors de 5 études cliniques randomisées, au cours desquelles certains patients ont été victimes d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde.
- De l'hypertension artérielle le plus souvent sans conséquences si elle est prise en charge. Celle-ci peut entraîner une protéinurie qui est également sans gravité.

Seul le **Bévacizumab** sous forme injectable est utilisé pour traiter les cancers pulmonaires : il possède l'AMM depuis 2007 « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de CBNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde » (36). Un essai de phase II (AVF 0757g) a montré que l'association du Bévacizumab aux Sels de platine permet d'allonger significativement la survie sans progression en présence d'un CBNPC métastatique. Cependant cette molécule augmente considérablement le risque d'hémorragies sévères qui ont affecté 6 patients (soit 9% d'entre eux) et conduit au décès chez 4 d'entre eux (37). Les administrations sont réalisées 1 fois toutes les 3 semaines à l'hôpital, à hauteur de 7,5 ou 15 mg/kg de poids corporel.

C. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant ALK

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Crizotinib XALKORI (AMM depuis 04/2013)	Gélules 200 ; 250mg	250mg 2 fois par jour	Prise avec ou sans nourriture (mais toujours de la même façon) ; Ne pas ouvrir ou dissoudre les gélules.
Céritinib ZYKADIA (AMM depuis 10/2015)	Gélules 150mg	750mg (5 gélules) une fois par jour, toujours à la même heure	Prise à jeun, sans consommer d'aliments dans les 2h précédant ou suivant la prise
Alectinib ALECENSA (AMM depuis 12/2017)	Gélules 150mg	600mg (4 gélules) 2 fois par jour	Prise au cours d'un repas ; Ne pas ouvrir ni dissoudre les gélules
Brigatinib ALUNBRIG (AMM depuis 11/2018)	Comprimés 30 ; 90 ; 180 mg	90mg par jour pendant 7jours Puis 180 mg par jour	Prise avec ou sans nourriture (mais toujours de la même façon)

Lorlatinib LORVIQUA (AMM depuis 05/2019)	Comprimés 25 ; 100 mg	100mg par jour En continu	Prise avec ou sans nourriture (mais toujours de la même façon)
---	--------------------------	------------------------------	---

Tableau VIII : Les ITK ciblant ALK

Ces molécules (*Tableau VIII*) sont plus récentes et indiquées en cas de CBNPC métastatique présentant une mutation du gène ALK qui est plus souvent présente chez les non-fumeurs et les fumeurs légers atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome. Le gène ALK code la Kinase du Lymphome Anaplasique qui participe à la croissance et à la division cellulaire. Un remaniement de ce gène implique donc un développement incontrôlé et anarchique des cellules qui est responsable du processus de cancérisation.

Les effets indésirables les plus importants de cette catégorie sont :

- Des troubles digestifs classiques avec un risque de fortes diarrhées, nausées, vomissements, constipation et dyspepsie.
- Des pneumopathies interstitielles qui apparaissent préférentiellement dans les 15 jours suivant l'initiation du traitement. Elles sont rares mais graves et peuvent être fatales c'est pourquoi il faut les détecter précocement via les signes d'alerte constitués d'une dyspnée, de toux sèche et de fièvre.
- Des dysfonctions ventriculaires gauche à évoquer en cas de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque via le dosage du BNP.
- Des troubles visuels notamment avec le Crizotinib, qui surviennent et régressent spontanément. Ils se manifestent pendant la journée mais en présence de faible luminosité, sous forme de stries lumineuses ou de flashes visuels. Ils sont bénins mais doivent faire l'objet de précautions lors de la conduite automobile.
- Une atteinte hépatique peut aussi survenir et doit être surveillée par le dosage des enzymes ASAT et ALAT. Le risque de pancréatite peut quant à lui être détecté par des douleurs abdominales et doit être confirmé par le dosage de la lipase sérique.
- Des troubles hématologiques avec une anémie, une leucopénie et une neutropénie qui doivent être évoqués en cas de fièvre non expliquée ou d'anomalies de l'hémogramme.

- Une hypercholestérolémie et hypertriglycémie est fréquente lors de la prise du Lorlatinib mais facilement prise en charge par un traitement hypocholestérolémiant, sans diminution des posologies de la chimiothérapie.

1. Le Crizotinib XALKORI

Le Crizotinib XALKORI possède une AMM depuis 2013 dans le traitement du CBNPC présentant une translocation du gène ALK pour lequel il est désormais indiqué en deuxième intention. Il est globalement bien toléré mis à part des diarrhées et des effets indésirables qui lui sont bien spécifiques : troubles de la vision, atteintes hépatiques, pneumopathies interstitielles et allongement de l'intervalle QT (30). Il convient donc d'effectuer une surveillance rapprochée du traitement et de sensibiliser le patient aux risques de flashes lumineux pouvant gêner la conduite automobile. Sa dose initiale est de 500mg par jour répartis en deux prises.

2. Le Céritinib ZYKADIA

Le Céritinib ZYKADIA possède une AMM plus récente que le Crizotinib (2015) et fait également partie du traitement de deuxième intention en présence d'un CBNPC avec translocation du gène ALK. Il présente un profil d'effets indésirable semblable au Crizotinib (30). La posologie usuelle est de 750mg par jour, soit 5 gélules de 150 mg, en une seule prise en dehors des repas.

3. L'Alectinib ALECENSA

L'Alectinib ALECENSA est une molécule qui possède l'AMM depuis 2017 dans le traitement de première intention du CBNPC présentant une translocation du gène ALK. Les études et les conclusions quant à son utilité divisent et sa place dans la thérapeutique est controversée. En effet une étude a démontré sa supériorité par rapport au Crizotinib en termes de survie sans progression en mettant en avant une « diminution du risque de progression ou de décès de 53% par rapport au Crizotinib » ainsi qu'un profil de tolérance équivalent aux autres ITK ciblant ALK (38), (39). Cependant une autre étude affirme l'absence

de progrès de l'Alectinib par rapport au Crizotinib avec une mortalité similaire dans les deux groupes de patients inclus dans l'essai clinique. (40) Elle met également en avant la présence, en plus des effets indésirables communs aux ITK ciblant ALK, un risque accru d'atteinte rénale et de réactions de photosensibilité. La posologie est de 4 gélules soit 600mg deux fois par jour, au milieu des repas.

4. Le Brigatinib ALUNBRIG

Le Brigatinib ALUNBRIG possède une AMM depuis 2018 dans le traitement du CBNPC présentant une mutation du gène ALK après échec du Crizotinib. Une étude de cohorte (étude BRIGALK réalisée en 2019) a révélé un taux de réponse de 63% (mais uniquement des réponses partielles) et un taux de contrôle de la maladie de 84% chez les patients atteints de CBNPC avec mutation ALK (41).

Il présente un avantage considérable quant à la réduction des diarrhées qui ne concernent plus que 13% des patients alors que celles-ci touchent 61% des patients traités par Crizotinib. Cependant il engendre d'autres effets indésirables comme des pneumopathies interstitielles ou des pneumonies chez plus de 10% des patients (42).

Les comprimés doivent être avalés entiers en une seule prise, pendant ou en dehors des repas, à la posologie initiale de 90mg par jour pendant 7 jours puis de 180mg par jour.

5. Le Lorlatinib LORVIQUA

Le Lorlatinib LORVIQUA est le dernier ITK ciblant ALK ayant eu une AMM qu'il possède depuis seulement Mai 2019 en monothérapie dans le traitement du CBNPC métastatique avec réarrangement du gène ALK (43). Il est notamment utilisé chez les patients présentant des résistances aux autres ITK ciblant ALK ainsi que chez ceux qui possèdent des métastases cérébrales car il pénètre plus facilement à travers la barrière hémato-encéphalique (44). Il semble avoir une très bonne efficacité et une étude de phase 2 a prouvé une réponse objective au traitement chez 47% des patients inclus, ce qui est remarquable sachant que ceux-ci avaient déjà reçu précédemment un traitement par ITK ciblant ALK qui avait échoué et donc qu'ils présentaient une maladie très évolutive (44).

Les effets indésirables les plus fréquents diffèrent des autres traitements car il s'agit d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycémie (chez respectivement 84,4% et 67,1% des patients). Celles-ci ne nécessitent pas d'adaptation des posologies mais impliquent l'instauration d'un traitement hypolipémiant (Rosuvastatine ou Pravastatine avec si besoin des fibrates). Des cas d'œdèmes (chez 54,6% des patients) et de neuropathies périphériques (47,8%) sont fréquents et nécessitent quant à eux une diminution de la posologie (45). Il présente ainsi un profil de tolérance acceptable et facilement gérable sans trop affecter la prise en charge du patient.

Il se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 25 ou 100mg, et nécessite généralement une prise de 100mg une fois par jour à la même heure, de façon continue, avec ou sans nourriture.

D. Inhibiteurs de TRK

Molécule	Voie d'administration	Posologie	Précautions d'emploi
Larotrectinib	Gélules 25 ; 100mg Solution buvable 20mg/mL	100mg 2 fois/jour	Prise avec ou sans nourriture ; Les gélules et la solution sont interchangeables
Entrectinib ROZLYTREK	Gélules 100 ; 200mg	600 mg par jour	Prise avec ou sans nourriture, sans ouvrir les gélules
Selitrectinib	?	En cours d'essais cliniques	
Repotrectinib	Voie orale	En cours d'essais cliniques	
Cabozantinib CABOMETYX	Comprimés 20 ; 40 ; 60mg	60 mg par jour	Prise à distance des repas (ne rien manger 2h avant et 1h après)

Tableau IX : Les inhibiteurs de ROS1

La mutation de TRK (Récepteur de la Tropomyosine Kinase) est responsable du développement de nombreux cancers et sa présence entraîne des perturbations de nombreuses autres voies de signalisation comme celles menées par ROS1 ou ALK. Les inhibiteurs de TRK sont de deux types : ceux de première génération (Larotrectinib et Entrectinib) et ceux de deuxième génération (Sélitrectinib et Repotrectinib)(Tableau n° IX) (46). D'autres inhibiteurs (Cabozantinib) sont également à l'étude. Les inhibiteurs de TRK de deuxième génération ont été conçus afin de pallier aux résistances lors des traitements par les précédents inhibiteurs de ROS1. Ils présentent tout comme leurs prédécesseurs l'avantage d'avoir une action très positive sur les lésions cérébrales. L'inhibition des TRK est globalement bien tolérée mais des effets indésirables peuvent néanmoins survenir avec des étourdissements, des paresthésies et une prise de poids.

	Larotrectinib	Entrectinib	Selitrectinib	Repotrectinib
Génération				
Premier	✓	✓		
Seconde			✓	✓
Inhibe				
TRKA / B / C	✓	✓	✓	✓
ROS1		✓		✓
ALK		✓		✓

Figure 6 : les actions des inhibiteurs de TRK selon leur génération

La mutation ROS1 est présente chez environ 2% des patients atteints de CBNPC mais est mal connue (le ligand de ROS1 et son activité physiologique n'ont pas été déterminés) et donc peu utilisée en thérapeutique. Actuellement seul le **Crizotinib** est approuvé pour le traitement du CBNPC avec mutation ROS1 et d'autres nouvelles molécules sont à l'étude (**Entrectinib, Cabozantinib, Foretinib, Repotrectinib...**). Le **Lorlatinib** et le **Céritinib** pourraient elles aussi se révéler efficaces chez ces patients.

1. Le Larotrectinib VITRAKVI

Le Larotrectinib est le premier inhibiteur oral du récepteur de la **tropomyosine kinase (TRK)** présentant de grands espoirs dans la prise en charge des CBNPC chez les patients avec une fusion TRK. En effet la fusion des gènes **du récepteur neurotrophique de la tyrosine kinase (NTRK)** entraîne un processus de développement oncogénique et est largement répandue parmi les cancers y compris celui du poumon (mais à une fréquence plus faible) (47). Une étude a testé son efficacité et mis en évidence un taux de réponse objective chez 80% des 55 patients inclus (atteints d'un CBNPC avec fusion TRK) avec la prise per os de 100mg de Larotrectinib deux fois par jour. Les réponses rapides et durables au traitement ainsi que sa bonne tolérance justifient la suite des études concernant la fusion du gène NTRK ainsi que les fenêtres thérapeutiques qu'elle permet (47). La molécule (sous le nom de VITRAKVI) dispose désormais d'une AMM en France depuis **Septembre 2019** pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK réfractaires aux traitements standards (48). Elle est disponible sous forme de gélules de 25 et 100 mg ainsi qu'en solution buvable de 20mg/mL.

Le profil de tolérance du Larotrectinib est semblable aux autres inhibiteurs de TRK. Mais compte tenu du rôle de la voie de signalisation TRK dans le développement et l'entretien du système nerveux (46), on note alors des **étourdissements, des paresthésies, une ataxie et des dysgueusies** (troubles du goût) chez environ 20% des patients mais cela reste une toxicité de grade 1 ou 2 (pas de grade 3 donc l'impact de ces évènements n'entrave pas le traitement). Une **prise de poids** est également possible (présente chez 15% des patients traités par Larotrectinib) et est la conséquence du rôle de TRK dans la régulation de l'appétit. La fatigue et les troubles gastro-intestinaux sont également toujours présents mais leur fréquence et surtout leur intensité est bien plus faible qu'avec les inhibiteurs de l'EGFR ou ALK.

2. Entrectinib ROZLYTREK

L'Entrectinib est un inhibiteur puissant et sélectif du système nerveux central grâce à son action contre ROS-1 et serait 30 fois plus puissant que le Crizotinib chez les patients atteints d'un CBNPC positif à la fusion ROS1 (49). Une étude incluant 32 patients a prouvé une réponse objective au traitement par 600mg d'Entrectinib par jour chez 75% d'entre eux ainsi

qu'une très bonne efficacité chez ceux atteints de **lésions cérébrales** (50). Il présente de plus une bonne tolérance car la majorité des effets indésirables reportés étaient de grade inférieur ou égal à 2 et réversibles. Les plus fréquents étaient l'asthénie (34%), la dysgueusie (34%) et les vertiges (24%). On note de plus une bonne tolérance digestive car les nausées, la constipation et la diarrhée (normalement très présents lors des chimiothérapies) n'étaient présents que chez 18% à 16% des patients.

Le FDA a approuvé en Aout 2019 l'utilisation de **l'Entrectinib ROZLYTREK** pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique ROS1 (51). Néanmoins le Crizotinib reste de nos jours le seul inhibiteur de ROS1 réellement approuvé et le bénéfice prolongé qu'il apporte dans le traitement des CBNPC ROS1 positif est tel qu'il semble difficile de le surpasser (52). Les recherches continuent et s'accroissent afin de montrer l'efficacité de l'Entrectinib chez les enfants et adolescents car ceux-ci semblent être mieux réceptifs que les adultes à cette molécule.

La posologie est de 600mg par jour per os. Les doses peuvent être diminuées en cas de survenue d'effets indésirables gênants ou de toxicité trop forte. En cas d'oubli il faut conseiller au patient la prise de la dose entière si la suivante est prévue dans un délai supérieur à 12h.

3. Repotrectinib

Le Repotrectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif contre ROS1 et ALK qui aurait une puissance 90 fois supérieure à celle du Crizotinib. Il a montré ses preuves lors d'un essai de phase I/II avec des réponses confirmées chez des patients atteints de CBNPC présentant une fusion ROS1 ou NTRK3 (53) et pourrait être une alternative en cas de résistance ou d'échec de traitement par Larotrectinib ou Entrectinib (46).

Une étude de phase I dans laquelle sont testées des doses de 40 à 200mg de Repotrectinib chez des patients atteints de CBNPC avec fusion avancée ROS1, TRK ou ALK+ est également en cours (54). Elle a pour l'instant permis de mettre en avant une bonne tolérance de ce traitement avec la présence d'effets indésirables majoritairement de grade 1-2 à titre d'étourdissements (57%), de dysgueusie (51%), de dyspnée (30%) et de fatigue (30%). L'efficacité de cette molécule n'est quant à elle pas encore totalement évaluée et nécessite de plus amples inclusions de patients mais à ce jour les résultats semblent encourageants.

4. Selitrectinib

Le Selitrectinib est un inhibiteur de TRK de deuxième génération encore en phase d'essais afin de définir sa place dans la prise en charge de plusieurs cancers solides tels que le CBNPC. Une étude est en cours (NCT03206931) auprès de 31 patients atteints de cancers à fusion positive TRK ayant déjà été traités par un inhibiteur de TRK précédemment (larotrectinib ou entrectinib) (46). Les résultats sont prometteurs et cette molécule présenterait une alternative très intéressante en cas de résistance aux autres inhibiteurs de TRK. Il semblerait également que son profil d'effets indésirables soit similaire à celui du Larotrectinib (fatigue, dysgueusie, paresthésies, troubles gastriques) mais avec une fréquence plus faible.

5. Cabozantinib CABOMETIX

Le Cabozantinib est un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases et notamment ROS1 qui est responsable du développement tumoral lors de sa mutation. Il s'agit donc d'un anti-ROS1 qui a montré une activité antitumorale dans plusieurs tumeurs solides (carcinome à cellules rénales, cancer médullaire de la thyroïde, carcinome hépatocellulaire, cancer du poumon non à petites cellules...(55)). Des réponses partielles ont été observées chez 4 des 9 patients atteints de CBNPC inclus dans l'étude de phase 1 avec des doses de 60mg de Cabozantinib par jour per os (comprimés). Il semble présenter un moins bon profil de tolérance que l'Entrectinib car 70% des patients ont subi des effets indésirables de grade 3 ou plus. Le plus courant a été le syndrome main-pieds qui a touché 100% patients. Viennent ensuite l'hypertension (87%), la diarrhée (78%) et la perte de poids (57%) (55).

Le Cabozantinib CABOMETIX possède une AMM depuis 2019 uniquement dans le carcinome rénal, à hauteur de 60mg par jour. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer son rôle dans la prise en charge d'autres cancers notamment le CBNPC ROS1 positif.

6. Foretinib

Le Foretinib est un inhibiteur de ROS1 encore plus récent et pour lequel des recherches sont en cours. Il pourrait présenter l'avantage d'être actif en cas de résistances au Larotrectinib ou à l'Entrectinib chez des patients atteints de cancer solide à fusion positive TRK (56).

E. Inhibiteurs de BRAF 600

Les mutations du gène BRAF sont présentes au sein de plusieurs cancers dont celui du poumon (2% des CBNPC au stade avancé) et conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK responsable d'une augmentation de la prolifération, de la survie et de la mobilité cellulaire (57). Seule une association de molécules possède une AMM dans le traitement des CBNPC avec une mutation BRAF 600. Il s'agit du Dabrafénib TAFINLAR associé au Tramétinib MEKINIST

Le Dabrafénib est un inhibiteur des protéines kinases RAF qui font partie de la voie RAS/RAF/MEK/ERK qui est suractivée en présence d'un cancer. Cette molécule permet ainsi de supprimer le signal prolifératif envoyé par cette voie et donc de ralentir la progression tumorale.

Le Tramétinib est un inhibiteur du signal régulé par MEK-1 et MEK-2 qui sont des protéines kinases faisant partie de l'ensemble RAS/RAF/MEK/ERK. Il agit donc en synergie avec le Dabrafénib car l'association d'un inhibiteur de MEK à un inhibiteur de RAF permet d'inhiber la voie des MAP-kinases.

TAFINLAR et MEKINIST possèdent l'AMM en association dans le traitement du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF 600 depuis Mars 2017 cependant « cette association n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge » de ce cancer « compte tenu de l'absence de données comparatives » (57). Cela a évolué le 8 janvier 2020 avec l'avis favorable de la commission de transparence pour le remboursement du traitement du CBNPC avancé uniquement chez les patients porteurs de la mutation BRAF V 600 en 2^{ème} ligne de traitement. Aucun de ces deux médicaments n'est autorisé en monothérapie dans le CBNPC avancé avec une mutation BRAF 600 (à l'inverse du mélanome qui peut être traité en monothérapie par

l'un des deux). La tolérance de cette association a été testée lors de l'étude de phase II BRF113928 et a révélé la présence d'effets indésirables graves chez plus de la moitié des patients avec la nécessité d'interrompre le traitement chez 72% d'entre eux et l'arrêt définitif de celui-ci chez 14% (57). Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fièvre (64% des patients), les nausées (53%), les diarrhées (36%), les œdèmes périphériques (31%), la sécheresse cutanée (31%) et la fatigue (31%).

V. L'immunothérapie

L'immunothérapie offre une réelle perspective dans la prise en charge des cancers avec notamment les anti CTLA-4 pour le traitement des mélanomes. Le cancer bronchopulmonaire n'est pas en reste et de nouveaux anticorps monoclonaux émergent notamment pour le traitement des CBNPC métastatiques en présence d'un carcinome épidermoïde. Ces nouvelles molécules se développent suite aux nombreuses recherches portant sur l'importance du microenvironnement et du contrôle immunitaire dans la croissance tumorale ainsi que la mise en évidence des « Check point ». Ceux-ci régulent négativement les cellules immunitaires en les plaçant dans un état de « dormance » qui les rend incapable d'agir et de défendre l'organisme. Or il a été montré que certains de **ces Check-points sont surexprimés lors des cancers** ce qui rend les Lymphocytes T inefficaces (58). La figure ci-dessous (figure 7 (59)) met en évidence l'action de ces Check Points sur l'activité cellulaire. En effet les Cellules Présentatrices de l'antigène (APC) et les Lymphocytes T (T cell) communiquent entre eux via les interactions de PD-1 et CTLA-4 exprimés par les Lymphocytes T avec PD-L1 et B7-1 exprimés par les APC. Les signaux transmis par les APC sont alors des signaux d'inactivation qui entraînent une réduction de la libération de cytokines et de l'activité des Lymphocytes T (59).

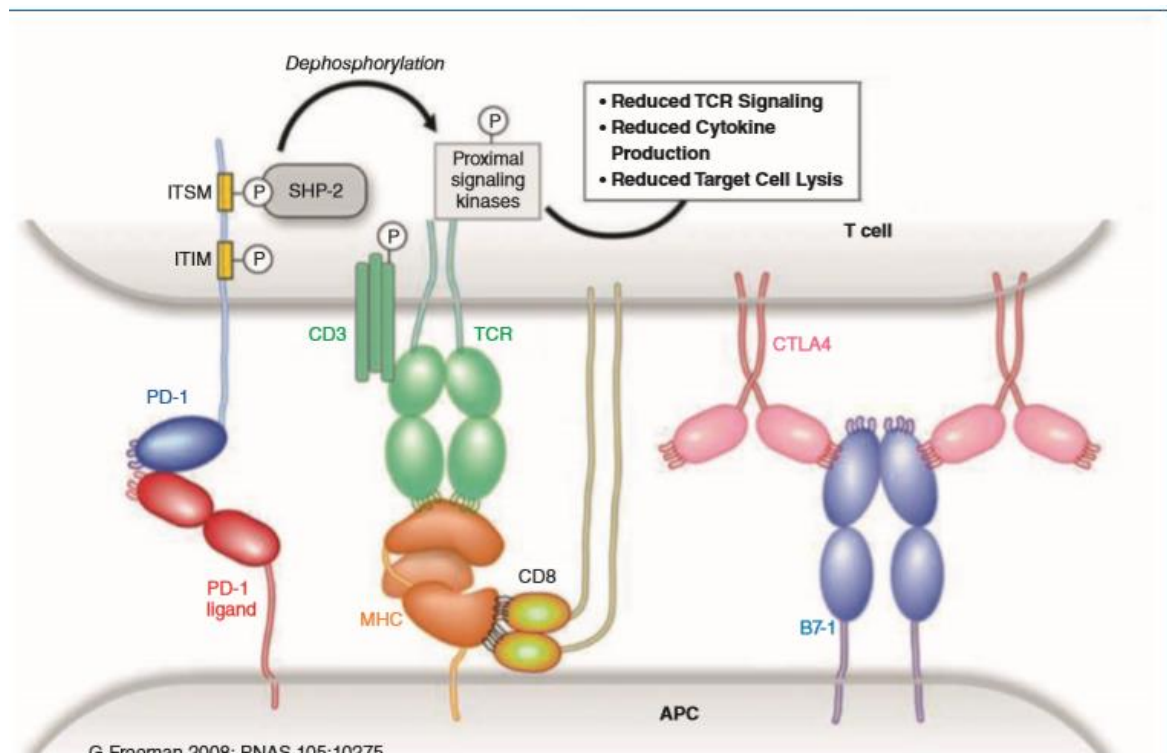


Figure 7 : les voies CTLA-4 et PD-L1 (59)

Les inhibiteurs de points de contrôle sont des anticorps monoclonaux qui bloquent ces molécules inhibitrices et permettent ainsi de réactiver le système immunitaire contre la tumeur (58). La première cible dans le traitement des cancers a été **CTLA-4** (essentiellement pour les mélanomes). C'est le Check-point **PD-1 (PD-L1)** qui est majoritairement inhibé lors des immunothérapies contre le CBNPC. Il agit de façon moins intense et plus subtile sur l'immunosuppression que les anti-CTLA-4 ce qui permet aux anti-PD-1 (ou anti-PD-L1) d'entraîner moins d'effets indésirables. De nombreux anticorps monoclonaux encore en recherche ont prouvé une efficacité notamment en association les uns aux autres : en effet la prise en charge repose souvent sur l'utilisation d'un anti-PD-1 associé à un autre inhibiteur de check-point afin que les deux agissent en synergie.

Cependant tous les patients atteints de CBNPC ne peuvent pas être traités par l'immunothérapie et seul un tiers d'entre eux bénéficie à long terme du traitement. Dans certains cas l'immunomarquage PD-L1 semble être prédictif de l'efficacité : on observe un triplement de la survie globale des patients exprimant PD-L1 en cas de carcinome non épidermoïde et traités par anti PD-L1 (60). Cependant ce marqueur n'est pas suffisamment stable pour être fiable ce qui rend son utilisation difficile. De plus un patient n'exprimant pas PD-L1 peut répondre entièrement à l'immunothérapie tout comme un patient l'exprimant fortement peut ne pas y être sensible.

L'immunothérapie permet ainsi d'améliorer la prise en charge des patients et de diversifier les traitements disponibles mais elle ouvre cependant la porte à de nombreuses toxicités. Celles-ci sont liées à l'action même des inhibiteurs de points de contrôle qui ont pour but la réactivation et la stimulation du système immunitaire du patient. Les effets indésirables sont globalement moins fréquents et souvent réversibles à l'arrêt du traitement mais ils peuvent être graves. La prise en charge varie selon l'intensité de l'atteinte mais elle doit être la plus précoce possible : (21) (61)

- En cas de **toxicité légère (Grade 1 ou 2)** une simple suspension du traitement par immunothérapie suffit avec si besoin la prescription de corticoïdes per os (60mg pendant deux semaines)

- Une **toxicité plus forte (Grade 3)** impose l'hospitalisation du patient et l'administration par voie intraveineuse de corticoïdes IV (Méthylprednisolone 2-4 mg/kg/j jusqu'à stabilité).
- Dans **les cas graves (Grade 4) ou réfractaires** il faut définitivement arrêter l'immunothérapie. Une hospitalisation est alors nécessaire tout comme le recours à des corticoïdes par voie intraveineuse voire d'autres immunosuppresseurs (Infliximab, Mycophénolate mofétil, Ciclosporine). Leur utilisation doit être limitée au maximum car elle engendre une perte des bénéfices de l'immunothérapie ainsi qu'un risque d'infection opportuniste grave (infections pulmonaires à aspergillus, tuberculose, virémie à Cytomégalovirus...) qui pourraient affaiblir davantage le patient déjà dans un état précaire.

Les effets indésirables spécifiques sont :

- La toxicité cutanée est celle qui est la plus fréquente et la plus précoce chez les patients traités par immunothérapie mais ne nécessite habituellement pas l'arrêt du traitement. Elle concerne environ 60% des patients traités avec les anti-CTLA-4 contre 40% de ceux traités par anti-PD1/L1 et apparaît en moyenne dans les 6 premières semaines (62). Elle se manifeste par un rash, du prurit, des dermatoses bulleuses voire un syndrome de Stevens Johnson. Les anticorps monoclonaux ont également la caractéristique de pouvoir exacerber un psoriasis ou engendrer une réaction lichénoïde et une dermatomyosite.
- La toxicité digestive est également très présente avec des diarrhées chez un tiers des patients et des colites chez 22% d'entre eux (alors que celles-ci sont rares sous chimiothérapie classique). Cette toxicité touche également plus les patients traités par anti CTLA-4 que par anti-PD1/L1.
- La toxicité endocrinienne est spécifique de l'immunothérapie et concerne environ 10 à 15% des patients, majoritairement ceux sous anti-PD1/L1. Elle apparaît entre la deuxième et la quatrième injection mais peut également se développer jusqu'à 3 ans après son initiation. Elle peut entraîner des hypophysites et des dysthyroïdies facilement prises en charge mais le plus souvent irréversibles. Cet effet indésirable

est connu et impose la réalisation d'un bilan thyroïdien avant et pendant le traitement.

- La toxicité pulmonaire est majoritairement représentée par les pneumopathies interstitielles diffuses, les granulomatoses et les pleurésies et concerne entre 3 et 12% des patients avec un risque majoré en présence d'association anti PD-1 (ou anti PD-L1) et anti CTLA-4. Le risque est d'autant plus important chez ces patients car ils sont atteints d'un cancer du poumon qui rend donc inévitablement cet organe plus fragile. Les signes d'appel (toux sèche, dyspnée, crépitations) peuvent alors être masqués par les difficultés respiratoires préexistantes du patient.
- La toxicité hépatique concerne 5 à 10% des cas mais est le plus souvent asymptomatique et aucun cas d'hépatite fulminante n'a été diagnostiquée (62). Elle doit être suspectée en cas d'apparition d'une hépatite cytolytique ou cholestatique isolée mais en prenant soin d'écarter les causes virales ou médicamenteuses.
- Bien entendu, d'autres toxicités peuvent apparaître mais celles-ci sont plus rares et concernent moins de 5% des patients sous immunothérapie. Celui-ci peut subir une toxicité neurologique (myosites, myalgies...), rénale (troubles hydroélectrolytiques, insuffisance rénale...), cardiaque (myocardite, arythmie...), hématologique (très rare : 0,5% mais potentiellement très grave) (62).

A. Les anti - CTLA-4

1. L'Ipilimumab YERVOY

L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal anti CTLA-4 actuellement en cours d'évaluation dans le cancer du poumon (64). Il permettrait en addition à la chimiothérapie (paclitaxel et carboplatine) une survie sans progression améliorée (5,7 contre 4,6 mois avec placebo) mais sans effet sur la survie globale (64). Une étude portant sur le suivi d'un patient atteint d'un adénocarcinome bronchique de stade IV présentant une réponse partielle sous chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) a mis en évidence une réponse complète qui persiste à 6 ans sous Ipilimumab (65). Cependant il a subi une forte toxicité digestive avec des diarrhées de grade 3 consécutives à une colite inflammatoire. Les effets indésirables engendrés par l'Ipilimumab sont effectivement très présents et liés à la stimulation de

l'immunité du patient. Les plus communs sont les entérocolites (chez 21% des patients) et les atteintes auto-immunes de l'hypophyse (chez 17% des patients) (66).

Pour l'instant l'Ipilimumab YERVOY possède une AMM uniquement pour le traitement des mélanomes et des Carcinomes à cellules rénales et est disponible sous forme de solution à diluer pour perfusion.

2. Le Tréméliumab

Le **Tréméliumab** est un anticorps monoclonal anti CTLA-4 actuellement testé en association avec le **Durvalumab** (anti-PD-L1) dans le traitement de 1ere intention du CBNPC avancé ou métastatique. Cette association (20mg/kg de Durvalumab et 1mg/kg de Tréméliumab toutes les 4 semaines) a montré un profil de tolérance gérable sans atteinte des doses toxiques et avec une activité antitumorale efficace (67). Ces résultats positifs sont encourageants et justifient l'étude de phase 3 avec ces mêmes doses qui est en cours. Cependant 80% des patients traités ont présenté des effets indésirables avec principalement des diarrhées (32%), de la fatigue (24%) et du prurit (21%). Les risques de colites et de perforations gastriques sont plus rares (9%) mais graves et engendrent souvent l'arrêt du traitement (67). L'association d'un anti CTLA-4 et d'un anti PD-1 / PD-L1 permet un effet de synergie en bloquant deux points clefs du contrôle immunitaire mais pose cependant le problème de l'addition des effets indésirables des deux molécules (68).

B. Les anti PD-1 et anti PD-L1

1. Le Nivolumab OPDIVO

Le **Nivolumab** est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé anti PD-1 qui possède l'AMM en 2eme ligne de traitement du CBNPC depuis Février 2016 en France. Plusieurs études ont été menées et ont prouvé une efficacité du Nivolumab par rapport au Docétaxel avec un taux de réponse de 20% contre 9% en deuxième ligne de traitement ainsi qu'un taux de réponse de 38% (et de 47% lors de son association à l'Ipilimumab) en première ligne de traitement (64). Il présente également moins d'effets secondaires de grade 3-4 par rapport au Docétaxel : 10% seulement contre 54% (60). Ceux-ci peuvent être en revanche plus graves car

ils sont liés à la réactivation du système immunitaire du patient et peuvent entraîner des colites inflammatoires, des pneumopathies interstitielles ou des hépatites. Une étude observationnelle (EVIDENS (69)) a également confirmé l'efficacité et la sécurité du Nivolumab en conditions réelles d'utilisation. La posologie est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines en monothérapie.

2. Le Pembrolizumab KEYTRUDA

Le **Pembrolizumab** est un anticorps monoclonal anti PD-1 qui possède l'AMM depuis mai 2017 en monothérapie dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil supérieur à 50%, sans mutation d'EGFR ou d'ALK (70) (71). En effet sa supériorité en termes de survie sans progression et de survie globale chez des patients exprimant fortement PD-L1 a été démontrée par rapport à une bithérapie à base de Sels de Platines.

Une étude de phase 3 publiée en Mai 2019 a été réalisée chez 1274 patients exprimant PD-L1 à un taux supérieur à 20%, comparant la survie globale et la tolérance du Pembrolizumab versus une chimiothérapie à base de Sels de platines. Elle a confirmé une survie médiane de 20 mois chez les patients traités par Pembrolizumab par rapport à 12,2 mois pour la chimiothérapie classique, ainsi qu'une diminution importante du risque de survenue d'évènements indésirables graves (grade 3 ou plus). Ceux-ci n'ont été présents que chez 18% des patients traités par Pembrolizumab alors qu'ils ont touché 41% des patients sous chimiothérapie classique (72). L'efficacité de cette immunothérapie ainsi que son bon profil de tolérance justifient sa prescription en première intention en monothérapie chez les patients ne présentant pas de mutation EGFR ni de translocation ALK et exprimant PD-L1 au-delà de 50%.

Le Pembrolizumab doit être administré en perfusion intraveineuse lente toutes les 3 semaines à hauteur de 2mg/kg.

3. L'Atézolizumab TECENTRIQ

L'Atézolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti PD-L1 qui a obtenu l'AMM en France en Mai 2018 en monothérapie dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique mais seulement en deuxième ou troisième ligne thérapeutique et ce quel que soit le niveau d'expression de PD1/PDL1. L'étude de phase III (OAK) a montré un avantage significatif par rapport au Docétaxel au niveau de la survie médiane des patients qui est de 13,8 mois avec l'Atézolizumab contre 9,6 mois avec le Docétaxel (64). Cette molécule bien tolérée apporte par-dessus tout des avantages chez les patients souffrant de métastases cérébrales car elle présente une bonne pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique (73). Ce traitement est administré uniquement par voie intraveineuse lente à hauteur de 1200mg toutes les trois semaines.

4. Le Durvalumab IMFINSI

Le **Durvalumab** est un anticorps monoclonal entièrement humain anti PD-L1 qui possède l'AMM en France depuis septembre 2018 en monothérapie dans le traitement des CBNPC à un stade avancé. Il est également actuellement testé en association avec le Trémélimumab (anti CTLA-4) ou avec l'Osimertinib (inhibiteur EGFR). L'étude clinique PACIFIC a démontré une très bonne efficacité de cette molécule avec l'augmentation de la survie sans progression de 11,2 mois par rapport au placebo et ainsi la réduction de 48% du risque relatif de progression de la maladie ou de décès et ce quelle que soit l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (74). Les effets indésirables liés à cette molécule sont avant tout d'ordre respiratoire avec de la toux chez 40% des patients, des pneumopathies chez 34% et des infections des voies respiratoires chez 26% d'entre eux. La dose recommandée est de 10 mg/kg sous forme de perfusion intraveineuse lente toutes les deux semaines.

5. L'Avelumab BAVENCIO

L'Avelumab est un anticorps monoclonal anti PD-L1 entièrement humain qui ne possède actuellement une AMM que dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel (cancer de la peau). Cependant des études sont en cours dans le cancer du poumon. L'Avelumab n'a pas montré d'amélioration significative de la survie globale par rapport au

Docétaxel mis à part chez les patients dont les tumeurs présentent des niveaux d'expression de PD-L1 élevés. Ainsi l'utilisation de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales en tant que biomarqueur afin d'identifier les patients susceptibles d'obtenir un bénéfice à ce traitement semble cohérente et justifie son utilisation uniquement si plus de 50% des cellules tumorales expriment PD-L1 (75). Cette molécule a l'avantage d'engendrer moins d'effets indésirables : ceux-ci n'ont été présents que chez 64% des patients (contre 86% lors du traitement par Docétaxel) et notamment moins d'évènements indésirables graves de grade 3 ou plus (10% des patients contre 49% avec le Docétaxel)(75).

C. Les anti LAG-3 (Relatlimab)

Le gène 3 d'activation des lymphocytes (LAG-3) est une immunoglobuline présente sur les lymphocytes T qui induit la suppression du système immunitaire en partie via l'expression élevée persistante sur les lymphocytes T régulateurs. Chez l'homme une augmentation de l'expression de LAG-3 a été constatée sur des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) ce qui serait en partie responsable du développement tumoral. Ainsi les chercheurs mettent au point des anticorps spécifiques possédant des Fcabs (région Fc avec liaison à l'antigène) afin de cibler et de bloquer l'action des LAG-3 (76). Des études de croissance tumorale sur la souris ont déjà validé l'utilisation des anti LAG-3 en tant que cible d'immunothérapie lors de cancers (76). Un essai clinique est également en cours pour le traitement de plusieurs cancers solides avancés (dont le CBNPC) par l'anticorps anti LAG-3 **Relatlimab** associé avec l'anticorps anti PD-1 (Nivolumab) (77). L'administration par voie intraveineuse toutes les deux semaines de ces deux anticorps permettrait de réactiver le système immunitaire contre le cancer.

D. Les anti TIM-3

TIM-3 (T-Cell Immunoglobulin-3) est une protéine présente à la surface des lymphocytes T CD4+ et CD8+ qui lorsqu'elle est stimulée entraîne une diminution de l'activité des Lymphocytes T effecteurs et de la production d'interférons et donc en conséquence une diminution des défenses de l'organisme. La forte expression de TIM-3 par les Lymphocytes T est associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer (cependant cette immunoglobuline est continuellement présente dans la population générale car son effet

immunosuppresseur est essentiel à la régulation des défenses de l'organisme) (78). Les anticorps anti TIM-3 permettraient ainsi de réactiver le système immunitaire du patient. Ceux-ci semblent n'avoir qu'une faible efficacité en monothérapie mais semblent en revanche avoir une activité synergique avec les anti PD-1 / anti PD-L1 avec lesquels ils sont actuellement en étude de phase I/II (79). En effet le double blocage PD-1 et TIM-3 permet de lever certaines résistances à l'immunothérapie afin de rendre le traitement plus efficient (78). En revanche les anticorps anti CTLA-4 ne semblent pas augmenter l'expression de TIM-3 ce qui rend leur association avec des anti TIM-3 infructueuse.

E. VISTA

VISTA est un ligand inhibiteur exprimé à la surface des Cellules présentatrices de l'Antigène (CPA), des Lymphocytes T régulateurs (Treg) et des cellules tumorales. Il a pour rôle d'inhiber la libération de cytokines et la prolifération des cellules T : son blocage pourrait permettre d'augmenter les capacités de défense de l'organisme. Les recherches n'en sont qu'à leurs débuts mais le CA-170 (petite molécule inhibitrice de PD-L1 et de VISTA) administré oralement pour des tumeurs solides avancées permettrait la stimulation de la prolifération T ainsi que la production d'interféron (79).

F. Les anti – IDO (Indoximob, épacadostat)

IDO (Indoleamine-2,3-Dioxygénase) est une enzyme exprimée par la plupart des tumeurs qui inhibe la prolifération des cellules T et crée un microenvironnement pro-tumoral responsable d'une immunotolérance (79). L'expression de IDO serait inversement proportionnelle à la survie. Un inhibiteur de l'enzyme IDO (**Indoximob**) est testé dans une étude sur des patients atteints de tumeurs solides et a montré une stabilisation de la réponse tumorale ainsi qu'un bon profil de tolérance. Un autre (**L'épacadostat**) est étudié en association avec l'Atézolizumab plus spécifiquement dans les cancers bronchiques (79).

G. Les vaccins

La vaccination antitumorale repose sur la mise en place d'une réponse immunitaire spécifique dirigée contre les antigènes présents sur la tumeur et capables de contrôler et de détruire les cellules cancéreuses exprimant ses antigènes. Il s'agit donc d'une approche personnalisée qui nécessite l'utilisation de néoantigènes mutés spécifiques de chaque tumeur qui permettraient de produire des réponses T antitumorales efficaces (80). Ces « vaccins » n'en sont encore qu'à leurs débuts et de nombreuses études cliniques sont en cours notamment pour le traitement du mélanome. Les résultats sont pour l'instant globalement décevants mais certains essais sont prometteurs. Deux études ont confirmé la capacité de néoépitoques mutés à induire une réponse immune spécifique via leur action sur des antigènes présents sur les cellules cancéreuses chez des patients atteints de mélanome (80). La sélection des néoépitoques est compliquée du fait de leur importante diversité suivant les patients mais également au sein d'une même tumeur, ainsi que de leur taux de mutation élevé. Une autre cause de l'échec de ce traitement serait l'immunosuppression induite par le cancer lui-même qui rend alors l'organisme moins réceptif aux stimulations antigéniques. Il en ressort le besoin évident d'associer à ces « vaccins » une immunothérapie conventionnelle : les néoantigènes spécifiques permettraient alors de renforcer la réponse aux anti PD-1 / PD-L1 en augmentant la quantité d'effecteurs au sein de la tumeur. Ce sont dans ces conditions que se déroulent les essais actuels tel que l'étude NCT02897765 qui évalue les avantages de l'utilisation d'un vaccin expérimental appelé NEO-PV-01 en association au Nivolumab (anticorps anti PD-1) et le Poly-ICLC (adjuvant expérimental stimulant le système immunitaire) chez les patients atteints d'un cancer du poumon (81). Les résultats sont prévus pour Décembre 2020.

VI. Recommandations générales de prise en charge

Les dernières recommandations de prise en charge du CBNPC de stade I ou II sont récentes (décembre 2019) et résumées dans les schéma ci-dessous : figure 8 (82). On distingue alors plusieurs arbres décisionnels en fonction du stade de la tumeur.

A. Stades 1 et 2 (localisés)

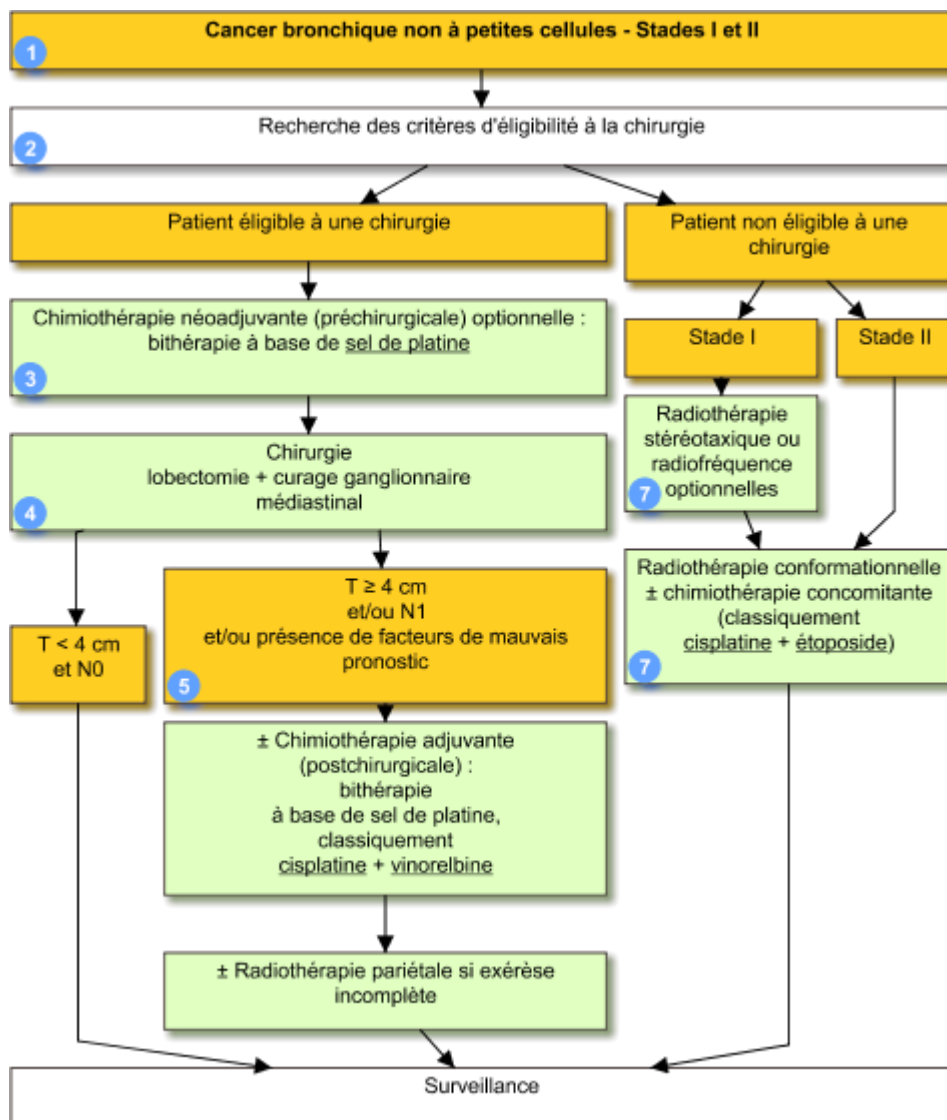


Figure 8 : prise en charge des CBNPC au stade 1 et 2 (82)

Si le patient est atteint d'un CBNPC de stade I ou 2 le premier élément à vérifier est la possibilité ou non de réaliser une chirurgie car celle-ci ne peut se pratiquer qu'en présence d'un bon état général (notamment une bonne fonction respiratoire) et d'une tumeur peu diffuse (19).

- **Si le patient est opérable** la chirurgie est donc indiquée en première intention et peut suffire en présence d'une petite tumeur entièrement résécable.
 - Si besoin il peut être réalisé une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platines afin de diminuer l'étendue des zones à enlever.
 - En cas de tumeur supérieure à 4cm et/ou de facteurs de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire, invasion vasculaire ou lymphatique) il faut ajouter après la chirurgie une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine (le plus souvent Cisplatine + Vinorelbine).

- **Si le patient n'est pas opérable** il est alors traité par radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique avec plus ou moins l'association de chimiothérapie selon le stade (le plus souvent Cisplatine + Etoposide).

B. Stade 3

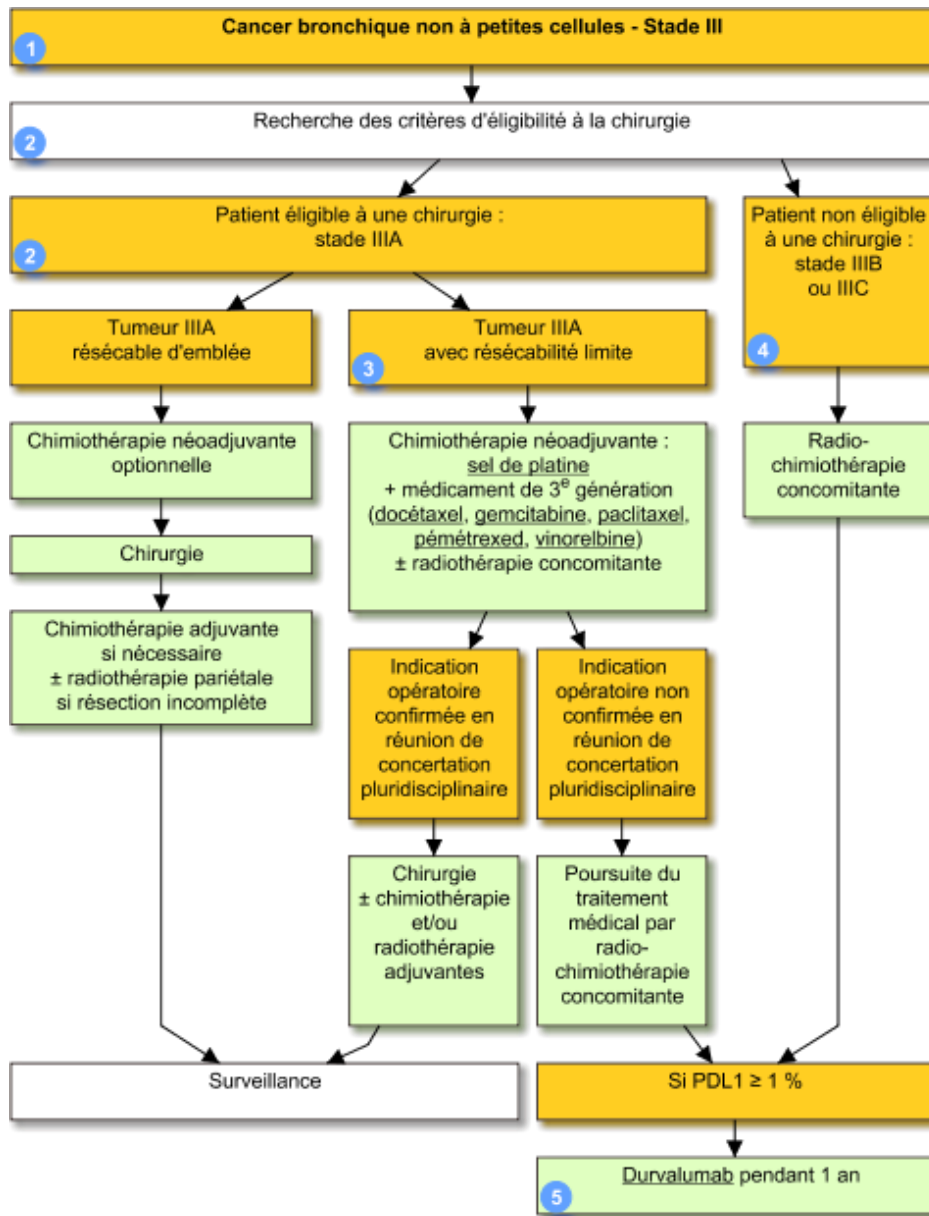


Figure 9 : prise en charge des CBNPC au stade III (82)

Si le cancer est découvert au stade III alors le traitement du patient dépend de la possibilité ou non d'enlever toute la tumeur. Dans tous les cas les chimiothérapies seront plus conséquentes car les cellules cancéreuses se sont déjà beaucoup développées.

- Si la tumeur est **résécable d'emblée** le patient bénéficie d'une chirurgie efficace avec généralement l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante.

- Dans la plupart des cas l'atteinte du stade III démontre une tumeur étendue et donc une **résécabilité limitée**. Le premier traitement est alors la chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine avec ajout d'une molécule de 3eme génération (docétaxel, gemcitabine, paclitaxel, pémétréxed, vinorelbine). Puis si le patient est opérable il peut subir une chirurgie afin de supprimer la tumeur ainsi diminuée.
- En présence d'un patient non opérable ou avec une tumeur de **stade IIIB ou IIIC** il faut réaliser une radiothérapie et une chimiothérapie concomitantes.
- Si le patient **exprime fortement PD-L1** et est réfractaire aux traitements précédemment évoqués c'est alors le Durvalumab IMFINZI qui est recommandé sur une période de 12 mois (immunothérapie anti-PD-L1)

C. Stade 4 (métastatique)

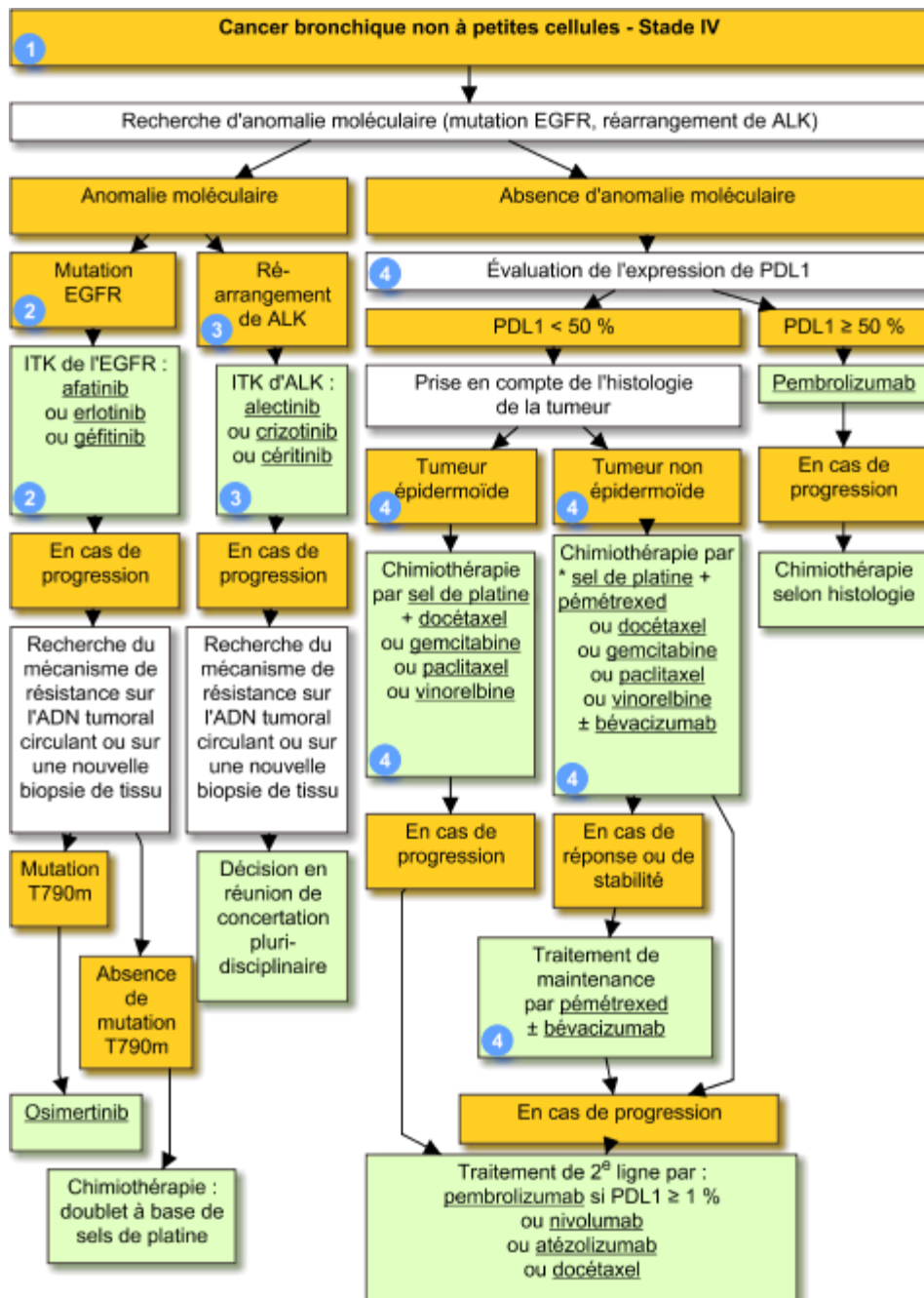


Figure 10 : prise en charge du CBNPC au stade 4 (82)

Une tumeur de stade IV implique une forte progression et multiplication des cellules cancéreuses avec généralement une atteinte ganglionnaire et des métastases. Depuis les nouvelles avancées en matière de thérapies ciblées et d'immunothérapie la première étape consiste désormais en l'analyse des possibles mutations géniques du patient. Plusieurs cas de figure existent donc suivant l'existence d'anomalies moléculaires.

1. Présence d'anomalie moléculaire (EGFR ou ALK)

- **Mutation EGFR** (chez 10% des patients) : dans ce cas on utilise un Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) spécifique du gène EGFR par voie orale avec en première intention l'Afatinib ou l'Erlotinib ou le Géfitinib. En cas d'échec et/ou de progression un traitement par Osimertinib est mis en place.
- **Ré-arrangement ALK** (chez 4% des patients) : ici ce sont les ITK spécifiques du gène ALK qui sont utilisés avec l'Alectinib, le Crizotinib ou le Céritinib.

2. Absence d'anomalie moléculaire

Dans ce cas il faut évaluer le niveau d'expression de PDL1 afin de déterminer si le patient sera répondeur à l'immunothérapie.

- **Expression faible < 50% de PDL1** : suivant l'histologie de la tumeur le patient sera pris en charge par une association Sels de platine et molécule de 3eme génération avec ajout possible de Bévacizumab. L'immunothérapie n'est qu'au second plan avec en cas de progression l'utilisation du Pembrolizumab ou Nivolumab ou atézolizumab.
- **Expression forte > 50% de PDL1** : le patient a alors accès à une immunothérapie ciblée par Pembrolizumab qui sera continuée jusqu'à progression de la tumeur ou toxicité inacceptable.

Chapitre 3 : L'accompagnement du patient à l'officine

I. Le nouveau rôle du pharmacien

Contrairement à certaines idées reçues les chimiothérapies par voie orale présentent elles aussi des risques d'effets indésirables potentiellement graves ! Certains peuvent être pris en charge à l'officine et le pharmacien devient alors le premier professionnel de santé vers lequel le patient se tourne. Cela est d'autant plus vrai depuis que le nombre de molécules anti-cancéreuses disponible en ville augmente. Mais le pharmacien a également un rôle à jouer auprès des patients traités par immunothérapie à l'hôpital et qui viennent à l'officine chercher leurs autres traitements. De plus il permet un suivi régulier du patient ainsi que la détection d'effets indésirables graves ou nécessitant une orientation médicale. En effet il ne faut pas risquer d'aggraver l'état du patient en lui conseillant un traitement symptomatique qui peut masquer les signes d'une réelle toxicité du traitement. Le pharmacien doit donc savoir repérer les signes d'alerte et ne pas hésiter à orienter dans le cas échéant le patient aux urgences.

Il doit également prévenir l'automédication car de nombreux traitements de chimiothérapie peuvent interférer avec d'autres molécules ou d'autres thérapeutiques telles que l'aromathérapie et la phytothérapie. Une étude a révélé l'existence d'automédication chez 83% des patients cancéreux, ce qui est considérable quand on sait que l'effet des chimiothérapies est facilement modifié par d'autres molécules (83).

Le pharmacien est aussi souvent sollicité afin d'obtenir des conseils sur les alternatives aux traitements médicamenteux, notamment pour prendre en charge les effets indésirables des chimiothérapies. Mais attention car face à une maladie telle que le cancer les traitements médicamenteux doivent être scrupuleusement suivis et il ne s'agit là que d'améliorer la qualité de vie des patients. La consommation de tisanes, compléments alimentaires à base de plante, huiles essentielles et autres macérats glycérolés doit être encadrée et le patient doit être informé de leur potentielle toxicité : « ce n'est pas parce que c'est naturel que c'est inoffensif ! »

II. Les soins de support pour accompagner le patient

A. Au niveau de l'état général

1. Fatigue / troubles du sommeil

La fatigue est très souvent présente au cours de la maladie cancéreuse et est due à de nombreux processus. Tout d'abord il y a l'impact même du cancer sur le corps, puis viennent les aspects psychologiques de la maladie : le sentiment d'exclusion sociale et la peur du regard des autres mais aussi les appréhensions liées au traitement et l'incertitude quant à la possible guérison du patient. Enfin de nombreux effets indésirables liés aux traitements de chimiothérapie, comme l'anémie, conduisent à une asthénie, tandis que les nausées, les vomissements, les douleurs ou le manque d'appétit peuvent induire une dénutrition.

Une étude prospective menée entre 2016 et 2017 chez 80 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire a également mis en évidence des troubles du sommeil chez 61% des malades ainsi que de l'insomnie modérée à sévère chez 38% d'entre eux (84). Cela conduit inexorablement à de la fatigue à la fois physique et psychologique et donc à une moins bonne réponse thérapeutique ainsi qu'à une détérioration de la qualité de vie.

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Le but est d'éviter au maximum la prescription de benzodiazépines ou d'antidépresseurs car ceux-ci ont un profil d'interactions médicamenteuses chargé. Il convient donc premièrement de dialoguer avec le patient afin d'identifier la cause de ses insomnies et si besoin de mettre en place un suivi psychologique ou des activités de détente telles que la sophrologie ou le yoga. Il est essentiel de rester actif en réalisant si possible une activité physique régulière ainsi qu'en conservant une bonne hygiène de vie : respecter les horaires de lever et de coucher, éviter les écrans le soir, avoir une alimentation saine et équilibrée, sans excitants après 17h... Le pharmacien peut également conseiller de l'homéopathie ainsi que des compléments alimentaires à base de plantes, des tisanes ou des huiles essentielles. Mais attention aux interactions médicamenteuses !! Il est strictement interdit de consommer

du Millepertuis car celui-ci est fortement inducteur enzymatique et pourrait diminuer l'efficacité des traitements.

Pour lutter contre la fatigue chez un patient déprimé qui perd le goût à la vie et qui a tendance à s'isoler, le pharmacien peut proposer de l'homéopathie (85). On conseille alors *Pulsatilla 9CH* ou *Natrum muriaticum 9CH* (5 granules 3 fois par jour). Si la dépression est plus importante et en présence d'infections à répétition, on oriente le patient vers *Sepia 9CH* (1 dose par semaine).

➤ **L'activité physique :**

L'activité physique est essentielle et doit entrer pleinement en compte dans le suivi du patient. Au niveau clinique les bienfaits de celle-ci sont clairement démontrés et nécessitent un encouragement du patient à la pratique d'un sport adapté. Grâce à cela on observe : (86)

- Une réduction de la masse graisseuse avec en parallèle une augmentation de la quantité et de la qualité de la masse musculaire.
- Une amélioration de la densité osseuse.
- Une diminution de la fatigue.
- Une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'une diminution de l'anxiété et de la dépression et une meilleure estime de soi.
- Une amélioration des fonctions cardiovasculaires chez le patient.
- Une amélioration du transit intestinal avec une diminution de la constipation.

En effet un patient en surpoids présente plus de risques de comorbidités et de mortalité lors de son cancer. Les risques de développer chez lui une insulino-résistance ou un hyperinsulinisme sont plus importants (86). De plus les tissus graisseux synthétisent des hormones telles que les adipokines et des leptines qui stimulent la croissance tissulaire et donc la croissance tumorale. Mais attention car les régimes alimentaires visant à réduire la masse adipeuse chez les patients, même obèses, ne sont pas toujours conseillés du fait du risque de dénutrition. Il convient plutôt de réaliser une activité physique adaptée dans le but de maintenir la masse musculaire.

Comme signalé précédemment le sport doit être adapté aux capacités de chaque patient :

- Les recommandations générales pour les patients en rémission sont les mêmes que celles de l'ensemble de la population, soit au minimum 150 minutes par semaine d'activité physique modérée, ou 75 minutes par semaine d'activité physique vigoureuse.
- Si le patient est inactif il lui est conseillé un programme d'une à trois sessions de 10 à 40 minutes par semaine, avec une intensité légère à modérée.
- Si le patient a un niveau d'activité physique correct il lui est proposé deux à cinq sessions allant de 20 à 60 minutes par semaine, avec une intensité légère à vigoureuse, en ajoutant des séances de renforcement et de tonification musculaire.

2. Manque d'appétit / dénutrition

La dénutrition peut survenir lors des traitements par chimiothérapie et touche 45,3% des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire (87). Une perte de poids est également constatée chez 79,3% d'entre eux (87). Or celle-ci est un facteur de risque d'échec du traitement voire de décès du patient. En effet une masse musculaire de qualité permet la bonne répartition de la chimiothérapie et augmente ainsi l'efficacité de la molécule tout en diminuant ses effets indésirables. Cette dénutrition peut être liée à des nausées et des vomissements, et le manque d'appétit peut provenir d'un défaut d'activité physique ou d'une fatigue excessive.

➤ Prise en charge à l'officine

Le but face à un patient dénutri est de maintenir un apport énergétique suffisant. Pour cela il est disponible à la pharmacie des compléments nutritionnels oraux (CNO) qui permettent notamment de majorer les apports en protéines. Ceux-ci sont faciles à consommer car le plus souvent liquides ou mous ce qui est avantageux en présence de patients présentant des douleurs à la mastication ou des mucites. Le pharmacien peut

également aiguiller le patient vers des structures d'aide afin d'organiser un portage de repas à domicile ou le passage d'une aide-ménagère.

B. Les troubles digestifs

1. Diarrhées

Les diarrhées sont très fréquentes chez les patients traités par une thérapie ciblée et d'autant plus chez ceux sous Erlotinib, Géfitinib et Afatinib. Dans ce cas elles apparaissent précocement lors du premier mois et peuvent être sévères. Les patients sont souvent fatigués et peuvent perdre l'envie de manger et de cuisiner. C'est pourquoi le pharmacien de par sa proximité a un rôle essentiel et est en première ligne lors du recueil des plaintes et des craintes des malades. Mais cela va plus loin car il doit rester vigilant et savoir distinguer une diarrhée passagère qu'il peut prendre en charge, d'une diarrhée nécessitant une hospitalisation. Ainsi il est important de connaître les signes d'alerte et de gravité : fréquence des selles supérieure à six par jour, rectorragies, fièvre ou syndrome infectieux, fortes douleurs abdominales ou encore déshydratation. De plus si aucune amélioration n'est notée dans les 48h suivant la prise en charge ambulatoire il convient d'orienter le patient vers son médecin ou aux urgences.

➤ Prise en charge à l'officine :

En cas de diarrhée de grade 1 ou 2 sans complications ni facteurs de risques, les mesures hygiéno-diététiques peuvent suffire et les troubles peuvent cesser sans diminution des doses de chimiothérapie. Les moyens mis en œuvre sont alors avant tout des conseils pour limiter la déshydratation (88) et favoriser une alimentation pauvre en fibres en consommant principalement du riz, des carottes, des bananes, des compotes pommes/coings...

Si besoin et toujours en l'absence de fièvre et/ou de signes d'alerte le pharmacien peut proposer un antisécrétoire : le **Racécadotril** (une gélule de 100mg d'emblée puis une avant chacun des trois repas). Celui-ci est préféré au **Lopéramide** qui en plus de son action antisécrétoire est un ralentisseur du transit intestinal susceptible d'entraîner une occlusion intestinale.

Le patient peut également avoir recours à l'homéopathie (85). Si la diarrhée est accompagnée de fatigue, la souche conseillée est *China rubra 5CH* (5 granules au rythme des diarrhées) voire *Veratrum album 7CH* (5 granules au rythme des diarrhées) dans le cas où l'asthénie peut aller jusqu'à des sueurs froides ou une perte de connaissance. En cas de patient anxieux et agité, il est préféré *Arsenicum album 5CH* (5 granules au rythme des diarrhées) en association avec une souche permettant de réduire ce stress ou cette angoisse (*Gelsenium 9CH* ou *Ignatia amara 9CH*).

➤ **Prise en charge médicale**

Différentes mesures sont prises suivant l'importance de la diarrhée et la présence ou non de signes de gravité (fièvre, crampes, déshydratation, neutropénie, sang dans les selles, fortes douleurs). (89) (90)

Grade	Diarrhée
1	Augmentation de 2-3 selles par jour par rapport à la valeur initiale
2	Augmentation de 4-6 selles par jour par rapport à la valeur initiale ou selles nocturnes
3	Augmentation de 7 selles ou plus par jour ou incontinence : besoin de réhydratation
4	Augmentation de plus de 10 selles par jour avec besoin de traitement urgent

Tableau X : Les grades de la diarrhée

En cas de diarrhée de grade 1 et 2 avec présence de complications ou en cas de grade 3 ou 4, le patient doit être orienté aux urgences. Son traitement anticancéreux doit alors être suspendu et ne sera réadministré à doses croissantes qu'après disparition des complications. De plus il lui est administré à l'hôpital une dose de 100 à 150µg d'Octréotide et si besoin des antibiotiques (Fluoroquinolone par voie intraveineuse) pour éviter les risques d'infection.

2. Nausées / vomissements

Les nausées sont des effets indésirables très fréquents qui peuvent être causés par toutes les chimiothérapies. Plusieurs types de vomissements sont présents en cancérologie (91) :

- **Les vomissements aigus** qui débutent moins de 24h après le début de la chimiothérapie.
- **Les vomissements retardés** qui surviennent entre 1 et 5 jours après le début du traitement.
- **Les vomissements anticipés** présents chez 30% des patients, et dus principalement à l'anxiété de ceux-ci envers leur traitement.

Les vomissements sont moins importants et impressionnants chez les patients traités par chimiothérapie orale mais les nausées sont tout de même omniprésentes. Ces troubles doivent être prévenus afin de permettre au patient une bonne qualité de vie qui est indispensable pour assurer sa compliance.

➤ Prise en charge à l'officine :

Les premières actions à mettre en place sont les règles hygiéno-diététiques qui doivent être rappelées par les pharmaciens. Il est très important de conserver une alimentation équilibrée et suffisamment riche pour aider le corps à se défendre et éviter la dénutrition. Ainsi pour limiter les nausées et les vomissements il est conseillé : (92)

- D'effectuer plusieurs petits repas, dans des endroits calmes et en prenant le temps de bien mastiquer.
- De privilégier les aliments froids ou tièdes afin de limiter les odeurs trop fortes qui peuvent causer un dégoût.
- D'éviter la consommation d'aliments frits, gras ou trop épicés
- De boire suffisamment avant et après les repas. Les boissons gazeuses peuvent faciliter la digestion mais il ne faut pas en abuser compte tenu de leur teneur importante en sels qui peut être néfaste chez certains patients (hypertendus, sous corticothérapie...). En revanche il faut éviter de boire pendant le repas.

En soin de support le pharmacien peut aussi conseiller la consommation de gingembre (en tant qu'aliment entier ou en gélules) qui permet de diminuer les nausées, ou encore de l'aromathérapie avec l'huile essentielle de menthe poivrée (une goutte à inhaler sur un mouchoir) (85). L'homéopathie peut aussi aider à diminuer les nausées du patient avec notamment *Arsenicum album 7CH* s'il présente de l'anxiété et de l'agitation (5 granules 3 fois par jour) ou *Nux vomica 9CH* s'il présente un état de somnolence (5 granules 3 fois par jour).

➤ **Prise en charge médicale**

Si les moyens précédemment évoqués ne suffisent pas le médecin peut prescrire des antiémétiques :

- Les **Sétrons** sont prescrits en première intention (Ondansétron ZOPHREN, Palonosétron, Aprepitant EMEND) parfois en association aux **corticoïdes** qui permettent une potentialisation de leurs effets bénéfiques (Dexaméthasone par voie orale ou Méthylprednisone par voie injectable). (91)
- La **Métopimazine** est utilisée en deuxième intention. Il s'agit d'un antagoniste dopaminergique qui possède l'AMM dans le « traitement symptomatique des nausées et vomissements » par voie orale ; ainsi que dans « la prévention et le traitement des vomissements induits par chimiothérapie » (93). La **Dompéridone** et le **Métoclopramide** sont deux molécules pouvant également être utilisées pour diminuer ces troubles mais celles-ci présentent plus d'effets indésirables (risques de torsades de pointes ou d'allongement de l'intervalle QT pour la Dompéridone ; vertiges, nervosité et troubles extrapyramidaux pour le Métoclopramide).
- Dans le cas de vomissements anticipés liés au stress ou à l'anxiété des patients, il peut leur être prescrit des **benzodiazépines** anxiolytiques (Alprazolam, Lorazépam, Chlorazépate).

3. **Constipation**

La constipation est plus rare que la diarrhée mais reste un motif de plainte chez le patient sous chimiothérapie notamment suite à la prise de Crizotinib. De plus cet effet

indésirable peut être majoré par d'autres thérapeutiques prises par le patient, comme les sétrons et les antalgiques morphiniques qui ralentissent le transit intestinal. Le manque d'activité physique, souvent liés à l'alitement, aggrave en général les choses.

Le pharmacien doit faire attention aux signes l'alarme pouvant évoquer une cause organique à la constipation et dans ce cas orienter le patient vers des examens complémentaires (94). Ceux-ci sont la présence de sang dans les selles, l'anémie, l'amaigrissement, la fièvre ou encore un syndrome inflammatoire.

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Tout comme dans le cas de la diarrhée les mesures de première intention à appliquer sont d'ordre hygiéno-diététiques. Il faut ainsi rappeler au patient de boire au minimum deux litres d'eau par jour et un verre d'eau froide ou de jus de fruit froid dès le réveil. Il faut privilégier une alimentation riche en fibres, fruits et légumes frais, ainsi qu'en céréales complètes. Si possible le patient doit pratiquer une activité physique régulière et adaptée.

➤ **Prise en charge médicale :**

Le médecin (ou le pharmacien pour certaines molécules) peut proposer au patient des traitements médicamenteux si les mesures précédentes ne suffisent pas. (94)

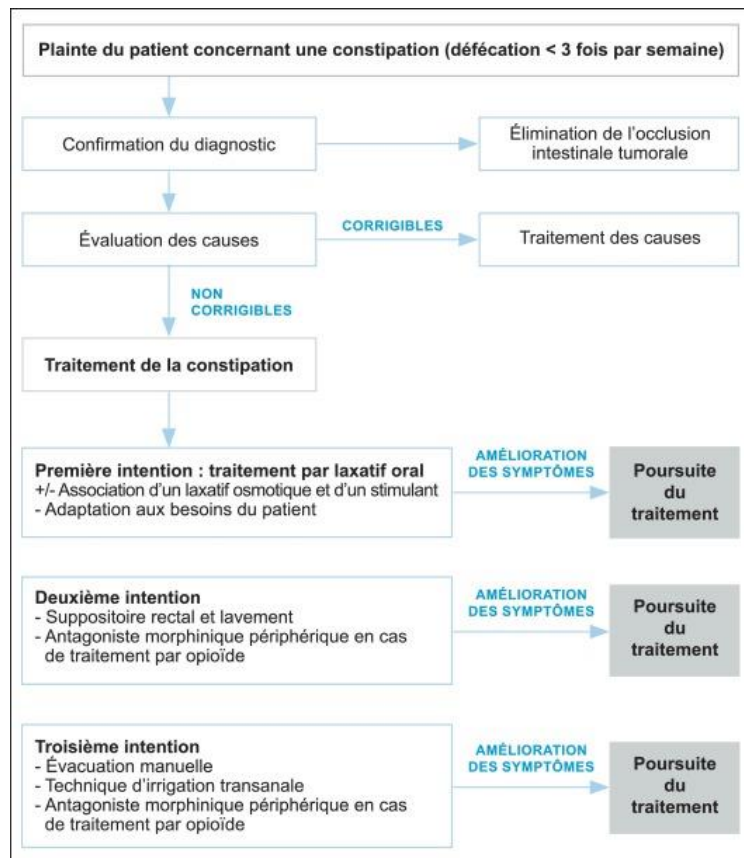


Figure 11 : arbre décisionnel de la prise en charge de la constipation (63)

- **Les laxatifs par voie orale** sont utilisés en première intention, en préférant les molécules exerçant une action de lest ou osmotique.
- Si besoin les **suppositoires** ou les **lavements** sont prescrits en deuxième intention mais ceux-ci ne doivent pas être couramment employés car ils peuvent supprimer le réflexe de défécation chez le patient. Dans le cas d'un malade en soins palliatifs traité par morphinique pour ces douleurs, l'usage d'un antagoniste opioïdérique peut se révéler utile.
- Enfin, en cas de constipation rebelle aux traitements précédents, une évacuation manuelle ou une technique d'irrigation transanale doit être réalisée.

- Dans les cas plus graves comme en présence d'une occlusion intestinale ou de trouble de la statique pelvienne, une intervention chirurgicale est nécessaire.

4. Les colites

Les colites sont fréquentes lors des traitements par immunothérapie et le plus souvent accompagnées de diarrhées avec des symptômes ressemblants à ceux d'une maladie de Crohn (douleurs abdominales, troubles du transit, érythème muqueux et ulcérations) (95).

➤ Prise en charge médicale :

Il convient tout d'abord d'éliminer une origine infectieuse par l'analyse des échantillons de selles puis de déterminer l'étendue et la gravité de l'atteinte digestive par la réalisation d'une tomodensitométrie abdominale. Les premières mesures à appliquer sont les règles hygiéno-diététiques à adapter selon les caractéristiques des troubles (diarrhée/constipation...) ainsi que l'utilisation de traitements classiques (antidiarrhéiques/laxatifs). La prise en charge médicale repose sur les corticoïdes afin de diminuer l'inflammation et la réaction immunitaire et si besoin l'utilisation d'un anti-TNF alpha dans les colites réfractaires sévères (95).

5. Mucites

Les mucites sont des inflammations des muqueuses ou de la bouche qui sont souvent dues à l'affaiblissement du système immunitaire suite à la prise de molécules chimiotoxiques. Elles peuvent être très invalidantes et nécessiter la prescription de morphiniques pour lutter contre la douleur. Avant d'en arriver à ce stade ultime elles peuvent diminuer considérablement la qualité de vie des patients, notamment en empêchant une alimentation correcte ce qui engendre une perte du plaisir gustatif et une dénutrition. La figure ci-dessous (figure 12) expose les différents grades de mucite qui peuvent être selon le cas plus ou moins invalidants (96).



Figure 12: les différents grades de mucites (96)

Certains patients sont plus à risque de présenter des mucites notamment s'ils présentent certains facteurs de risques suivants :

- Age avancé
- Antécédents de problèmes buccaux ou de mucites
- Mauvaise hygiène buccale
- Tabagisme
- Alcoolisme
- Diabète

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Leur gestion repose sur :

- La réalisation d'un **bilan bucco-dentaire** avant l'instauration d'un traitement de chimiothérapie afin de chercher les facteurs de risques liés à une mauvaise hygiène buccale (caries, périodonpathie, bouche sèche...).
- Le maintien d'une bonne **hygiène bucco-dentaire** avec :
 - La réalisation d'un brossage des dents soigneux et doux après chaque repas au moyen d'une brossage à dent souple voire très souple.

- L'utilisation d'un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs.
 - Une hydratation suffisante des lèvres avec si besoin l'application de lubrifiant gras (lanoline, vaseline, beurre de cacao...)
- Il peut aussi être utile de **sucer des glaçons**, de consommer des **sorbets** ou des bonbons à la menthe (pour obtenir un effet anesthésique local) ou encore de mâcher des **chewing-gums** sans sucres (pour stimuler la production salivaire).
- L'utilisation de **bain de bouche au bicarbonate de sodium à 1%** peut être réalisé 8 à 10 fois par jour en conservant la solution au minimum 30 secondes dans la bouche, à distance des repas (89). Attention à l'utilisation de bain de bouche contenant de l'alcool qui est déconseillée car celui-ci entraîne un assèchement des muqueuses et des brûlures.
- Une **adaptation de l'alimentation** permet elle aussi de limiter la survenue de mucites. Ainsi il est recommandé :
 - De bien s'hydrater à raison d'un minimum de 2 litres d'eau par jour.
 - De prendre des repas légers et fréquents avec des aliments légèrement chauds ou à température ambiante tout en privilégiant les liquides et les aliments moelleux ou mixés.
 - D'éviter les plats et boissons brûlants, les aliments durs ou croquants (noisettes, chips...), les aliments acides (agrumes, tomates, vinaigre...) ou irritants (gruyère, noix, ananas...), les épices...
 - D'éviter la consommation d'alcool et le tabagisme qui favorisent la survenue de mucites et leur aggravation.

➤ **Un dispositif intéressant : EPISIL**

EPISIL est un dispositif médical qui dispose d'un marquage CE et commercialisé en France par Ethypharm depuis 2017. Malgré l'absence d'AMM plusieurs données cliniques existent et prouvent sa réelle efficacité dans la prise en charge des mucites. Il s'agit d'une solution orale à base de lipides, à pulvériser dans la bouche afin de former un film protecteur adhérent à la muqueuse buccale. Les lipides, en interaction avec l'eau ou la salive, s'auto-assemblent pour former une structure de gel liquide cristallin qui recouvre la mucite orale. Il agit ainsi comme une barrière protectrice et permet un soulagement de la douleur en 5 minutes (97).

Une première étude clinique a été réalisée chez 38 patients traités par radiothérapie et atteints de mucites de grade 2 et 3. Les résultats sont très positifs car ils montrent une diminution de 40% de la douleur seulement 5 minutes après l'application du spray et sur une durée de 8 heures (97). Une deuxième étude a été réalisée au sein d'une population de 150 patients atteints de cancer et a également prouvé une réduction de la douleur d'environ 60% au moment de manger, d'avalier ou de parler, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie pour 85% des patients (97).

Certains rapportent néanmoins une inefficacité du produit chez les patients présentant une sécheresse buccale trop importante. En effet une présence minimale d'eau est nécessaire afin de permettre la formation du film lipidique. De plus certaines lésions localisées au fond du palais ou au niveau du larynx ne sont pas atteintes. Cependant le très bon rapport bénéfice/risque ainsi qu'un coût faible (16€ le flacon de 10mL qui permet environ 10 jours de traitement) justifient son référencement au sein de nombreuses structures hospitalières. Néanmoins son prix est majoré à 35-40€ pour les patients en ambulatoire (du fait des marges des grossistes, des pharmaciens et de la TVA) soit 3 à 4€ par jour, ce qui rend ce dispositif médical difficile d'accès pour certains patients.

C. Les troubles des phanères

1. L'alopécie

La chute des cheveux est redoutée et mal acceptée par la plupart des patients car c'est un véritable marqueur de la maladie. Elle est malheureusement très souvent présente même avec les nouvelles thérapies ciblées (majoritairement avec l'Erlotinib et le Géfitinib (98)) et

touche 100% des patients traités par Taxanes. L'alopecie est généralement réversible et les cheveux repoussent quelques semaines après l'arrêt du traitement. Cependant aucun traitement n'existe aujourd'hui et le plus dur reste alors pour le patient d'accepter ce changement et le regard des autres.

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Malheureusement les moyens de limiter la chute de cheveux utilisés au sein de la population générale (compléments à la levure de bière, apports de vitamine B, produits multivitaminés...) ne permettent pas de passer outre cet effet indésirable. De plus aucune étude n'a prouvé le bénéfice d'un traitement par **cystine, vitamine B6** ou **Minoxidil** en cas de traitement par ITK (89). Nous sommes donc face à absence thérapeutique. Cependant l'homéopathie peut être testée par le patient. Dans ce cas on conseille ***Thalium aceticum 5CH*** (5 granules 3 fois par jour). Il est conseillé au patient de se préparer à cette chute de cheveux : afin que cela soit moins traumatisant il peut se les faire couper pour que les touffes perdues soient moins volumineuses. Il peut aussi acheter en prévention une prothèse capillaire de bonne qualité afin de s'y habituer progressivement.

Une ancienne méthode fait débat : celle du **casque réfrigérant** à poser sur le cuir chevelu avant la perfusion de chimiothérapie. Celui-ci, par l'effet cryogénique, exercerait une vasoconstriction des vaisseaux du cuir chevelu et une diminution de l'action des molécules anti-cancéreuses à ce niveau. Néanmoins les effets ne sont pas encore prouvés et il est de plus contre-indiqué dans le cas des cancers du poumon en raison d'un risque plus important de développement de métastases cérébrales au niveau des zones protégées par le casque (98). La vasoconstriction permet en effet de limiter l'arrivée des molécules chimiotoxiques au niveau du cerveau mais empêche conjointement leur action à cette localisation. De plus cette méthode se révèle douloureuse pour le patient ce qui conclue à un rapport bénéfice/risque défavorable.

2. Les ongles

L'atteinte des ongles concerne majoritairement les patients sous Taxanes (Docétaxel ou Paclitaxel) et plus faiblement ceux sous thérapie ciblée. Une étude prospective a en effet constaté une toxicité unguéale chez 77% des patients recevant des taxanes (99). Ils présentent une onycholyse (séparation spontanée de l'ongle de la pulpe unguéale) dans 90% des cas, une hyperkératose sous-unguéale chez 78% des patients, des hématomes sous-unguéaux chez 30% d'entre eux et des paronychies (infections des ongles) chez 25% d'entre eux. À l'exception de ces dernières et des granulomes pyogéniques ces modifications sont pour la grande majorité sans gravité et disparaissent après l'arrêt du traitement. (100)



Figure 14 : Onycholyse (101)



Figure 13 : Paronychies et granulomes pyogéniques chez une patiente traitée par Erlotinib (102)

➤ Prise en charge à l'officine :

Ces affections sont majoritairement sans gravité mais provoquent une gêne esthétique qui peut impacter la qualité de vie des patients. La prévention est primordiale et repose sur l'hydratation quotidienne des ongles des mains et des pieds avec une crème émolliente. Il est important de conserver une bonne hygiène et de limiter la macération en s'essuyant minutieusement les mains et les pieds. Il faut également se couper régulièrement les ongles, ne pas les ronger ni réaliser de manucure.

Comme dans le cas de l'alopecie, des gants et des chaussons réfrigérants ont été développés afin d'essayer de limiter cette toxicité mais cette méthode se révèle douloureuse

et inconfortable. De même l'application de vernis opaques enrichis en silicium et en urée n'a pas prouvé son efficacité (100).

➤ **Prise en charge médicale :**

Celle-ci s'impose en cas de paronychies, de surinfection bactérienne d'abcès ou du granulome pyogénique. En présence d'un écoulement purulent ou d'une infection le médecin prescrit un traitement antiseptique et/ou antibiotique. Les récurrences sont prévenues par des bains de pieds ou de doigts avec une solution antiseptique afin de limiter les surinfections. Un traitement topique par dermocorticoïdes peut également être appliqué afin de diminuer l'inflammation et les douleurs. La présence d'un abcès ou d'un hématome sous-unguéal nécessite quant à elle une coupe adaptée de la tablette avec évacuation et drainage. Dans les cas les plus graves avec la présence d'un granulome pyogénique, il est réalisé une exérèse chirurgicale des ongles atteints afin d'éliminer au mieux le bourgeon charnu et le tissu de granulation excessif (100).

D. Les troubles cutanés

1. Allergies

Comme tous médicaments, les traitements de chimiothérapie peuvent déclencher des réactions allergiques. Cependant celles-ci se déclarent essentiellement à la suite de perfusions et concernent moins les patients sous thérapie ciblée orale. Néanmoins il reste essentiel qu'ils soient informés de leur possible survenue afin qu'ils puissent contacter immédiatement leur médecin ou les urgences en cas de gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, d'oppression thoracique ou de réaction cutanée grave.

➤ **Prise en charge :**

En cas d'apparition d'allergie il convient tout d'abord d'arrêter immédiatement la prise de la molécule incriminée. Les **anti-histaminiques** peuvent suffire dans les cas simples avec si besoin l'utilisation d'un **bronchodilatateur** si on note la survenue d'asthme. Pour les cas plus

sévères on peut utiliser des corticoïdes, mais une orientation hospitalière doit être effectuée. Une fois les symptômes traités et le patient hors de danger, le but est de déterminer précisément la molécule responsable de l'allergie afin d'éviter toute récurrence.

Dans le cas de l'administration par voie intraveineuse de Taxanes, une prémédication avec des corticoïdes et des antihistaminiques est systématiquement réalisée afin de limiter les risques de réactions allergiques.

2. Eruptions cutanées, rashes

Les rashes sont des éruptions cutanées très présentes lors de la prise de Crizotinib.

La sécheresse de la peau, les fissures, les démangeaisons et les folliculites concernent plus largement les patients traités par Erlotinib, Géfitinib ou Afatinib : entre 50 et 100% des patients sous ITK ciblant EGFR en sont victimes (103).

Souvent ces éruptions acnéiformes sont dose-dépendantes et prouvent même l'efficacité du traitement (104). Néanmoins cela peut conduire à une diminution de la compliance du patient et c'est pourquoi leur prise en charge est essentielle. L'immunothérapie engendre également une toxicité cutanée très fréquente mais la plupart du temps sans conséquences : le prurit, les rashes et l'exanthème maculopapuleux du visage sont courants mais bénins tandis que les toxidermies (syndrome de Stevens-Johnston ou syndrome de Lyell) peuvent entraver la prise en charge du patient. Le pharmacien doit veiller à rassurer le patient en lui précisant que les éruptions ne sont ni contagieuses ni infectieuses. À ce jour les traitements spécifiques pour lutter contre ces effets indésirables ne sont pas très développés et reposent majoritairement sur des mesures d'hygiène.

➤ Prise en charge à l'officine :

Il convient premièrement de rappeler au patient l'importance d'une bonne hydratation cutanée avec l'utilisation quotidienne voire bi-quotidienne d'une crème émoullissante ainsi qu'un apport hydrique suffisant. Il faut également déconseiller l'utilisation de produits cosmétiques non adaptés ou contenant de l'alcool mais encourager l'emploi d'une base lavante sans parfum avec un pH proche de celui de la peau (pH = 5,5). L'exposition solaire

est déconseillée notamment aux heures de pointe, et l'utilisation d'une protection solaire d'indice supérieur à 30 ainsi que le port d'un chapeau et de vêtements amples sont recommandés.

➤ **Prise en charge médicale :**

Celle-ci est nécessaire en cas d'éruption importante mais aucun traitement médicamenteux des rashes cutanés n'est prouvé scientifiquement.

Dans le cas d'une **éruption de grade 1**, des corticoïdes ou des antibiotiques par voie topique suffisent (Clindamycine) ; alors qu'à partir du **grade 2** on utilise des Tétracyclines per os (Minomycine, Doxycycline). Si la réaction est majeure il faut immédiatement arrêter le traitement par ITK puis le réintroduire après la fin de l'éruption sous contrôle médical. En cas de réaction liée à la réactivation du système immunitaire la prise en charge repose sur les dermocorticoïdes, les émoullients et les anti-histaminiques. L'arrêt temporaire du traitement ou l'instauration d'une corticothérapie générale est rarement nécessaire.

3. Syndrome main-pieds

Ce syndrome se développe au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds et prend la forme de rougeurs, de sécheresse ou de gonflement. Il peut être handicapant et provoquer de fortes douleurs, des gênes esthétiques ainsi que des troubles de la marche ou de l'écriture et donc une diminution de l'autonomie. On décrit plusieurs grades (105) :

Grades	Atteinte cutanée	Impact sur la qualité de vie
1	Modifications légères de la peau ou dermite légère (érythème, œdème ou hyperkératose)	Sans douleur
2	Modifications cutanées modérées (desquamation, bulles, saignement, œdème, hyperkératose)	Douleurs, interférences avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
3	Modifications cutanées sévères (exfoliation, bulles, saignement, œdème, hyperkératose)	Douleurs, interférences majeures avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Tableau XI : Grades du syndrome main-pieds (70)



Figure 15: le syndrome main-pieds (106)

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Il convient d'appliquer tout d'abord des règles de bonne hygiène des pieds et des mains, avec une toilette consciencieuse puis un séchage des zones sensibles en tamponnant avec une serviette, sans frotter ni agresser la peau. Tout comme la xérose cutanée l'application de crème émolliente reste également la base du traitement. Il faut également :

- Éviter de maintenir ses mains humides ou trop longtemps dans l'eau
- Proscrire les bains chauds
- Porter des gants en latex lors du ménage et de la vaisselle

En présence d'un syndrome main-pieds léger (grade 1) la diminution de la dose d'anticancéreux peut suffire à faire disparaître cet effet indésirable, puis après régression des lésions on peut rétablir la dose initiale (105). La mission du pharmacien consiste à rassurer le patient en lui indiquant le caractère bénin et passager de ces troubles et en lui prodiguant les conseils énoncés plus haut. Il est également montré qu'une hyperkératose plantaire est un facteur de risque de développement du syndrome main-pieds. Ainsi le pharmacien peut conseiller un topique émollient et kératolytique (à base d'urée ou d'acide acétylsalicylique, tel que AKERAL 30 ou XERIAL 30). Le patient peut aussi consulter un pédicure-podologue qui peut réaliser des semelles orthopédiques de décharge afin de limiter les frottements.

➤ **Prise en charge médicale :**

En cas de syndrome main-pieds plus important (grade 2 et 3) il convient d'orienter le patient chez son médecin afin de lui permettre une prise en charge médicamenteuse. Celui-ci peut alors lui prescrire, en complément des mesures d'hygiène et d'hydratation, des dermocorticoïdes de classe très forte (DERMOVAL) parfois sous pansement occlusif. En cas de fortes douleurs un traitement antalgique est lui aussi nécessaire (105). Le médecin décide également de la diminution des doses de chimiothérapie le temps que les symptômes s'estompent.

4. **Xérose et sécheresse cutanée**

C'est un effet indésirable très fréquent lors des thérapies ciblées et notamment chez les patients traités par ITK ciblant EGFR, de par la présence des récepteurs à l'Endothelial growth factor (EGF) sur les kératinocytes, les glandes sébacées et les glandes sudoripares. En effet environ 70% des patients traités par Erlotinib subissent une toxicité cutanée qui apparaît généralement entre 2 et 4 semaines après le début du traitement. (107)

➤ **Prise en charge à l'officine :**

En cas de xérose l'enjeu n'est pas vital mais cela peut se révéler handicapant pour le patient en diminuant considérablement sa qualité de vie. La mesure essentielle est alors d'hydrater bi-quotidiennement sa peau avec une crème émolliente et de se laver avec un savon doux en évitant les longs bains chauds. Cette sécheresse peut aussi être la cause de survenue de prurit et de démangeaisons. Il convient alors d'éviter les surinfections liées au grattage avec si besoin l'utilisation d'antihistaminiques par voie orale (Loratadine, hydroxyzine), voire un traitement curatif à base de dermocorticoïdes (hydrocortisone 1%, dermoval 0,05%) (89). Il est également essentiel de rappeler au patient l'importance de se couper proprement et régulièrement les ongles afin de ne pas aggraver les lésions.

E. Les troubles hématologiques

1. Anémie

Une anémie est caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dL chez la femme et 13g/dL chez l'homme. Elle peut être due à de nombreuses causes et c'est pourquoi il est important d'éliminer le diagnostic d'anémie par carence martiale, d'hémorragie ou d'hémolyse. L'étude ECAS réalisée en 2001 a révélé la présence d'anémie en Europe chez 67,9% des patients cancéreux dont 77% chez ceux atteints d'un cancer du poumon (108). Néanmoins cette toxicité a diminué de nos jours avec les thérapies ciblées qui sont moins myélodestructrices que les chimiothérapies à base de Sels de Platine. Les conséquences cliniques de l'anémie sont majoritairement une grande fatigue, une faiblesse musculaire, une pâleur, des essoufflements, des maux de tête... L'anémie est ainsi un facteur de mauvais pronostic au cours des cancers, notamment bronchiques. (109)

➤ Prise en charge à l'officine :

Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être mises en place afin de diminuer la fatigue et l'anémie quand celle-ci est modérée. Il faut alors privilégier le repos et favoriser le sommeil réparateur avec des horaires de lever et de coucher réguliers et si possible la pratique d'une activité physique dans la journée. Le pharmacien doit également conseiller au patient une alimentation équilibrée et riche en fer avec la consommation de viande rouge, d'abats, de légumineuses et de légumes verts feuillus.

➤ Prise en charge médicale :

De nos jours il n'existe pas de recommandations précises quant à la prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire (108). Le but est d'atteindre un taux d'hémoglobine cible autour de 11 à 12 g/dL. En effet un taux trop élevé peut conduire à une diminution de la survie avec le risque de survenue d'évènements thrombo-emboliques ou d'insuffisance cardiaque liée à une augmentation de la tension artérielle (109). Plusieurs prises en charge sont possibles en fonction de la profondeur de l'anémie et de la nécessité d'une action rapide ou prolongée :

- **Les transfusions sanguines** représentent une solution rapide mais avec une efficacité de courte durée et sont réalisées en cas de taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL. Elles correspondent à un moyen d'urgence pour permettre de rétablir rapidement un taux d'hémoglobine normal et d'éviter les complications directes.
- **Le fer** administré par voie injectable ou per os. La voie orale est moins conseillée en raison des risques de diminution de l'absorption digestive du fer causée par l'inflammation et l'interleukine-6 souvent présentes lors de cancers. Des médicaments contenant du fer (TARDYFERON, FUMAFER...) peuvent être prescrits par le médecin mais ceux-ci ne sont pas suffisamment efficace (dosage trop faible) en cas de réelle carence.
- **Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)** permettent d'améliorer la qualité de vie en diminuant le nombre de transfusions. Cela consiste en des injections sous-cutanées hebdomadaires d'époétine alpha et bêta ou de darbepoïétine. Les effets sont plus tardifs et apparaissent après 4 à 8 semaines mais perdurent plus longtemps.

2. Neutropénie

La neutropénie est définie par une chute du taux de polynucléaires neutrophiles en dessous de 1000/mm³ soit 1G/L et est qualifiée de sévère si le taux est inférieur à 500/mm³ soit 0,5G/L. Cet effet est malheureusement très présent chez les patients traités par chimiothérapie même par voie orale, avec pour principal danger la survenue d'infections. En effet ce sont les polynucléaires neutrophiles qui sont chargés de défendre l'organisme contre les éléments étrangers et une baisse de leur nombre peut être très délétère.

➤ Prise en charge médicale :

L'action la plus importante et la plus efficace est la prophylaxie afin de prévenir les neutropénies et d'éviter les complications infectieuses. La prévention est mise en place systématiquement chez un patient traité par une molécule présentant un risque supérieur à 20% de survenue de neutropénie mais est considérée inutile lorsque ce risque est inférieur à 10%. On utilise couramment le Granulocyte colony stimulating factor (**GCSF**) qui permet de

stimuler la production et le développement des polynucléaires neutrophiles. Néanmoins dans le cas où le patient présente déjà une neutropénie avérée, aucun intérêt n'a été prouvé à l'administration de GCSF. Le Pegfilgastrim est préféré au Filgastrim car sa forme pégylée permet de diminuer le nombre d'injections. Cependant aucune recommandation n'existe quant au nombre d'administrations nécessaires. (108). Une méta-analyse de 61 essais randomisés portant sur des patients atteints de tumeurs solides (incluant les cancers broncho-pulmonaires) a prouvé le bénéfice de l'administration préventive de GCSF sur la réduction de la mortalité d'autant plus que la dose utilisée était forte (110).

La neutropénie fébrile (définie par une neutropénie et une fièvre supérieure à 38° à deux reprises ou supérieures à 38,3°) est quant à elle considérée comme une urgence thérapeutique et nécessite une prise en charge hospitalière immédiate (108). Le patient est alors placé en isolement sous antibioprophylaxie afin de limiter au maximum toute complication infectieuse. Puis après une journée de surveillance il peut rentrer chez lui avec généralement un traitement antibiotique à large spectre (Amoxicilline + Ciprofloxacine). Il devra veiller à ne pas présenter d'hyperthermie.

3. Thrombopénie

La thrombopénie, définie par la chute du nombre de plaquettes en dessous de 150 G/L, est également souvent présente lors des traitements de chimiothérapie. Les principaux risques sont des hématomes, des saignements et des hémorragies. Il est alors important de signaler la présence de sang dans les selles, d'épistaxis, de pétéchies ou de saignements inhabituels qui doivent nécessiter un bilan biologique afin de vérifier l'hémogramme.

➤ Prise en charge à l'officine :

L'application de règles simples permet de limiter les risques de saignements. Ainsi il faut rappeler au patient l'importance d'une hygiène buccale douce et efficace, d'une hydratation cutanée suffisante, ainsi qu'un plus grand soin lors de l'utilisation d'objets coupants comme les rasoirs. La pratique d'un sport à risque de chutes ou de traumatismes est déconseillée et il faut faire très attention lors du jardinage ou de la cuisine afin de ne pas se

blessé. Le pharmacien doit également mettre en garde le patient contre l'automédication et notamment l'utilisation d'aspirine qui est susceptible d'aggraver les saignements.

Malheureusement les traitements permettant une augmentation du taux de plaquettes n'ont pas fait leurs preuves et la transfusion de plaquettes n'est efficace que pendant 3 jours. Cela peut néanmoins se révéler utile en cas d'urgence, le temps de limiter les complications. Certains facteurs de croissance comme l'interleukine-11 peuvent aider à stimuler la production de plaquettes en cas de thrombopénie grave.

4. Les hémorragies liées à l'administration des anti-VEGF

Cet effet indésirable est spécifique des thérapies ciblées anti-VEGF (Bévacizumab) en raison de leur action sur la néovascularisation. On retrouve le plus fréquemment des hémorragies sans gravité (grade 1 – 2) avec des épistaxis ou des gingivorragies qui concernent 20 à 40% des patients. Les hémorragies sévères restent rares mais concernent tout de même 4% des patients traités par Bévacizumab (alors qu'il n'est en moyenne que de 1% avec les autres chimiothérapies) et leur issue est fatale dans 2 cas sur 3 (37) (111).

➤ Prise en charge à l'officine :

La plupart des **épistaxis** sont spontanément résolutive ou s'arrêtent avec des simples mesures que le pharmacien doit rappeler au patient :

- Le mouchage pour débarrasser les caillots qui entretiennent le saignement.
- La compression bidigitale (entre le pouce et l'index) pendant au minimum 10 minutes. (112)
- L'utilisation de compresses ou des mèches stériles COALGAN peut aussi permettre de limiter les saignements et de favoriser leur résolution. Leur utilisation se fait, après un mouchage soigneux du nez, en insérant une mèche torsadée et compacte imprégnée de sérum physiologique dans la narine.

Il peut également conseiller une pommade hémostatique et calmante (HEC pommade) afin de raccourcir la durée du saignement. Si ces mesures ne suffisent pas il convient d'orienter le

patient vers l'hôpital afin d'y réaliser une anesthésie locale avec vasoconstriction à l'aide de mèches imprégnées de Lidocaïne et de Naphazoline (112).

Les **gingivorragies** peuvent quant à elle être prévenues par un brossage des dents doux et régulier en conseillant des brosses à dent souples.

➤ **Prise en charge médicale :**

En raison du risque non négligeable de décès lors de l'occurrence d'une **hémorragie sévère**, le Bévacizumab est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hémoptygies ou de perforations gastriques/intestinales.

La survenue d'une **hémorragie modérée (grade 1 ou 2)** pouvant être prise en charge localement n'impose pas l'arrêt du traitement mais exige une surveillance et si besoin des examens complémentaires (endoscopie digestive) en cas de récurrence. L'arrêt du Bévacizumab doit en revanche être définitif en présence d'une **hémorragie de grade 3 ou 4**, et la prise en charge doit être la plus rapide possible avec une transfusion et si besoin une embolisation ou une chirurgie (111).

➤ **Les conseils pharmaceutiques pour l'ensemble des troubles hématologiques :**

*Le pharmacien peut proposer de la phytothérapie afin de stimuler l'hématopoïèse et d'aider le patient à lutter contre ces troubles. Les parties aériennes de l'Ortie piquante (*Urtica urens*) à raison de 2 gélules de poudre de plante le matin exercent à la fois une action hémostatique, antianémique et reminéralisante. La gémmothérapie peut y être associée avec un Macérat glycéринé de *Coryllus avellana* (une goutte par kg et par jour, à diluer dans une tisane de romarin) (85). L'homéopathie peut elle aussi agir notamment chez les patients anémiés qui maigrissent et perdent du poids avec l'emploi de *Silicea 5CH* ou *Natrum muriaticum 5CH* (5 granules 3 fois par jour).*

➤ **Prévention de la myélosuppression sous Pémétréxed :**

Une prévention des risques de myélosuppression chez les patients traités par antifoliques est réalisée par l'administration per os pendant les cinq premiers jours de traitement de 350 à 1000 µg d'acide folique ainsi qu'une dose de 1200 µg de vitamine B12 par voie intra-musculaire (27).

F. Les troubles hépatiques

La toxicité hépatique se rencontre rarement avec les thérapies ciblées sauf avec le **Crizotinib** qui peut engendrer une hépatotoxicité potentiellement fatale. Cela nécessite en conséquence une surveillance hépatique renforcée lors des deux premiers mois de traitement (ALAT, ASAT et bilirubine) (113).

Une **hépatite immunitaire** doit également être évoquée chez un patient sous immunothérapie présentant une élévation inexplicée des taux sériques d'enzymes hépatiques. Cela concerne 5 à 10% des patients et nécessite la réalisation d'une biopsie hépatique car une hépatite auto-immune doit être prise en charge rapidement afin d'éviter les lésions des tissus et des veines centrolobulaires (95).

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Afin de renforcer les fonctions hépatocytaires qui sont mises à mal lors de nombreux traitements de chimiothérapie le pharmacien peut proposer des conseils de phytothérapie (85). Deux plantes sont connues pour leur activité hépatoprotectrice :

- Le **desmodium** possède une action hépatoprotectrice en augmentant la résistance des cellules du foie en cas d'inflammation ainsi qu'une action antispasmodique. Les parties utilisées sont les tiges, les feuilles et les parties aériennes avec la réalisation d'infusions (10g de desmodium par litre d'eau bouillante) ou en solution buvable (4 cuillères à café de desmodium dilué dans un verre d'eau par jour). Pour être la plus efficace la cure doit débuter deux jours avant la chimiothérapie et se finir au moins dix jours après.

- Le **chardon-marie** exerce lui aussi une action hépatoprotectrice et permet de lutter contre l'insuffisance hépatique en favorisant les capacités métaboliques et enzymatiques du foie ce qui favorise sa régénération. Les principes actifs (principalement des flavonoïdes ainsi qu'un complexe appelé silymarine) sont contenus dans ses fruits et sa consommation est plus aisée et sûre sous forme d'extraits normalisés qui contiennent entre 70 et 80% de silymarine. Pour une meilleure efficacité la cure doit commencer deux jours avant et se prolonger une semaine après la chimiothérapie, à la posologie de 200mg d'extraits normalisés trois fois par jour.

En complément le pharmacien peut associer de l'homéopathie : (85)

- La souche *Cardus marianus 4DH* est conseillée en présence d'insuffisance hépatorenale majoritairement au niveau du lobe gauche, *Taraxacum dens leonis 4DH* pour le lobe médian et *Chelidonium majus* pour le lobe droit.
- *Nux Vomica 5CH* est utilisée pour permettre une détoxification générale avec la prise de 5 granules 3 fois par jour.

➤ **Prise en charge médicale :**

Souvent une simple diminution de la posologie voire un arrêt temporaire du traitement suffit à retrouver un bilan hépatique normal.

Cependant une prise en charge médicale est essentielle en présence d'une hépatite auto-immune et repose classiquement sur l'utilisation de corticoïdes. Les cas plus compliqués nécessitent l'emploi d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou le mycophénolate mofétyl.

G. Les troubles cardiovasculaires

1. La toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque est variable selon chaque molécule et plutôt présente lors des traitements par Anthracycline, Paclitaxel ou Cisplatine.

La **Doxorubicine** présente une toxicité cardiaque de type I ce qui signifie qu'elle est cumulative, dose-dépendante et irréversible et peut conduire à une insuffisance cardiaque ainsi qu'à une nécrose des tissus myocardiques.

Le **Crizotinib** présente quant à lui un risque d'allongement de l'intervalle QT pouvant conduire à des arythmies ventriculaires et à l'apparition de torsades de pointes qui peuvent conduire à des malaises voire à une mort subite.

➤ **Prise en charge médicale :**

Les troubles cardiaques représentent un risque vital qui justifie une surveillance rapprochée tout au long du traitement en cas de molécule cardiotoxique. Elle est réalisée au moyen d'électrocardiogrammes réguliers, de la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et d'un suivi régulier de l'ionogramme (potassium, magnésium, calcium). La prise en charge est décidée selon les résultats des analyses cardiaques et repose le plus souvent sur des traitements anti-hypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants) avec dans les cas les plus graves l'arrêt de la molécule en cause. Les troubles du rythme sous Crizotinib sont le plus souvent pris en charge par l'administration intraveineuse de Sulfate de Magnésium afin de permettre le rééquilibrage hydroélectrolytique.

2. **Les thrombo-embolies**

Le risque thrombotique doit être pris en compte avant tout chez les patients traités par Bévacicumab : on note 3,8% de risques de thrombo-embolies artérielles sous anti-VEGF contre 1,7% avec les autres chimiothérapies (37).

➤ **Prise en charge médicale :**

En cas de **thrombo-embolie veineuse** (phlébite) ou d'embolie pulmonaire de grade inférieur à 3 sous Bévacicumab, un traitement anticoagulant peut être instauré sans arrêt de la chimiothérapie (37). En revanche si l'embolie pulmonaire est sévère (grade 4) l'arrêt du

traitement est obligatoire et une prise en charge par un anticoagulant injectable est essentielle.

Le risque de survenue d'évènements **thrombo-emboliques artériels** (AVC, AIT, AOMI...) sous Bévacizumab explique la contre-indication de cette chimiothérapie chez les patients souffrant d'une pathologie artérielle datant de moins de 6 mois. Les patients pour lesquels cette pathologie date de plus de 6 mois et est stabilisée peuvent recevoir ce traitement, mais une surveillance particulière est recommandée.

3. L'hypertension artérielle

Le traitement par Bévacizumab peut entraîner une hypertension artérielle (HTA) et une protéinurie à cause de son implication dans la régulation de l'endothélium vasculaire rénal (c'est un anti-VEGF). Une méta-analyse a prouvé que ce traitement provoquait une augmentation du risque relatif de développer une HTA de 3 voire de 7,5 lors de l'utilisation de fortes doses (114). Il en est de même avec la protéinurie qui est une résultante de l'HTA et est donc un effet indésirable plus courant chez les patients traités par anti-VEGF. Celle-ci est fréquente mais le retentissement rénal est rare et ne concerne que 1% des patients qui en sont victimes.

➤ Prise en charge médicale :

Les conséquences de cette HTA sont rarement graves si elle est prise en charge et prévenue par la mesure de la pression artérielle avant chaque perfusion. Un traitement anti-hypertenseur est systématiquement mis en place en présence d'une HTA de grade 2 ou plus avec en première intention l'utilisation d'inhibiteurs calciques (car ils permettent une vasodilatation) et en seconde intention un Inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les diurétiques ne sont pas recommandés en raison de leur toxicité rénale qui pourrait se surajouter à celle induite par d'autres chimiothérapies associées (notamment le Cisplatine) (114). L'arrêt du Bévacizumab est cependant obligatoire devant une HTA trop sévère ou non contrôlée.

De même la protéinurie n'est pas grave mais doit être surveillée par la réalisation d'une bandelette urinaire avant chaque administration. Si son résultat est supérieur à 2g/24h il convient de suspendre le traitement le temps que la protéinurie redevienne normale.

H. Les troubles rénaux

La toxicité rénale est le plus souvent imputée aux sels de platine qui ont une forte élimination rénale : le Cisplatine entraîne une insuffisance rénale aiguë chez 30% des patients (115). Celle-ci est due à l'accumulation de la molécule au niveau des tubules des néphrons et est alors responsable d'apoptose et de nécrose des cellules épithéliales. Le Pémétréxed, la Gemcitabine et le Bévacicumab sont également responsables d'atteintes rénales vasculaires ou tubulaires. Il ne faut pas non plus négliger l'altération de la fonction rénale due à la déshydratation secondaire à la toxicité digestive de la chimiothérapie, à l'anémie et aux traitements associés (anti-inflammatoires, diurétiques, injection de produits de contraste iodé...).

➤ **Prise en charge :**

Plus de la moitié des molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du poumon nécessitent un ajustement des doses selon la fonction rénale, mais ce n'est pas le cas avec les thérapies ciblées. Une insuffisance rénale aiguë peut imposer l'arrêt du traitement et l'augmentation de la durée d'hospitalisation ainsi que de la mortalité (115). Les mesures de néphroprotection sont donc systématiques et ont permis de diminuer la survenue des insuffisances rénales aiguës de 70 à 30% chez les patients traités par Cisplatine (115). Ainsi lors des chimiothérapies il faut maintenir un débit lent et assurer une bonne hydratation et une diurèse importante chez le patient avec une perfusion saline et un apport supplémentaire de magnésium. L'hydratation orale doit également être encouragée à hauteur de 3 à 4 litres par jour durant les 3 jours suivant la perfusion, et un contrôle de la créatininémie est recommandé entre le 3ème et le 5ème jour après la chimiothérapie.

I. Les troubles pulmonaires

Les troubles pulmonaires sont essentiellement présents lors des traitements par ITK (avec une majoration de leur fréquence lors de la prise de Crizotinib) ainsi que lors des traitements par immunothérapie. Ce sont alors dans la plupart des cas des pneumopathies interstitielles et plus rarement des atteintes alvéolaires et de la fibrose (113). Celles-ci peuvent être graves et entraîner une détresse respiratoire aiguë qui a conduit selon l'étude PROFILE à deux décès (113). Le diagnostic de pneumonie interstitielle est posé grâce à une endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et doit prendre en compte l'atteinte pulmonaire liée au cancer lui-même qui rend le patient plus susceptible à ces troubles (95).

➤ Prise en charge médicale :

Les pneumopathies de **grade 1 asymptomatiques** ne nécessitent pas de traitement mais doivent être surveillées cliniquement, radiologiquement et réévaluées par tomodensitométrie régulièrement (95). Cependant en cas de toxicité de **grade 2 ou plus** le traitement par immunothérapie doit être suspendu et le patient est pris en charge par corticothérapie avec des doses plus ou moins fortes selon la gravité de l'atteinte, et si besoin de l'oxygénothérapie. L'immunothérapie doit être définitivement arrêtée en cas de sévérité de **grade 3 ou 4** et la mise en jeu du pronostic vital lors d'un épisode peut nécessiter le recours à des immunosuppresseurs (Infliximab) qui entravent la continuité des traitements (95).

J. Les troubles neurologiques

Les troubles neurologiques peuvent apparaître au cours du traitement mais aussi parfois des années après leur arrêt ce qui rend leur diagnostic difficile. Cette toxicité est non négligeable car elle concerne 15% des patients traités par chimiothérapie (principalement avec les Taxanes, les Sels de platine et les Vinca-alcaloïdes), mais est difficile à prendre en charge (116). L'atteinte peut toucher le système nerveux central mais plus fréquemment le système nerveux périphérique. Les polyneuropathies sont alors un motif de plainte essentiel des patients car elles entraînent des douleurs et des paresthésies qui diminuent considérablement la qualité de vie et l'autonomie. Le Cisplatine est par exemple reconnu pour

causer des engourdissements et des fourmillements ainsi que des sensations anormales des extrémités accompagnées de douleurs (116). La vincristine entraîne quant à elle une polyneuropathie distale caractérisée par des paresthésies et des faiblesses motrices.

➤ **Prise en charge médicale :**

De nombreux essais ont évalué des mesures prophylactiques contre le développement des polyneuropathies avec la supplémentation en glutathion, l'association de calcium et de magnésium, la vitamine E et l'acétyl-carnitine, mais aucun n'a démontré d'efficacité significative. Le plus important reste la détection précoce qui permet une diminution des doses avant que la toxicité ne soit trop importante et irréversible. Les douleurs neuropathiques peuvent être soulagées par des antiépileptiques (gabapentine) ou des antidépresseurs (tricycliques) mais ceux-ci ne sont pas préconisés car ils engendrent un effet anticholinergique (sècheresse buccale, constipation, vertiges) qui viennent se surajouter aux effets indésirables préexistants.

K. Les troubles de la vision

Ceux-ci sont surtout présents avec le Crizotinib et se manifestent sous forme de stries ou de flashes lumineux apparaissant spontanément et durant moins d'une minute. La sécheresse oculaire est également présente chez les patients traités par thérapie ciblée (89). Ils ne sont pas graves et diminuent avec le temps mais il est important que le patient en soit conscient afin d'être prudent en cas de conduite automobile nocturne ou dans un tunnel.

➤ **Prise en charge à l'officine :**

Les premières recommandations à donner portent sur l'hygiène de vie : porter des lunettes de soleil, éviter les courants d'air, ne pas rester trop longtemps devant un écran, éviter les lentilles de contact, avoir une consommation d'aliments riches en oméga 3 et 6... Si cela ne suffit pas le pharmacien peut conseiller des collyres à base de povidone ou des larmes artificielles, qui sont très bien tolérées. Une orientation médicale s'impose en cas de problème

plus important. Le médecin peut alors prescrire des correcteurs de sécrétion lacrymale tels que la Pilocarpine par voie orale. Le pharmacien doit rester vigilant quant au risque de conjonctivite bactérienne et d'inflammation.

L. La toxicité endocrinienne

Cette toxicité est spécifique des traitements par immunothérapie et contrairement aux autres effets indésirables elle est souvent irréversible.

Les **anticorps anti CTLA-4** causent des hypophysites chez 1 à 17% des patients qui sont secondaires à l'activation du système du complément et à une réaction d'hypersensibilité de type 2 contre les cellules hypophysaires qui expriment CTLA-4. Ces patients se plaignent alors de syndrome de compression tumorale (céphalées, troubles visuels) et d'insuffisance hypophysaire (asthénie, amaigrissement). Elles entraînent une insuffisance corticotrope, thyroïdienne, somatotrope et gonadotrope qui nécessite le plus souvent une substitution hormonale à vie.

Les **anticorps anti PD-1 / PD-L1** engendrent quant à eux des dysthyroïdies dans 6 à 18% des cas qui entraînent chez les patients les symptômes classiques de l'hypothyroïdie (fatigue, baisse de la tension artérielle, ralentissement cardiaque, constipation...) ou de l'hyperthyroïdie (agitation, palpitations, sueurs, accélération du transit...).

Les **associations d'anticorps anti CTLA-4 et anti PD-1** sont de la sorte responsables d'une majoration de la toxicité endocrinienne qui peut alors atteindre 15 à 22% des patients traités par cette bithérapie (95).

➤ Prise en charge médicale :

L'**hyperthyroïdie** se traite simplement de manière symptomatique par la prise transitoire de bêtabloquants et d'anxiolytiques (pour limiter les tremblements et l'anxiété) en évitant l'usage d'anti-thyroïdiens de synthèse. En effet cette hyperthyroïdie est spontanément résolutive dans 50% des cas et évolue le plus souvent vers une hypothyroïdie. Les

hypothyroïdies sont prise en charge par un traitement hormonal substitutif (lévothyroxine) (117).

Les **hypophysites** sont prises en charge dans un premier temps par une corticothérapie par voie injectable (Méthylprednisolone IV 1-2 mg/kg) suivie d'un relais par prednisolone orale (1-2 mg/kg puis décroissance progressive des doses). Elles entraînent une **insuffisance antéhypophysaire** plus ou moins complète responsable d'une diminution (voire d'un arrêt) de la production d'hormones hypophysaires (ACTH, TSH, GH, FSH, LH, Prolactine), ce qui impose la mise en place d'un traitement substitutif hormonal à vie le plus souvent. Celui-ci repose sur différentes molécules afin de pallier aux multiples déficits : (95)

- **Le déficit corticotrope** est pris en charge par Hydrocortisone (environ 20mg par jour) associé à un régime normosodé.
- **Le déficit thyrotrope** est pris en charge par Lévothyroxine en adaptant les posologies au dosage régulier du taux de T4 libre.
- **Le déficit gonadotrope** implique un traitement par gonadotrophines ou pompe à GnRH en cas de désir d'enfant. En l'absence de désir de procréation une substitution en stéroïdes est suffisante pour permettre le maintien des caractères sexuels secondaires et une vie sexuelle satisfaisante (œstrogènes et progestatifs par voie cutanée ou orale chez la femme, androgènes injectables par voie intramusculaire chez les hommes)
- **Le déficit somatotrope** n'impose pas de traitement chez l'adulte mais la substitution en GH (administration quotidienne de GH par voie parentérale) permet un bénéfice sur la masse musculaire, la fonction cardiaque et la sensation de bien-être.

III. Autres soins de support

1. Une plante particulière : le Gui (Viscum Album)

Depuis plusieurs années le Gui fermenté (*Viscum album*) fait l'objet de nombreuses études en vue de ses potentiels atouts sur la qualité de vie globale des patients cancéreux. Son action est médiée par les lectines cytotoxiques et les polysaccharides qu'il contient et qui permettent une augmentation de la sécrétion des cytokines, des lymphocytes T et des Natural Killers, ainsi qu'une hausse de la libération d'endorphines. La prise de Gui fermenté permettrait ainsi une amélioration de la vascularisation et de l'humeur des patients (85). L'utilisation du Gui est avant tout répandue en Suisse et en Allemagne et n'est pas encore reconnue en France ni aux Etats-Unis. Le laboratoire suisse Weleda a eu plusieurs soucis avec la commercialisation d'ampoules de Gui à injecter, avec une mise en cause dans le décès de deux patientes françaises qui auraient remplacé leur chimiothérapie qu'elles ne toléraient plus contre le cancer du sein par des injections de Gui. Weleda se justifie en évoquant l'existence d'une ATU pour la délivrance et l'administration de Gui par voie sous-cutanée en France après prescription médicale, mais sa vente est désormais strictement interdite depuis 2018 dans l'attente de données cliniques valide et fiables.

Plusieurs études cliniques ont été réalisées :

- Une étude a été réalisée entre 1978 et 1987 chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules qui ne pouvaient pas être traités par chirurgie (118). Ceux-ci ont été répartis dans trois groupes : les uns recevaient des injections de gui, d'autres des injections à base de rate de mouton censée stimuler le système immunitaire et les troisièmes un placebo. Les résultats n'ont pas montré de différences en termes de survie ou de réponse tumorale mais ont permis de mettre en évidence une **amélioration de la qualité de vie et du bien-être** des patients receveurs de gui.
- Une autre étude plus récente (2013) a prouvé un allongement de la **durée de vie** ainsi qu'une **diminution des symptômes liés à la maladie** (fatigue, douleur, perte de poids, nausées, diarrhée) chez 220 patients atteints d'un cancer du pancréas avancé ou métastatique (118).

- Parmi les 26 essais cliniques randomisés 22 ont prouvé une **amélioration de la qualité de vie** des patients avec notamment une action sur la fatigue, la dépression, le bien-être émotionnel, les nausées et les vomissements. Cependant plusieurs études ont été réalisées sans démontrer de réels bénéfices de cette plante, et certaines présentent des faiblesses dans leur conception d'où des interprétations faussées. (118)

Son administration s'effectue le plus souvent par voie sous-cutanée après avis d'un médecin, généralement au rythme de 2 à 3 injections par semaine (118). Les doses utilisées dans les essais cliniques varient de 0,01 mg à 10 mg afin d'observer la réponse du patient à plusieurs dosages (118).

Peu d'effets secondaires ont été rapportés suite à l'utilisation d'extraits de gui, à l'exception de douleurs et d'inflammation aux points d'injection ainsi que de quelques cas de maux de tête, de fièvre et de frissons. De même aucun événement indésirable grave n'a été déclaré. Les extraits de gui ne semblent pas être impliqués dans des interactions médicamenteuses mis à part le risque lié à leurs propriétés hypotensives qui pourraient se surajouter à celles des médicaments anti-hypertenseurs.

Ainsi à la vue du manque d'informations et de données disparates sur l'utilisation du Gui *Viscum Album* chez les patients cancéreux, son utilisation n'est pas encore généralisée en France et d'autres recherches sont nécessaires. Cependant cette plante semble offrir un rapport bénéfices/risques très encourageant avec une réelle amélioration de la qualité de vie du patient et des effets secondaires réduits.

2. La socio-esthétique

La socio-esthétique fait partie des soins oncologiques de support définis par l'Institut National du Cancer inscrits dans le Plan Cancer depuis 2003. La réalisation de soins de beauté, de massages et de séances de relaxation permet l'amélioration de la qualité de vie et de l'estime de soi ainsi qu'une diminution de l'anxiété et des conséquences néfastes des traitements sur la peau et les phanères. En conséquent les patients qui en profitent présentent un esprit combatif plus important et donc une plus forte motivation face à leur maladie.

Une enquête nationale menée en 2017 a permis d'évaluer l'offre de soins en socio-esthétique en cancérologie et la satisfaction des patients comme le montre la figure 12 ci-dessous (119). L'offre de soin est connue par 73% des patients mais seulement 41% ont pu en bénéficier alors que les résultats sont très encourageants : 75% d'entre eux se déclarent très satisfaits suite à la réalisation de soins du visage par exemple. Cependant Il en ressort également un léger manque d'implication des pharmaciens car ceux-ci ne semblent pas remplir au mieux leur rôle d'information : seulement 32% des patients reçoivent des conseils pour mieux gérer les effets secondaires des traitements et ceux-ci ne se déclarent « très satisfaits » que dans 45% des cas. Or les conséquences néfastes des chimiothérapies sont la première cause de non observance et de baisse de la qualité de vie et de la motivation chez les patients. Une meilleure prise en charge de celles-ci permet une diminution de la morbidité et de la mortalité liée au cancer et justifie ainsi le besoin d'information et d'accompagnement du patient hors de l'hôpital (119).

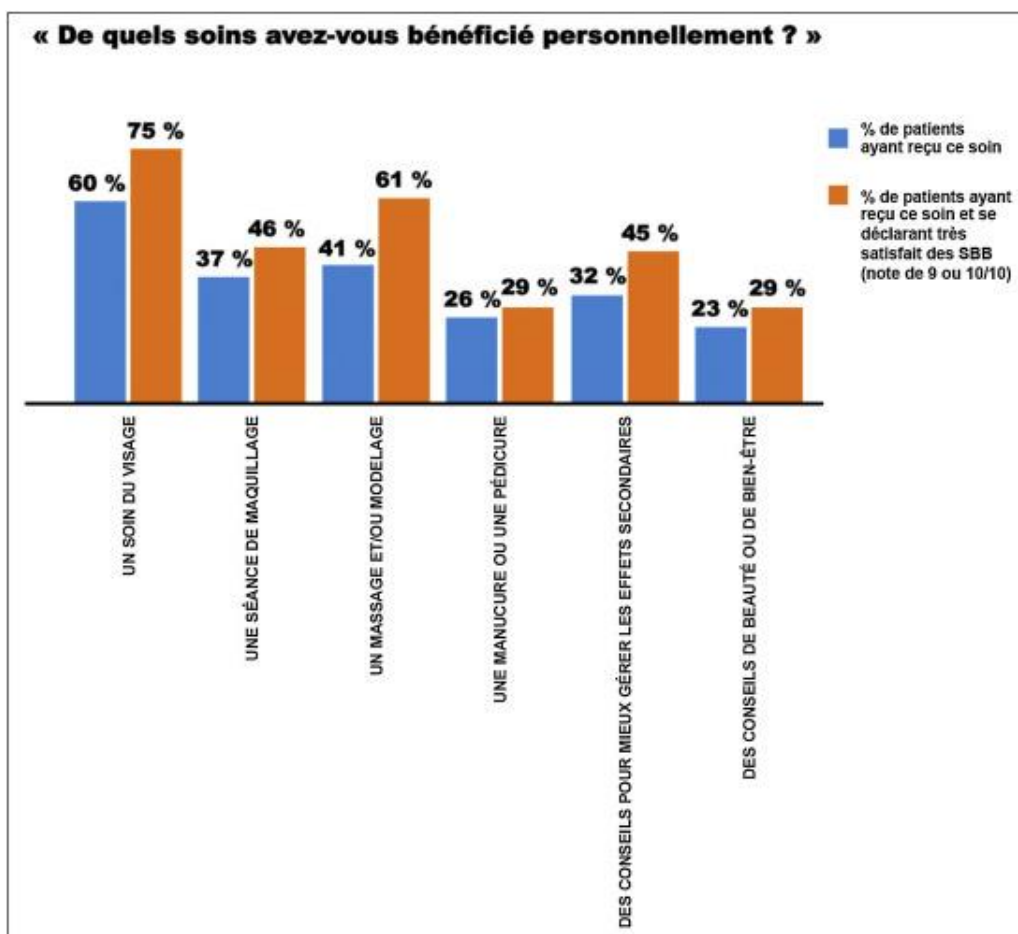


Figure 16 : l'accès aux soins de socio-esthétique (119)

3. Les médecines alternatives et complémentaires reconnues par le conseil national de l'ordre des médecins (CNOM)

Le Conseil national de l'ordre des médecins reconnaît et autorise quatre médecines alternatives et complémentaires dans la prise en charge du cancer : l'acupuncture, l'homéopathie, la mésothérapie et l'ostéopathie. Celles-ci ne sont cautionnées que si leur exercice est pratiqué par un médecin diplômé en France et dans la cadre d'une prescription adjuvante ou complémentaire (120).

- **L'acupuncture** : il s'agit d'une méthode traditionnelle chinoise reconnue par l'OMS et en partie remboursée par l'assurance maladie. Elle repose sur l'utilisation d'aiguilles piquées au niveau de points spécifiques énergétiques et possède plusieurs indications selon la HAS telles que le traitement adjuvant des nausées et vomissements, le traitement des douleurs et le soulagement des syndromes anxiodépressifs (120). Une méta-analyse regroupant 36 essais randomisés dans plusieurs pays a prouvé un bénéfice significatif sur la diminution de la douleur lors de l'association de l'acupuncture au traitement de chimiothérapie. Cependant son efficacité n'est pas entièrement prouvée et son niveau de preuve scientifique est qualifié d'intermédiaire par la HAS en raison « de méta-analyses d'essais randomisés inhomogènes » (120). En revanche cette pratique a l'avantage de ne présenter aucune contre-indication ni aucun effet secondaire à l'exception d'un faible risque d'ecchymoses aux points de piqure. En présence d'un patient portant un trouble de la coagulation les aiguilles sont remplacées par un laser ou de la moxibution (stimulation par la chaleur), ce qui permet de limiter les risques de saignements.
- **L'homéopathie** : comme évoqué précédemment l'homéopathie peut être utilisée pour soulager de nombreux effets indésirables mais ne doit en aucun cas se substituer aux traitements conventionnels. Le niveau de preuve scientifique de cette pratique est faible selon la HAS pour cause « d'absence de bénéfices dans la plupart des essais randomisés bien conduits » (120). Cependant cette méthode ne

présente aucun risque d'effets indésirables ni aucune contre-indication : son utilisation se fait selon les envies et les croyances du patient et peut représenter une alternative pour mieux supporter les traitements anti-cancéreux.

- **La mésothérapie** : Cette pratique est reconnue depuis 2003 par le CNOM et consiste en l'injection d'une faible quantité de substance médicamenteuse dans la peau au plus près de la lésion. Elle serait utile dans les pathologies douloureuses notamment avec l'injection d'anti-inflammatoires qui aurait une efficacité supérieure par rapport à la voie orale avec des doses dix fois moindres (120). Cependant aucun essai n'a été réalisé en cancérologie, sûrement en raison du risque d'infections sous-cutanées non négligeable avec cette méthode.
- **L'ostéopathie** : cette pratique est basée sur des techniques manuelles visant à la conservation ou la restauration de la mobilité physiologique du corps humain et est reconnue en tant que « médecine douce » depuis 2007. Sur ce principe elle ne doit pas se substituer à des soins médicaux nécessaires, à des médicaments ou à la chirurgie. Très peu d'études ont été réalisées chez des patients atteints de cancer c'est pourquoi le niveau de preuve scientifique défini par la HAS est qualifié de faible (120). Cette pratique pourrait permettre de diminuer les douleurs mais en raison de la manipulation physique qu'elle nécessite elle présente un risque d'exacerbation de celles-ci ainsi que de raideur et de sensation de fatigue.

4. Les médecines alternatives et complémentaires non reconnues par le CNOM ou émergentes

- **L'hypnose** : Le statut d'hypnopraticien n'est pas réglementé en France mais les médecins exerçant cette méthode sont de plus en plus répandus. Il existe de nombreuses publications louant les bienfaits de l'hypnose en cancérologie avec un effet majoritaire sur la douleur, la réduction de la fatigue et du stress ainsi que la réduction des nausées et vomissements chimio-induits (120). La HAS qualifie cette

pratique d'un niveau de preuve scientifique fort, ce qui rend l'hypnose légitime dans l'accompagnement du patient d'autant plus que les contre-indications ne concernent que les états psychotiques et les démences modérées à sévères.

- **La sophrologie** consiste à l'étude de la conscience harmonieuse et de la conquête de l'équilibre corps-esprit et est basée sur la respiration profonde et la relaxation avec des exercices inspirés du yoga. Elle n'est pas réglementée ni reconnue en France et seul un essai a été réalisé en cancérologie, suggérant un soulagement de l'anxiété chez des femmes atteintes de cancer du sein (120). Ainsi son niveau de preuve scientifique est faible mais cette pratique peut être conseillée chez les patients affaiblis dans le cadre d'une activité physique de faible intensité.
- **Le yoga** est une pratique très répandue en France mais peu d'essais ont démontré son efficacité chez les patients cancéreux. Il aurait une action sur les douleurs, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil mais son niveau de preuve scientifique reste intermédiaire selon la HAS en raison de méta-analyses inhomogènes (120). Tout comme la sophrologie, le yoga peut permettre aux patients la réalisation d'une activité physique douce et adaptée à leurs possibilités, mais il doit être encadré car il présente plus de risques de blessures et est contre-indiqué chez les patients épileptiques ou ayant des métastases osseuses instables.

IV. Le sevrage tabagique

En France le cancer bronchique est la première cause de mortalité due au cancer (20 000 décès par an) et présente également une survie à cinq ans très faible (15% tous stades confondus) (121). Or le tabac est le principal facteur de risque de développement d'un cancer broncho-pulmonaire et son arrêt mais aussi sa prévention en font un enjeu majeur de santé publique. Le pharmacien peut alors se révéler être d'une grande utilité de par sa place de professionnel de santé de proximité et de confiance. Il connaît ses patients et doit les informer des risques du tabac mais aussi des bénéfices de son arrêt. Son rôle se révèle essentiel quand on sait que parmi les fumeurs 80% poursuivent leur consommation après le diagnostic de cancer du poumon (121). Or au-delà d'être un facteur de risque de développer un cancer le tabac est également un facteur de mauvais pronostic lorsque celui-ci est déjà présent, et est associé à une diminution de la durée de vie.

Conclusion

L'incidence du Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules ne cesse de croître à la fois sous l'influence des changements des modes de vie (pollution, tabac...) mais aussi de l'inévitable vieillissement de la population. En parallèle l'offre de soin se multiplie de plus en plus avec des thérapies beaucoup plus ciblées et spécifiques de chaque patient. Ces nouvelles molécules imposent un diagnostic précis des tumeurs afin de caractériser les mutations présentes pour permettre un traitement le plus efficace possible. Néanmoins nous avons vu que ces nouveaux schémas thérapeutiques ne sont pas sans risques et exposent eux aussi à de forts effets indésirables, parfois moins fréquents mais dont l'intensité peut être exacerbée et entraîner un arrêt du traitement voire de graves conséquences. Nous avons également pu mettre en avant l'arrivée de nouveaux anti-cancéreux dans les officines de villes, ce qui conduit à s'intéresser à l'accompagnement de ces patients parfois perdus parmi l'ensemble de leurs ordonnances et la quantité d'informations reçues à l'hôpital. Nous devons alors tout d'abord les rassurer et gagner leur confiance afin de permettre un suivi de qualité et une écoute attentive. Une grande partie de la réussite de leur traitement se joue au niveau de leur mode de vie, de leur condition physique mais par-dessus tout mentale et psychologique. Le pharmacien doit donner au patient la force de se battre car la détermination et le maintien d'une bonne qualité de vie sont essentielles à la lutte contre cette maladie.

Références bibliographiques

1. e-cancer. Cancer du poumon : les facteurs de risque - Cancer du poumon [Internet]. 2018 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Facteurs-de-risque>
2. e-cancer. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du poumon - Formes de la maladie - La stadification des cancers non à petites cellules [Internet]. 2018 [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/formes-de-la-maladie/la-stadification-des-cbnpc.html/>
3. Diagnostic cancer du poumon : les mutations CBNPC | Roche [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-poumon/mutation-cbnpc.html>
4. Netgen. Thérapies ciblées du cancer pulmonaire : tests moléculaires à partir d'échantillons cytologiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-303/Therapies-ciblees-du-cancer-pulmonaire-tests-moleculaires-a-partir-d-echantillons-cytologiques>
5. Guibert N, Ilie M, Léna H, Didier A, Hofman P, Mazieres J. KRAS et adénocarcinome bronchique. Entre déceptions et espoirs. Rev Mal Respir. 1 févr 2016;33(2):156-64.
6. Les mutations d'un gène (BRAF) prédisent la sensibilité à une classe nouvelle de médicaments du cancer [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://glioblastome.fr/connaissances/braf.html>
7. Khunger A, Khunger M, Velcheti V. Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAF V600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience. Ther Adv Respir Dis [Internet]. 29 mars 2018 [cité 1 juill 2019];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941661/>
8. Roskoski R. ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of ROS1 fusion protein-driven non-small cell lung cancers. Pharmacol Res. 1 juill 2017;121:202-12.
9. HAS. Cancer broncho-pulmonaire : le parcours de soins doit préserver en priorité une qualité de vie [Internet]. 2018 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1651595/fr/cancer-broncho-pulmonaire-le-parcours-de-soins-doit-preserver-en-priorite-une-qualite-de-vie
10. e-cancer. Cancer du poumon : les symptômes possibles - Cancer du poumon [Internet]. 2018 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes>
11. Stades du cancer du poumon non à petites cellules - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/staging/?region=on>
12. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du poumon - Formes de la maladie - La stadification des cancers non à petites cellules [Internet]. 2018 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/formes-de-la-maladie/la-stadification-des-cbnpc.html/>
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
14. Cancer du poumon : les données épidémiologiques [Internet]. Institut Curie. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-poumon-les->

donnees-epidemiologiques

15. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

16. Statistiques de survie pour le cancer du poumon non à petites cellules [Internet]. www.cancer.ca. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/prognosis-and-survival/non-small-cell-lung-cancer-survival-statistics/?region=ab>

17. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell T, Hancock M, Bunn P, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 avr 2019;14(4):691-700.

18. société canadienne du cancer. Traitements du cancer du poumon non à petites cellules [Internet]. www.cancer.ca. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/treatment/?region=on>

19. Le moniteur des pharmacies LM des. Le cancer du poumon - Le Moniteur des Pharmacies n° 3180 du 03/06/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. 2017 [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3180/le-cancer-du-poumon.html>

20. InfoCancer. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - les alkylants - les sels de platine [Internet]. 2016 [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants/les-sels-de-platine.html/>

21. Créquit P, Duchemann B, Canellas A, Fallet V, Wislez M, Cadranel J, et al. Évaluation, prévention et gestion des toxicités de la chimiothérapie, des anti-angiogéniques et de l'immunothérapie. *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2018;10(3):398-407.

22. Netgen. Néphrotoxicité des thérapies oncologiques [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-563/Nephrotoxicite-des-therapies-oncologiques>

23. Sabbah L, éditeur. 39 - Cisplatine. In: Méga Guide STAGES IFSI [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 17 mai 2019]. p. 157-8. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745294000392>

24. arcagy. Les alcaloïdes de la pervanche [Internet]. 2019 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-vincaalcaloides.html/>

25. Haute Autorité de Santé. NAVELBINE vinorelbine (ditartrate de). :1-5.

26. InfoCancer. LES POISONS DU FUSEAU - LES TAXANES [Internet]. 2015 [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-taxanes.html/>

27. oncoprof. Pemetrexed ou Alimta [Internet]. 2010 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp61.php

28. Izzedine H. Néphrotoxicité du pemetrexed. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2015;102(2):190-7.

29. Institut National du Cancer. Cancers broncho-pulmonaires - Du diagnostic au suivi - Ref: OUTMGPOUMON16 [Internet]. Institut National du Cancer. 2016 [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-broncho-pulmonaires-Du-diagnostic-au-suivi>

30. info cancer. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du poumon - Traitements - La chimiothérapie ciblée [Internet]. 2018 [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/traitements/la-chimiotherapie-ciblee.html/>
31. Girard N, Gérinière L, Blandin S, Perrot E, Souquet P-J. Expérience française du géfitinib dans le cancer bronchique non à petites cellules: Efficacité et tolérance en traitement compassionnel. *Rev Mal Respir*. 1 nov 2004;21(5, Part 1):934-42.
32. Cadranel J, Fallet V, Canellas A, Lavolé A, Ruppert A-M, Wislez M. Prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules de stades avancés mutés pour l'EGFR. *Rev Mal Respir Actual*. 1 oct 2018;10(3):425-39.
33. Sicard J, Rey J-B, Scotté F, Mortier L. L'afatinib, un nouveau médicament dans le cancer bronchique. *Actual Pharm*. 1 mai 2015;54(546):42-5.
34. PAITRAUD david. Osimertinib (TAGRISSO) : nouveau principe actif dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules [Internet]. VIDAL. 2016 [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19520/osimertinib_tagrisso_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_bronchique_non_a_petites_cellules/
35. société canadienne du cancer. Traitements du cancer du poumon non à petites cellules de stade 4 - So [Internet]. www.cancer.ca. 2018 [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/treatment/stage-4/?region=qc>
36. HAS. Haute Autorité de Santé - AVASTIN (bevacizumab), anticorps monoclonal - Poumon [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2640055/fr/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-poumon
37. Dansin É, Cousin S, Lauridant G, Mennecier B. Bévacicumab en oncologie thoracique : résultats et aspects pratiques. *Rev Pneumol Clin*. 1 juin 2013;69(3):159-69.
38. Haute autorité de santé. Haute Autorité de Santé - ALECENSA (alectinib), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. 2018 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857802/fr/alecensa-alectinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
39. [alecensa_poumon_1ligne_sapub_ct16771.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/alecensa_poumon_1ligne_sapub_ct16771.pdf) [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/alecensa_poumon_1ligne_sapub_ct16771.pdf
40. prescrire. *La revue Prescrire*. mai 2018;(415):337-9.
41. Descourt R, Pérol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, et al. Efficacité et tolérance du brigatinib chez des patients pris en charge pour un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avec translocation ALK en France. Étude BRIGALK. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2019;36:A18-9.
42. Silky B, Shah A K, Majed M A, Perwez A, Nasir S, Asif H. A comprehensive review on Brigatinib – A wonder drug for targeted cancer therapy in non-small cell lung cancer - ScienceDirect [Internet]. Science Direct. 2018 [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016418300902>
43. LORVIQUA 25 mg, comprimé pelliculé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/LORVIQUA-25-mg-comprime-pellicule>
44. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 1 déc 2018;19(12):1654-67.
45. [Lorbrena_PM_F_215733_20Feb2019.pdf](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/LORVIQUA-25-mg-comprime-pellicule) [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur:

https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10050796/f/201903/Lorbrena_PM_F_215733_20Feb2019.pdf

46. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol.* 1 nov 2019;30:viii23-30.
47. Farago A, Kummar S, Ibabekci S, Corsi-Travali S, Cruickshank S, Cox M, et al. P1.13-40 Rapid, Robust and Durable Responses to Larotrectinib in Patients with TRK Fusion Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 oct 2018;13(10, Supplement):S597-8.
48. LAROTRECTINIB 25 mg, gélule - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LAROTRECTINIB-25-mg-gelule>
49. Doebele R, Ahn M, Siena S, Drilon A, Krebs M, Lin C, et al. OA02.01 Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 1 oct 2018;13(10, Supplement):S321-2.
50. Ahn M, Cho BC, Siena S, Drilon A, De Braud F, Krebs M, et al. OA 14.06 Entrectinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 1 nov 2017;12(11, Supplement 2):S1783.
51. FDA Approves Entrectinib for ROS1+ NSCLC and NTRK+ Solid Tumors [Internet]. *Targeted Oncology.* [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.targetedonc.com/news/fda-approves-entrectinib-for-ros1-nsclc-and-ntrk-solid-tumors>
52. Facchinetti F, Friboulet L. Profile of entrectinib and its potential in the treatment of ROS1-positive NSCLC: evidence to date. *Lung Cancer Targets Ther.* 9 sept 2019;10:87-94.
53. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. *Cancer Discov.* oct 2018;8(10):1227-36.
54. Drilon A, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ, Zhu V, et al. 444PD - Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1/TRK fusion-positive solid tumors (TRIDENT-1 study). *Ann Oncol.* 1 oct 2019;30:v162.
55. Nokihara H, Nishio M, Yamamoto N, Fujiwara Y, Horinouchi H, Kanda S, et al. Phase 1 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Expansion Cohorts in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 1 mai 2019;20(3):e317-28.
56. Leighl NB, Tsao M-S, Liu G, Tu D, Ho C, Shepherd FA, et al. A phase I study of foretinib plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: Canadian cancer trials group IND.196. *Oncotarget.* 19 sept 2017;8(41):69651-62.
57. CT-16334_TAFINLAR_MEKINIST_PIC_EI_Avis3_CT16334.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16334_TAFINLAR_MEKINIST_PIC_EI_Avis3_CT16334.pdf
58. Goubet A-G, Livartowski A, Romano E. Immunothérapie et cancer du poumon : nouveaux concepts. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2018;35(6):642-51.
59. Caux C. Immunothérapie : les checkpoints. *Rev Mal Respir Actual.* 1 sept 2016;8(5):387-98.
60. Moro-Sibilot D, Ferrer L, Levra MG, Toffart AC. Nivolumab dans le traitement des CBNPC. *Bull Cancer (Paris).* 1 juin 2016;103(6, Supplement 1):S12-5.
61. Immunothérapie - Incontournables 2015 - Dr Sakhri.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: https://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Documents%203C/Incontournables-cancer-2015_SB/Immunoth%20-%20Incontournables%202015%20-%20Dr%20Sakhri.pdf
62. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités

immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne*. 1 janv 2020;41(1):37-45.

63. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 1 avr 2016;27(4):559-74.

64. Guibert N, Delaunay M, Mazières J. Immunothérapie et cancer du poumon : où en sommes-nous ? *Rev Mal Respir Actual*. 1 sept 2017;9(2):315-24.

65. Boyer A, Greillier L, Barazzutti H, Tomasini P, Barlesi F. Ipilimumab et cancer bronchique métastatique : peut-on changer l'histoire naturelle de la maladie ? *Rev Mal Respir*. 1 nov 2015;32(9):949-52.

66. Tomasini P, Khobta N, Greillier L, Barlesi F. Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 1 mars 2012;4(2):43-50.

67. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 1 mars 2016;17(3):299-308.

68. Garon EB. The race for combined checkpoint inhibition in NSCLC. *Lancet Oncol*. 1 mars 2016;17(3):259-60.

69. Barlesi F, Dixmier A, Debieuvre D, Raspaud C, Auliac JB, Benoit N, et al. Efficacité et tolérance du nivolumab dans le traitement des patients (pts) atteints de cancer du poumon en France : analyse de survie et de sous-groupes de l'étude de vraie vie EVIDENS. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2020;12(1):200-1.

70. Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA (pembrolizumab), anticorps anti-PD1 - CBNPC 1ère ligne [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2774645/fr/keytruda-pembrolizumab-anticorps-anti-pd1-cbnpc-1ere-ligne

71. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.

72. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 04 2019;393(10183):1819-30.

73. Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, Conkling P, Park K, Cortinovis D, et al. Atezolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer and history of asymptomatic, treated brain metastases: Exploratory analyses of the phase III OAK study. *Lung Cancer*. 1 févr 2019;128:105-12.

74. Marchione M. Imfinzi® (durvalumab), le premier et seul traitement immuno-oncologique pour le cancer du poumon non à petites cellules inopérable de stade III, est maintenant homologué au Canada [Internet]. 2018 [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.ca/fr/media-contacts/press-releases/2018/imfinzi---durvalumab---le-premier-et-seul-traitement-immuno-onco.html>

75. Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 nov 2018;19(11):1468-79.

76. Everett KL, Kraman M, Wollerton FPG, Zimarino C, Kmiecik K, Gaspar M, et al. Generation of Fcabs targeting human and murine LAG-3 as building blocks for novel bispecific antibody therapeutics. *Methods*. 1 févr 2019;154:60-9.

77. Marabelle A. CSET 2405 [Internet]. Gustave Roussy. [cité 23 mai 2019].

Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cset-2405>

78. Granier C, Gey A, Dariane C, Mejean A, Timsit M-O, Blanc C, et al. Tim-3 - Biomarqueur et cible thérapeutique en cancérologie. *médecine/sciences*. 1 mars 2018;34(3):231-7.

79. Simonaggio A, Marabelle A. Autres immunothérapies. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S121-31.

80. Depil S, Bonaventura P, Alcazer V, Tonon L. Nouvelles approches vaccinales en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S113-20.

81. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897765>

82. VIDAL - Cancer du poumon - Prise en charge [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer_du_poumon/prise_en_charge/

83. Santucci R, Aatmani AE, Lescoute A, Levêque D, Serra S, Bergerat J-P, et al. Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2011;98(2):176-81.

84. Badri I, Moussa N, Ayedi N, Fki W, Kotti A, Bahloul N, et al. Troubles du sommeil chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2018;35:A64.

85. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Phytothérapie et homéopathie : conseils et associations possibles. *Le moniteur des pharmacies*. 2016. (Pro-officina).

86. Bachmann P, Foucaut A-M, Baudinet C, Meyrand R, Kempf-Lépine A-S, Berthouze S, et al. Activité physique et nutrition après diagnostic d'un cancer. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 déc 2014;28(4):301-9.

87. Corbaux P, Raynard B, Fontaine-Delaruelle C, Souquet P-J, Couraud S, Tronc F, et al. Évaluation nutritionnelle des patients pris en charge pour un cancer bronchopulmonaire en France : enquête d'opinion d'experts par questionnaire auprès des médecins et chirurgiens. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 nov 2018;32(4):301.

88. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une diarrhée chimio-induite. *Actual Pharm*. 1 juin 2015;54(547):53-6.

89. 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.

90. 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, Supplement 1):9-11.

91. Demoré B, Aulagner G. Chapitre31 - Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 22 avr 2019]. p. 275-285.e1. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734885000317>

92. Institut National du Cancer. Chimiothérapie conventionnelle et thérapies ciblées du cancer du poumon : les effets indésirables communs - Chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Chimiotherapie-et-therapies-ciblees>

93. CT-15607_VOGALENE_PIC_RI_Avis2_CT15607.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT->

15607_VOGALENE_PIC_RI_Avis2_CT15607.pdf

94. Gervais C, Ducrotté P, Piche T, Di Palma M, Jovenin N, Scotté F. Constipation et cancer : stratégies actuelles. *Bull Cancer (Paris)*. 1 sept 2016;103(9):794-804.
95. Delaunay M, Caron P, Sibaud V, Godillot C, Collot S, Milia J, et al. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Rev Mal Respir*. 1 déc 2018;35(10):1028-38.
96. Debelleix C. Intérêt du laser : Laser Basse Energie. :24.
97. EPISIL_Flyer.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/EPISIL_Flyer.pdf
98. InfoCancer. InfoCancer, ARCAGY-GINECO, traitements, soins de support, la perte des cheveux des cheveux, alopecie, alopecie chimio-induite, alopecie radio-induite, effets secondaires [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/la-perte-des-cheveux.html/>
99. Eljouari O, Moustaid K, Senhaji G, Elloudi S, Baybay H, Mernissi F-Z. Ongle et chimiothérapie. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2018;145(12, Supplement):S209.
100. Battu C. L'accompagnement de l'atteinte unguéale secondaire à un traitement anticancéreux. *Actual Pharm*. 1 févr 2019;58(583):55-8.
101. Onycholyse: Causes, symptômes, et Traitements [Internet]. *Old medic*. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: /onycholysis-7375
102. Duhard É. Les paronychies. *Presse Médicale*. 1 nov 2014;43(11):1216-22.
103. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une éruption acnéiforme. *Actual Pharm*. 1 avr 2018;57(575):57-60.
104. Marques N, Dalle S, Phan A, Thomas L. Prise en charge des effets secondaires dermatologiques des thérapies ciblées. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 1 avr 2010;17(4):25-34.
105. Battu C. L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds. *Actual Pharm*. 1 juin 2018;57(577):57-60.
106. Syndrome mains pieds | CANCER INFLAMMATOIRE DU SEIN (CIS) [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://cancerinflammatoireusein.wordpress.com/tag/syndrome-mains-pieds/>
107. Camus G, Jandard V, Caffin A-G, Bohand X. Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. *Rev Mal Respir Actual*. 1 sept 2013;5(5):367-74.
108. Scotté F, Morin S, Saadi A, Brahmi C. Toxicités hématologiques et digestives en cancérologie thoracique. *Rev Mal Respir Actual*. 1 sept 2016;8(5):478-88.
109. Tiotiu A, Clément-Duchêne C, Martinet Y. Prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique. *Rev Mal Respir*. 1 oct 2015;32(8):809-21.
110. Lyman GH. impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | *Annals of Oncology | Oxford Academic* [Internet]. 2013 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/article/24/10/2475/176097>
111. Rajpar S, Osio A, Besse B. Prise en charge des toxicités des thérapies moléculaires ciblées en cancérologie thoracique. *Rev Pneumol Clin*. 1 avr 2008;64(2):104-10.
112. Prise-en-charge-des-epistaxis-adulte.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/Prise-en-charge-des-epistaxis-adulte.pdf>
113. 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.
114. Senellard, Bennouna. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge - EM|consulte [Internet]. 2008 [cité 18 mai 2019]. Disponible sur:

<https://www.em-consulte.com/rmr/article/174454>

115. Toffart A-C, Belaiche S, Moro-Sibilot D, Couraud S, Sakhri L. Impact des traitements utilisés en oncologie thoracique sur la fonction rénale. *Rev Mal Respir.* 1 déc 2014;31(10):1003-12.

116. Netgen. Complications neurologiques des traitements anticancéreux [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-516/Complications-neurologiques-des-traitements-anticancereux>

117. Jacquin-Porretaz C, Nardin C, Puzenat E, Roche-Kubler B, Aubin F, Schillo F, et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *Presse Médicale.* 1 sept 2017;46(9):808-17.

118. National Cancer Institut. Mistletoe Extracts [Internet]. National Cancer Institute. 2018 [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/patient/mistletoe-pdq>

119. Saghatchian M, Bouleuc C, Naudet C, Arnaud S, Papazian P, Scotté F, et al. La socio-esthétique en oncologie : impact des soins de beauté et de bien-être évalué dans une enquête nationale auprès de 1166 personnes. *Bull Cancer (Paris).* 1 juill 2018;105(7):671-8.

120. Les médecines alternatives complémentaires en oncologie. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2019;106(5):479-91.

121. Ruppert A-M, Amrioui F, Gounant V, Wislez M, Bouvier F, Cadranet J. Le sevrage tabagique en oncologie thoracique. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2013;30(8):696-705.

