HAL
open science

Effets secondaires des thérapies ciblées en oncologie thoracique. Rôle du pharmacien d'officine

Auda Al Safandi

To cite this version:

Auda Al Safandi. Effets secondaires des thérapies ciblées en oncologie thoracique. Rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03209737

HAL Id: dumas-03209737

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03209737

Submitted on 27 Apr 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 DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 février 2020

par *AL SAFANDI Auda*

Née le 28 mai 1993 à Harfleur (76)

Effets secondaires des thérapies ciblées en oncologie thoracique. Rôle du pharmacien d'officine.

Président du jury :

VARIN Rémi, *Professeur des Universités, Pharmacien Hospitalier*

Membres du jury :

THIBERVILLE Luc, *Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

VIEREN Franck, *Pharmacien Titulaire*

Remerciements et dédicaces

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur THIBERVILLE Luc,

D'avoir accepté de diriger ma thèse, mais aussi de m'avoir aidé à définir un sujet dans l'air du temps. Merci de m'avoir fait confiance et m'avoir permis d'être au plus près des patients pour mon enquête.

A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur VARIN Rémi,

D'avoir accepté sans aucune hésitation de faire partie de mon jury.

Au membre du jury, Monsieur le Pharmacien titulaire VIEREN Franck,

Merci à toi d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, de m'avoir permis de travailler au sein de ton officine avec tes collaboratrices que je salue, toujours dans la joie et la bonne humeur. Merci pour ta gentillesse, ta pédagogie et ton humanité incomparable envers les patients.

Merci à vous trois pour l'honneur que vous m'accordez en faisant parti de mon jury de thèse.

Aux médecins du service de Pneumologie du CHU de Rouen,

Pour votre participation à cette thèse et votre gentillesse à tous.

Aux infirmières coordinatrices, Cathie, Sophie, Karine et Frédérique,

De m'avoir accueilli dans vos bureaux de nombreuses matinées. Merci à vous toutes, surtout à toi Cathie pour ton aide précieuse, ton soutien tout au long de ma thèse et, ce petit grain de folie qui te va si bien, mais aussi pour votre bonne humeur quotidienne.

<u>Je dédie cette thèse,</u>

A mes parents et mon frère,

Qui m'ont soutenue financièrement pendant ces longues années d'études.

A Martin,

D'être qui tu es, un homme passionné et passionnant, je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprends. Merci d'être là tous les jours à mes côtés pour le meilleur et oui toujours le meilleur ensemble, pour toujours.

A mes amies d'enfance, Justine, Siphana, Mathilde,

D'être toujours présentes depuis de très très longues années. Le temps passe mais l'amitié reste.

A Anne-Claire, Amélie, Jeanne et Sarah,

Pour m'avoir permis de passer une PACES inoubliable à vos côtés dans un lieu inoubliable, merci pour cette rencontre et ces souvenirs.

A mes amies de faculté, Sarah, Marine, Manon, Doaa, Lucie et, les autres,

Pour ces belles années passées à vos côtés, merci pour le soutien durant ces 6 années faites de hauts et de bas, pour ces belles soirées ensemble, pour les nombreux fous rires en cours et en TP.

Aux pharmacies dans lesquelles j'ai pu travailler durant mes études,

La pharmacie du Grand Cap, la pharmacie Ducatel-Herlakian, la pharmacie Voltaire, la pharmacie Principale, merci à tous les membres que ce soit pharmaciens, préparateurs ou encore rayonniste, merci pour votre bonne humeur, pour l'expérience acquise avec vous. Vous m'avez apporté une confiance en moi durant ces années et la pratique essentielle au métier, complémentaire à la théorie de la faculté.

L'université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leur auteur.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE** HCN Epidémiologie

Mr Pierre **MICHEL** HCN Hépato-gastro-entérologie

M. Benoit **MISSET** *(détachement)* HCN Réanimation

Médicale Mr Marc **MURAINE** HCN Ophtalmologie

Mr Christophe **PEILLON** HCN Chirurgie générale

Mr Christian **PFISTER** HCN Urologie

Mr Jean-Christophe **PLANTIER** HCN Bactériologie - Virologie

Mr Didier **PLISSONNIER** HCN Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan **PREVOST** HCN Endocrinologie

Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)* HCN Réanimation médicale - Médecine

d'urgence Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie

Mme Nathalie **RIVES** HCN Biologie du développement et de la

reproduction Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)* HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe **SABOURIN** HCN Anatomie – Pathologie

Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie

Mr Guillaume **SAVOYE** HCN Hépato-gastrologie

Mme Céline **SAVOYE–COLLET** HCN Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie

Mr Lilian **SCHWARZ** HCN Chirurgie Viscérale et Digestive

Mr Michel **SCOTTE** HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne **TAMION** HCN Thérapeutique

Mr Luc **THIBERVILLE** HCN Pneumologie

Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)* CHB Hématologie et transfusion

M. Gilles **TOURNEL** HCN Médecine Légale

Mr Olivier **TROST** HCN Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques **TUECH** HCN Chirurgie digestive

Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre **VERA** CHB Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN** Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique

Mr Olivier **VITTECOQ** HC Rhumatologie

Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO-MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**
	Statistiques Mme Elizabeth **CHOSSON** Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la
santé Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**	Parasitologie
M. Maxime **GRAND**	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la
santé Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier*

Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES *17*

LISTE DES GRAPHIQUES *18*

LISTE DES TABLEAUX *21*

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS *22*

INTRODUCTION *24*

CHAPITRE 1 : RAPPEL HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES, TRAITEMENTS, EFFETS SECONDAIRES ET PRISE EN CHARGE **26**

PARTIE 1 : LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES 26

1. Epidémiologie 26
2. Facteurs de risque 26
   - 2.1. Tabac 26
   - 2.2. Facteurs environnementaux ou professionnels 27
   - 2.3. Autres facteurs de risque 27
3. Classification des cancers bronchiques 27
   - 3.1. Classification TNM 27
   - 3.2. Classification par stades 28
4. Diagnostic/dépistage 28
   - 4.1. Examen Clinique 28
   - 4.2. Examens complémentaires 28
     - 4.2.1.2. Scanner du thorax 29
     - 4.2.1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau 29
     - 4.2.1.4. La tomographie par émission de positons (PET scan)/ tomodensitométrie (CT scan) 29
     - 4.2.2. Examen histopathologique 29
     - 4.2.3. Examen cytopathologique 29
5. Les mutations génétiques 30
   - 5.1.Les mutations du récepteur de l'EGF 30
     - 5.1.1. Le récepteur de l'EGF 30
     - 5.1.2. Les mutations de l'EGFR 32
     - 5.1.3. Les résistances de l'EGFR 33
   - 5.2. ALK 35
     - 5.2.1. Le récepteur ALK 35
     - 5.2.2. Les réarrangements de ALK 36
     - 5.2.3. Les résistances de ALK 37
   - 5.3. Ros1 37
     - 5.3.1. Le récepteur Ros1 38
     - 5.3.2. Les mutations de résistance de Ros1 39
     - 5.3.3. Les résistances de Ros1 39
6. Recommandations et traitement du cancer bronchique non à petites cellules induit par une mutation génétique 39
   - 6.1. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR 39
   - 6.2. Tumeur avec réarrangement de ALK 40
   - 6.3. Tumeur avec réarrangement de Ros1 40

PARTIE 2 : LES THERAPIES CIBLEES PAR VOIE ORALE : LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE 40

1. Les molécules de première génération 41
   - 1.1. Erlotinib (TARCEVA®) 41
     - 1.1.1. Mécanisme d'action 41
     - 1.1.2. Indications 41
     - 1.1.3. Interactions médicamenteuses 41

1.1.4. Posologie 42
1.1.5. Effets indésirables 42
1.2. Gefitinib (IRESSA®) 43
1.2.1. Mécanisme d'action 43
1.2.2. Indications 43
1.2.3. Interactions médicamenteuses 43
1.2.4. Posologie 43
1.2.5. Effets indésirables 43
1.3. Crizotinib (XALKORI®) 44
1.3.1. Mécanisme d'action 44
1.3.2. Indications 44
1.3.3. Interactions médicamenteuses 44
1.3.4. Posologie 44
1.3.5. Effets indésirables 44
2. Les molécules de seconde génération 45
2.1. Afatinib (GIOTRIF®) 45
2.1.1. Mécanisme d'action 45
2.1.2. Indications 45
2.1.3. Interactions médicamenteuses 45
2.1.4. Posologie 46
2.1.5. Effets indésirables 46
2.2. Ceritinib (ZYKADIA®) 46
2.2.1. Mécanisme d'action 46
2.2.2. Indications 46
2.2.3. Interactions médicamenteuses 47
2.2.4. Posologie 47
2.2.5. Effets indésirables 47
2.3. Alectinib (ALECENSA®) 47
2.3.1. Mécanisme d'action 47
2.3.2. Indications 48
2.3.3. Interactions médicamenteuses 48
2.3.4. Posologie 48
2.3.5. Effets indésirables 48
3. Les molécules de troisième génération 49
3.1. Osimertinib (ATU) 49
3.1.1. Mécanisme d'action 49
3.1.2. Indications 49
3.1.3. Interactions médicamenteuses 49
3.1.4. Posologie 49
3.1.5. Effets indésirables 50
3.2. Lorlatinib (LORVIQUA®) 50
3.2.1. Mécanisme d'action 50
3.2.2. Indications 50
3.2.3. Interactions médicamenteuses 50
3.2.4. Posologie 50
3.2.5. Effets indésirables 51
4. Les ATU 51
4.1. Brigatinib 51
4.2. Entrectinib 51
PARTIE 3 : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES THÉRAPIES CIBLÉES 52
1.Les différents types d'effets secondaires 52
2.Les différents grades selon CTC version 5.0 52
3.Effets secondaires gastro-intestinaux 53
3.1. Le délai d'apparition 53
3.2. Les différents grades selon CTC version 5.0 54
3.3. La prise en charge 58
3.3.1. En cas de diarrhée 58

3.3.2. En cas de nausées et/ou vomissements 58
3.3.3. En cas de constipation 59
3.3.4. En cas de ballonnements et/ou gaz intestinaux 60
3.3.5. En cas de brûlures d'estomac et/ou de reflux 60
4.Effets secondaires cutanéo-muqueux 61
4.1. Le délai d'apparition 61
4.2. Les différents grades selon CTC version 5.0 62
4.3. La prise en charge 65
4.3.1. En cas de syndrome main-pied 65
4.3.2 En cas de stomatite et de mucite 66
4.3.3. En cas d'éruptions cutanées, prurit, rash 67
4.3.4. En cas d'alopécie 68
5. Effets secondaires liés au métabolisme et à la nutrition 68
5.1. Le délai d'apparition 68
5.2. Les différents grades selon CTC version 5.0 69
5.3. La prise en charge 69
5.3.1. En cas d'anorexie 69
6. Effets secondaires oculaires 70
6.1. Le délai d'apparition 70
6.2. Les différents grades selon CTC version 5.0 70
6.3. La prise en charge 72
6.3.1. En cas de trouble de la vision 72
6.3.2. En cas de sécheresse oculaire 72
6.3.3. En cas de conjonctivite 73
6.3.4. En cas de kératite 73

CHAPITRE 2 : ENQUETE ET ENTRETIEN SUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DES THERAPIES CIBLEES 74
PARTIE 1 : INTRODUCTION ET PRESENTATION DE L'ETUDE 74
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODE 75
1. Les patients 75
2. Les médecins 76
3. Les pharmaciens 76
PARTIE 3 : LES RESULTATS 78
1. Le patient 78
1.1. Mode de vie du patient : 78
1.2. Patient et traitement : 85
1.3. Relation patient-pharmacien 87
1.4. Patients et effets secondaires : connaissance, vécu et prise en charge 92
1.5. Les souhaits du patient 102
2. Le médecin prescripteur 104
3. Le pharmacien d'officine 111
PARTIE 3 : DISCUSSION 126

CONCLUSION 128

ANNEXES 130

BIBLIOGRAPHIE 165

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résumé des cibles thérapeutiques dans le CBNPC (14)
Figure 2 : La structure du récepteur d'EGF
Figure 3 : Les mutations oncogéniques de l'Epidermal Growth Factor Receptor dans le cancer bronchique (18)
Figure 4 : Réarrangement sur le chromosome 2 entre la kinase ALK et EML4 conduisant à un variant à activité oncogénique (23)

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Sexe des patients
Graphique 2 : Age des patients
Graphique 3 : Exposition à une substance cancérigène
Graphique 4 : Consommation de tabac
Graphique 5 : Que fumez-vous ?
Graphique 6 : Evaluation de la consommation de tabac (1)
Graphique 7 : Evaluation de la consommation de tabac (2)
Graphique 8 : Patient et arrêt du tabac
Graphique 9 : Patient et sevrage tabagique (1)
Graphique 10 : Patient et sevrage tabagique (2)
Graphique 11 : Durée du sevrage
Graphique 12 : Patient et anxiété
Graphique 13 : Patient et alimentation
Graphique 14 : Type de thérapie ciblée utilisée
Graphique 15 : Patient et ligne de traitement
Graphique 16 : Thérapie ciblée et première ligne de traitement(1)
Graphique 17 : Thérapie ciblée et première ligne de traitement (2)
Graphique 18 : Patient et pharmacie
Graphique 19 : Typologie de la pharmacie
Graphique 20 : Relation patient-pharmacien
Graphique 21 : Confiance envers le pharmacien
Graphique 22 : Avez-vous reçus des conseils de la part du pharmacien lors de la première délivrance du traitement ?
Graphique 23 : Patients et effets secondaires
Graphique 24 : Patients et conseils
Graphique 25 : Patients et médicaments
Graphique 26 : Patients ayant eus des effets secondaires
Graphique 27 : Quels effets secondaires avez-vous eus ?
Graphique 28 : Durée des effets secondaires
Graphique 29 : Retentissement des effets secondaires sur la qualité de vie sur une échelle de 0 à 10, 0 signifiant qu'il n'y a aucun retentissement sur la qualité de vie, et 10 étant le retentissement maximal sur la qualité de vie du patient

Graphique 30 : Vécu du patient sur une échelle de 0 à 10, 0 étant une bonne tolérance au traitement et un bon vécu, contre 10, une mauvaise tolérance au traitement et un mauvais vécu de la maladie
Graphique 31 : Premier recours des patients en cas d'effets secondaires
Graphique 32 : Remise de la fiche OMEDIT par le médecin
Graphique 33 : Moyens mis en œuvre par les médecins pour lutter contre les effets indésirables
Graphique 34 : Conseil d'un médicament en vente libre par le pharmacien
Graphique 35 : Catégorie de médicaments conseillés par le pharmacien
Graphique 36 : Médicaments conseillés par le médecin
Graphique 37 : Catégorie de médicaments conseillés par le médecin
Graphique 38 : Présence d'effets secondaires
Graphique 39 : Recherche d'informations sur internet
Graphique 40 : Patients et automédication
Graphique 41 : Soins de support et automédication
Graphique 42 : Mise en place d'un entretien pharmaceutique avec le pharmacien d'officine
Graphique 43 : Souhait du patient pour l'amélioration de sa prise en charge
Graphique 44 : Sexe des médecins
Graphique 45 : Age des médecins
Graphique 46 : Nombre de patients sous ITK par médecin
Graphique 47 : Quelle thérapie ciblée ?
Graphique 48 : Délivrance de la fiche OMEDIT au patient
Graphique 49 : Lecture de la fiche OMEDIT avec le patient
Graphique 50 : Conseils donnés lors de la primo-prescription
Graphique 51 : Renseignement sur le médecin traitant du patient
Graphique 52 : Renseignement sur le pharmacien d'officine du patient
Graphique 53 : Volonté de plus impliquer le pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient
Graphique 54 : Personnes à contacter en cas d'effets secondaires
Graphique 55 : Connaissance des intéractions médicamenteuses des ITK par les médecins
Graphique 56 : Connaissance des intéractions médicamenteuses des ITK avec les plantes
Graphique 57 : Plantes et ITK
Graphique 58 : Sexe des pharmaciens
Graphique 59 : Age des pharmaciens

Graphique 60 : Typologie de la pharmacie
Graphique 61 : Expérience officinale des pharmaciens
Graphique 62 : Nombre de patients sous thérapies ciblées par pharmacie
Graphique 63 : Thérapie ciblée et pharmacie
Graphique 64 : Connaissance des effets indésirables des thérapies ciblées par les pharmaciens
Graphique 65 : Délai d'apparition des effets indésirables
Graphique 66 : Patients venant pour des conseils à la pharmacie
Graphique 67 : Soins de support et effets secondaires
Graphique 68 : Connaissance des fiches OMEDIT
Graphique 69 : Recommandations concernant les thérapies ciblées
Graphique 70 : Conseils lors de la délivrance du traitement
Graphique 71 : Aisance à la délivrance sur une échelle de 0 à 10, 0 correspondant à : « pas du tout à l'aise lors de la délivrance», 10 correspondant à : « aucun soucis lors de la délivrance »
Graphique 72 : Rôle majeur dans l'accompagnement du patient
Graphique 73 : Mise en place d'un entretien avec le patient
Graphique 74 : Motifs de refus pour la réalisation d'un entretien avec le patient
Graphique 75 : Orientation du patient lors d'apparition d'effets secondaires
Graphique 76 : Pharmaciens et soins de support
Graphique 77 : Connaissance des plantes contre-indiquées

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les diarrhées : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 2 : Les nausées : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 3 : Les vomissements : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 4 : La constipation : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 5 : Les ballonnements : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 6 : Les gaz/flatulences : Les différents gardes selon CTCAE
Tableau 7 : Les brûlures d'estomac : les différents grades selon CTCAE
Tableau 8 : Les reflux : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 9 : Le syndrome main-pied : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 10 : Le prurit : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 11 : Le rash acnéiforme : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 12 : L'alopécie : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 13 : L'anorexie : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 14 : Les troubles de la vision : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 15 : La sécheresse oculaire : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 16 : La conjonctivite : Les différents grades selon CTCAE
Tableau 17 : La kératite : Les différents grades selon CTCAE

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénosine triphosphate

AKT 1 : Protéine kinase sérine thréonine

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATP : Adénosine TriphosPhate

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DDR2 : Discoïdin domain receptor 2

EGF : Epidermal growth factor

EGFR : Epidermal growth factor receptor

EML4 : Echinoderm microtubule associated protein like 4

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

ESMO : European Society For Medical Oncology

FGFR 1 : Fibroblast Growth Factor Receptor 1

GOPC : Goat Polyclonal antibody

HAS : Haute autorité de Santé

HER 2 : Récepteur 2 du Facteur de Croissance Epidermique Humain

HGF : Hepatocyte growth factor

INCA : Institut National du Cancer

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

KRAS : Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog

LKB1 : Liver kinase B1

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

PET/CT : Tomographie par Émission de Positrons

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

Raf : Sérine/thréonine kinase

Ros1 : Proto-oncogene tyrosine-protein kinase

RTK : Récepteur tyrosine kinase

SOX 2 : Sex determining region Y-box 2

TP 53 : Tumor protein p53

UICC : Union Internationale contre le Cancer

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le plus meurtrier de tous les cancers, loin devant les cancers du côlon-rectum, de la prostate, du foie, ou encore du sein. Il représente 20 % de l'ensemble des décès par cancer. On distingue deux types histologiques de cancer du poumon : le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), qui représente 15% des cas, et, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), qui représente plus de 85% des cas. 95% des cas de cancer du poumon sont liés au tabagisme actif ou passif. (1)

Depuis une dizaine d'années, de nouvelles techniques de dépistage ont permis d'identifier de nouvelles causes de cancers, autres que le tabac.

En effet, une minorité de cancers broncho-pulmonaires est induit par un facteur génétique, on parle alors de mutations génétiques. Trois types de traitement sont utilisés en première intention pour traiter les cancers broncho-pulmonaires : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux tels que la chimiothérapie conventionnelle, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. (2)

Les thérapies ciblées orales constituent une voie d'administration qui vise à améliorer la qualité de vie du patient, lui permettant de vivre normalement socialement et professionnellement. Néanmoins, le patient est livré à lui-même, il doit gérer ses prises médicamenteuses et les éventuels effets indésirables qui peuvent l'accompagner.

Cette thèse a pour objectif de faire l'état des lieux de la prise en charge ambulatoire des patients sous thérapies ciblées, par le pharmacien d'officine. Cette thèse s'adresse à tous les professionnels de santé, soucieux de l'accompagnement de leur patient sous thérapies ciblées orales.

Dans le premier chapitre, nous aborderons le cancer bronchique non à petites cellules dans sa globalité.

Dans un premier temps, nous détaillerons les caractéristiques du cancer bronchique non à petites cellules.

Dans un second temps, nous aborderons les différentes thérapies ciblées orales disponibles à l'officine ciblant le cancer bronchique non à petites cellules.

Dans un troisième temps, nous développerons les différents effets secondaires de ces thérapies ciblées, ainsi que leur prise en charge.

Dans le second chapitre, nous ferons l'état des lieux de la prise en charge des effets secondaires par les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'officine, ainsi que le ressenti des patients via la réalisation de trois enquêtes. Celles-ci nous permettront d'avoir une vision globale de la prise en charge du patient, de la prescription hospitalière, à la délivrance en ville.

CHAPITRE 1 : RAPPEL HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES, TRAITEMENTS, EFFETS SECONDAIRES ET PRISE EN CHARGE

PARTIE 1 : LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

1. Epidémiologie

Selon la Société Américaine du Cancer (American Cancer Society) en 2018, 15% des nouveaux cancers sont des cancers du poumon.
En France, le cancer du poumon occupe le 2ème rang chez l'homme et le 3ème rang chez la femme des tumeurs les plus fréquentes, avec respectivement 32 300 et 16 800 nouveaux cas par an.

Avec 31 000 décès par an, dont 67% chez l'homme, le cancer du poumon en France se situe au 1er rang des décès par cancer chez l'homme, et au 2ème rang chez la femme.

A l'heure actuelle, le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans égale à 15% tous stades confondus. (3)

2. Facteurs de risque

L'évolution de l'incidence du cancer est à mettre en lien avec celle des facteurs de risque. Les facteurs de risque du cancer du poumon sont multiples (tabagisme, expositions professionnelles, exposition domestique au radon, pollution atmosphérique…). (4)

2.1. Tabac

Le principal facteur de risque des cancers broncho-pulmonaires est le tabagisme actif ou passif (85-90% des cancers broncho-pulmonaires). On estime que dans le monde, environ 75 à 90% des cas de cancer sont associés au tabagisme. (5)

La proportion de cancer du poumon chez les non-fumeurs étant de l'ordre de 10 à 20% selon les pays. (6)

2.2. Facteurs environnementaux ou professionnels

Les facteurs environnementaux ainsi que les facteurs professionnels sont reconnus comme cancérigènes (amiante, gaz d'échappement des moteurs diesel, radon, arsenic, nickel, cobalt, chrome, hydrocarbures, polycycliques aromatiques, exposition à certains rayonnements ionisants, silice, cadmium).

Pour une personne exposée à l'amiante, le risque de cancer du poumon est multiplié par 5 chez un patient non tabagique et multiplié par 50 chez un patient tabagique. (7)

2.3. Autres facteurs de risque

D'autres facteurs semblent impliqués dans le cancer broncho-pulmonaire : le cannabis inhalé, les antécédents d'irradiation thoracique pour une maladie de Hodgkin par exemple ou plus rarement pour un cancer du sein, ou une exposition professionnelle ou accidentelle aux rayonnements ionisants. (7)

Une personne qui est exposée à un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer un cancer du poumon, et inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte d'un cancer du poumon. (8)

3. Classification des cancers bronchiques

3.1. Classification TNM

La stadification initiale est un élément essentiel de la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire.

Elle repose sur la classification TNM : tumeurs, adénopathies et métastases. En janvier 2018, la 7ème édition a laissé sa place à la 8ème édition. (annexe 1) (9)

L'analyse du statut T permet d'évaluer 5 données : la taille tumorale, la distalité de la tumeur dans l'arbre bronchique, l'existence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire,

l’extension pariétale ou médiastinale, et la présence de nodules satellites de même histologie. (10)

3.2. Classification par stades

Il existe une seconde classification : la classification par stades tumoraux (annexe 2) (9)

4.Diagnostic/dépistage

Le dépistage du cancer du poumon a débuté dans les années 1970 avec la radiographie thoracique et la cytologie des expectorations. Dans les années 1980-1990, des études randomisées ont montré que le dépistage basé sur la radiographie thoracique et la cytologie des expectorations ne permettait pas de réduire la mortalité du cancer du poumon. Ainsi, dans les années 2000, des études ont montré que le dépistage du cancer du poumon à l’aide du scanner, permet de déceler des stades plus précoces et donc, plus facilement curables. (11)

4.1. Examen Clinique

La plupart du temps, la découverte de la maladie s’effectue à la suite d’une visite chez le médecin traitant. Le patient consulte généralement pour une toux persistante, une infection des voies respiratoires, une dyspnée, une hémoptysie, des douleurs dans la poitrine, une sibilance respiratoire, une perte de poids inexpliquée ou encore, une perte d’appétit.

Au cours de l’examen clinique, le médecin contrôlera les ganglions lymphatiques et pourra prescrire des examens supplémentaires, afin d’infirmer ou de confirmer les soupçons de cancer broncho-pulmonaire. (12)

4.2. Examens complémentaires

4.2.1. Imagerie

L'imagerie sera utilisée pour confirmer un diagnostic présumé de cancer et évaluer l'extension de celui-ci. (10)

4.2.1.1. Radiographie du thorax

C'est le 1er examen effectué par le spécialiste afin de contrôler l'état des poumons. (10)

4.2.1.2. Scanner du thorax

Cet examen permet au spécialiste de déterminer la localisation exacte de la tumeur au niveau des poumons, si les ganglions lymphatiques voisins sont affectés, et, si le cancer est étendu à d'autres zones. (10)

4.2.1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau

Cet examen permet de voir si le cancer s'est étendu au cerveau. (10)

4.2.1.4. La tomographie par émission de positons (PET scan)/ tomodensitométrie (CT scan)

Un PET/CT scan est effectué pour détecter d'éventuelles métastases osseuses. (10)

4.2.2. Examen histopathologique

L'examen histopathologique consiste à analyser des cellules et des tissus malades au microscope.

L'examen d'une biopsie est recommandé chez tous les patients afin de confirmer le diagnostic de CBNPC, d'identifier le sous-type histologique du CBNPC, et d'identifier toute protéine anormale au sein des cellules tumorales.

Il existe différentes techniques de biopsie tels que la bronchoscopie, la biopsie des poumons à l'aiguille guidée par le scanner, la biopsie guidée par échographie endobronchique (EBUS), la biopsie guidée par échographie oesophagienne (EUS), et, la médiastinoscopie. (10)

4.2.3. Examen cytopathologique

L'examen cytologique est l'examen des cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur de manière spontanée.

Les 3 méthodes les plus fréquentes pour obtenir des échantillons afin de réaliser cet examen sont : la bronchoscopie, le drainage pleural et le drainage péricardique.

5. Les mutations génétiques

5.1.Les mutations du récepteur de l'EGF

La recherche de mutations génétiques est devenue quasiment systématique lors du diagnostic de cancer pulmonaire non à petites cellules. On distingue de nombreuses anomalies génétiques, tels que, les mutations AKT 1, BRAF, DDR2, EGFR, HER 2, KRAS, LKB1, MET, PI3KCA, PTEN, la fusion ELM4-ALK, les amplifications FGFR 1, HER 2, MET, PI3KCA, SOX 2, TP 53, ainsi que le réarrangement Ros1. (13)

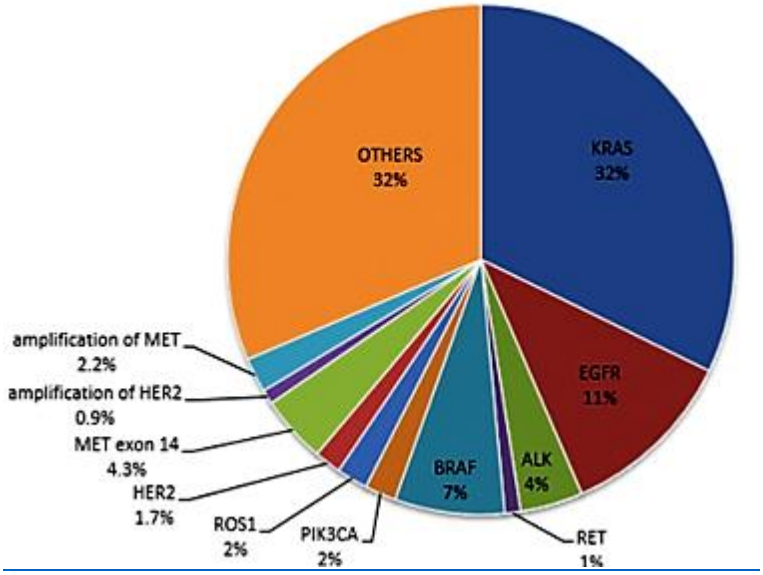


Figure 1 : Résumé des cibles thérapeutiques dans le CBNPC (14)

Nous nous attarderons uniquement sur les mutations de l'EGFR, la fusion ELM4-ALK, ainsi que le réarrangement Ros1, qui sont la cible de thérapies ciblées orales disponibles à l'officine.

5.1.1. Le récepteur de l'EGF

L'EGFR fait partie des récepteurs à activité tyrosine kinase les plus importants en pathologie humaine compte tenu de leur implication directe et causale dans l'oncogenèse colique et pulmonaire. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire dont le domaine extracellulaire NH2-terminal présente une conformation spatiale repliée. Son domaine intracellulaire comprend un petit lobe N-terminal (« poche à ATP ») séparé d'un grand lobe C-terminal (site de fixation des substrats) par un sillon (site catalytique). (15)

Le gène EGF est situé sur le chromosome 7, qui code pour un récepteur tyrosine kinase, contenant une seule chaîne polypeptidique de 1210 acides aminés. Il est exprimé à la surface de la majorité des cellules.

Le récepteur se compose de 3 régions :

- La région de liaison du ligand extracellulaire
- La région intracellulaire comportant une activité tyrosine kinase
- La région transmembranaire avec une seule séquence d'ancrage hydrophobe

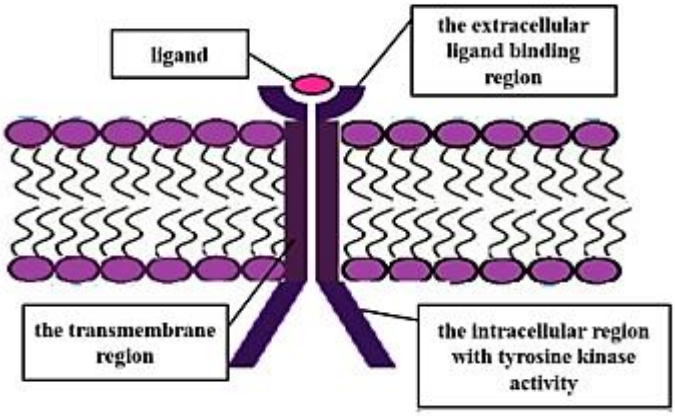


Figure 2 : La structure du récepteur d'EGF

Le gène EGF code pour un récepteur transmembranaire tyrosine kinase, qui lie de nombreux ligands du récepteur de l'EGF. Cette liaison déclenche son activation et l'autophosphorylation de l'extrémité intracellulaire, stimulant les voies de signalisation

en aval, tels que les protéines Ras, Raf, MAPK et PI3K-AKT, régulant ainsi, la tumeur, sa prolifération, sa capacité d'invasion, la résistance à l'apoptose et sa néo-angiogénèse.

Les mutations affectant l'EGFR sont localisées autour du site de liaison à l'ATP des 4 domaines tyrosine kinases des exons 18, 19, 20 et 21. (16)

5.1.2. Les mutations de l'EGFR

Les deux mutations les plus fréquentes sont :

- La délétion L858R au niveau de l'exon 21
- La délétion de l'exon 19

La mutation L858R dans l'exon 21 entraine une substitution d'acide aminé d'une leucine (L) à une arginine (R), à la position 858 (au niveau du codon 858) dans l'EGFR. On observe 43% de mutations L858R dans les CBNPC avec mutation de l'EGFR.

Les délétions de l'exon 19 de l'EGFR sont retrouvées dans 48% des cas des tumeurs pulmonaires mutées par l'EGFR. Une autre mutation, l'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, est observée dans 4 à 9% des cas de CBNPC avec mutation de l'EGFR.

La fréquence de ces mutations est significativement augmentée chez les patients n'ayant jamais fumé, ainsi que chez les femmes. (17)

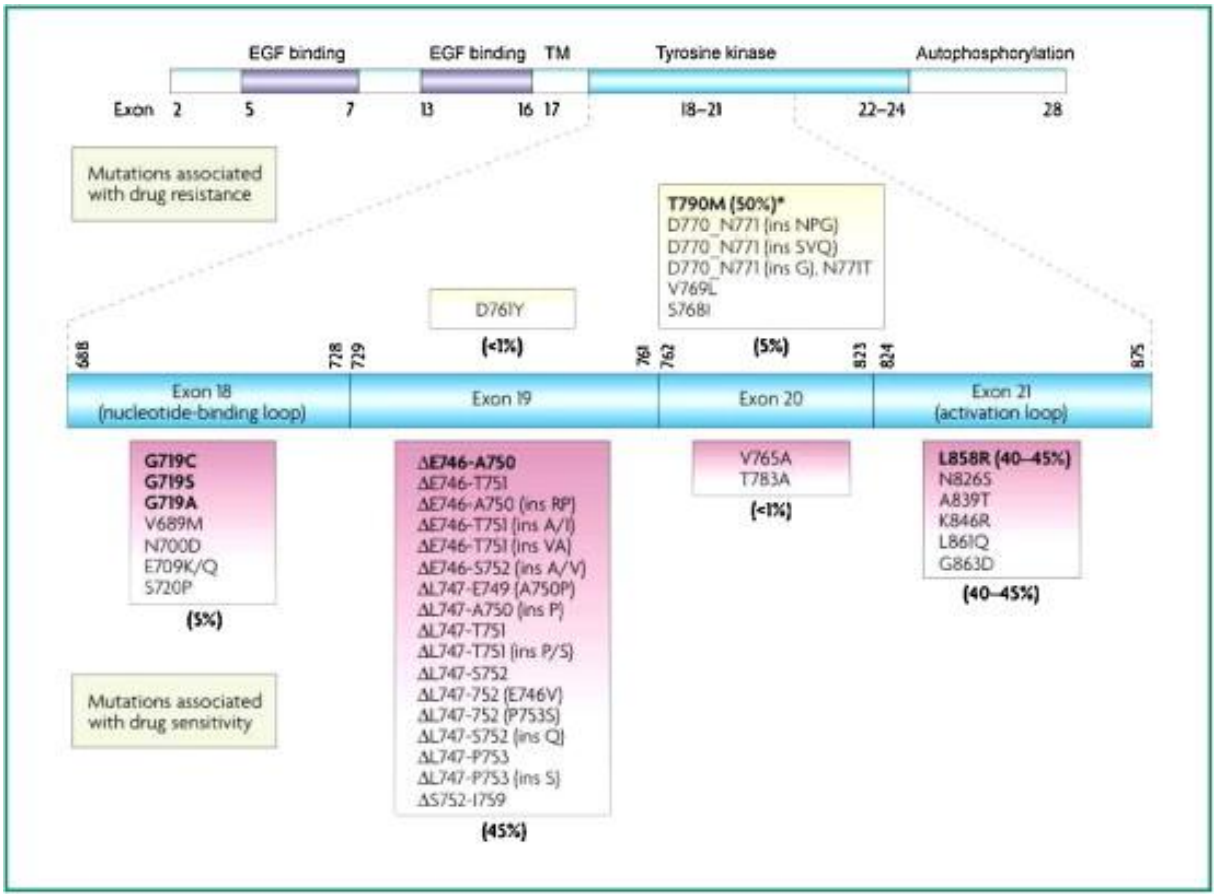


Figure 3 : Les mutations oncogéniques de l'Epidermal Growth Factor Receptor dans le cancer bronchique (18)

5.1.3. Les résistances de l'EGFR

Tous les patients répondeurs ou contrôlés par les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR présenteront une progression tumorale, qui survient généralement 9 à 12 mois après l'instauration du traitement. Jackman a défini les critères suivants pour parler de résistance à un ITK-EGFR (19) :

- Traitement par ITK-EGFR en monothérapie pendant au moins 1 mois

- Présence d'une mutation activatrice d'EGFR ou bénéfice clinique objectif (> 6 mois) sous ITK-EGFR

- Progression tumorale (définie selon les critères RECIST), apparaissant sous traitement ou dans un délai de 30 jours après l'arrêt du traitement par ITK-EGFR.

On distingue la résistance primaire survenant avant le 3ème mois de traitement par ITK-EGFR, de la résistance secondaire qui apparait plus tardivement et qui représente

90% des cas de résistance. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la résistance primaire : la non-observance du traitement, l'altération du métabolisme de l'ITK-EGFR notamment du fait d'un tabagisme actif ou d'un traitement interférant avec le cytochrome P450 (y compris la phytothérapie), la présence d'une mutation de résistance aux ITK-EGFR (insertion exon 20, mutation T790M), ou l'existence d'autres altérations oncogéniques (mutation PIK3CA, amplification MET, délétion de PTEN).

D'autre part, on distingue la résistance secondaire que l'on peut diviser en 3 catégories : la mutation T790M, l'activation d'une autre voie de signalisation que celle d'EGFR, et enfin, la transformation histologique. La mutation T790M est responsable de 50 à 60% des cas des résistances acquises aux ITK-EGFR.

Enfin, le troisième et dernier mécanisme de résistance est beaucoup plus rare. Il consiste à la transformation histologique des adénocarcinomes EGFR-mutés sous l'effet des ITK-EGFR.

Par ailleurs, il existe des mutations de l'EGFR dites « rares » qui correspondent à toutes les mutations de l'EGFR qui ne sont pas une délétion dans l'exon 19 ou une substitution L858R. Elles représentent environ 10% des mutations EGFR. Parmi ces mutations rares, les altérations les plus fréquemment retrouvées sont : les insertions de l'exon 20, les mutations G719X de l'exon 18 et L861Q de l'exon 21. Il existe également des mutations dites « « très rares » telles que des insertions dans les exons 18 ou 19, ou encore des mutations ponctuelles (G709X, L747S, D761Y, T854A). (19)

La mutation T790M est une mutation survenant au niveau de l'exon 20 de l'EGFR. Cette mutation a été détectée chez 50 à 60% des patients développant une résistance acquise aux ITK EGFR. Cette mutation implique une substitution thréonine-méthionine au niveau de l'exon 20, ce qui augmente l'affinité de l'EGFR mutant pour l'ATP, et, inhibant ainsi de manière compétitive la capacité de liaison des ITK-EGFR réversibles (tels que : erlotinib, afatinib et gefitinib). L'osimertinib est le traitement recommandé pour les patients présentant une résistance à la mutation T790M d'un ITK EGFR de 1ère ou 2ème génération tels que : erlotinib, afatinib, gefitinib.

Selon une étude de Chen de 2016, les mutations T790M sont plus susceptibles d'être présentes avec les mutations L858R qu'avec les délétions de l'exon 19. Cela pourrait expliquer la meilleure survie sans progression chez les patients avec des mutations L858R. Par ailleurs, T970M est le plus souvent vu en position cis, mais elle peut se retrouver également en position trans.

Parmi les patients présentant une résistance à l'osimertinib, une troisième mutation a été identifiée : la mutation C797S. Des études pré-cliniques montrent que lorsque les mutations C797S et 790M étaient présentes en position trans, les cellules étaient résistantes aux ITK de 3ème génération, mais, sensibles au traitement combiné avec les ITK de 1ère et 3ème génération. (17)
De plus, deux nouvelles mutations ont été identifiées à la suite d'une résistance à l'osimertinib : la mutation L792H et la mutation G796R. (20)

5.2. ALK

A côté des mutations activatrices de l'EGF-R, il existe un autre mécanisme d'instabilité génomique : le réarrangement génique.

Ce mécanisme conduit à des déplacements de fragments chromosomiques intra ou inter-chromosomiques et peut provoquer des activations d'oncogènes par deux mécanismes : l'activation du promoteur de l'oncogène, ou la formation d'une protéine de fusion, qui aura des capacités d'activation différente de la protéine normale. (21)

5.2.1. Le récepteur ALK

La protéine anaplastic lymphoma receptor (ALK) est un récepteur à tyrosine kinase de la superfamille des récepteurs à l'insuline. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est un récepteur à activité tyrosine kinase sur le même modèle que l'EGF-R, avec un domaine extra-cellulaire fixant un certain nombre de ligands que l'on connait mal, et une partie intra-cellulaire avec un domaine kinase qui va se phosphoryler pour activer les voies de signalisation sous-jacentes. (21)
Le gène ALK est situé sur le chromosome 2p23 et code pour un récepteur tyrosine kinase de la superfamille des récepteurs de l'insuline. L'ALK est surexprimé pendant l'embryogenèse pour assurer un bon développement neurologique. ALK est un régulateur

crucial de la survie cellulaire et des voies de croissance, y compris la kinase extracellulaire mitogène (MEK) -extracellular signal regulated kinase (ERK) et les voies canoniques phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) -AKT. L'inhibition de l'ALK entraîne habituellement l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. (22)

5.2.2. Les réarrangements de ALK

La plupart des altérations affectant le gène ALK et provoquant une oncogenèse sont les translocations et la fusion avec d'autres gènes, l'amplification et les mutations ponctuelles.

La première mutation d'ALK liée au CBNPC a été découverte en 2007 : une translocation et une fusion avec le gène EML4, cette mutation affecte 4 à 6% des adénocarcinomes. (22)

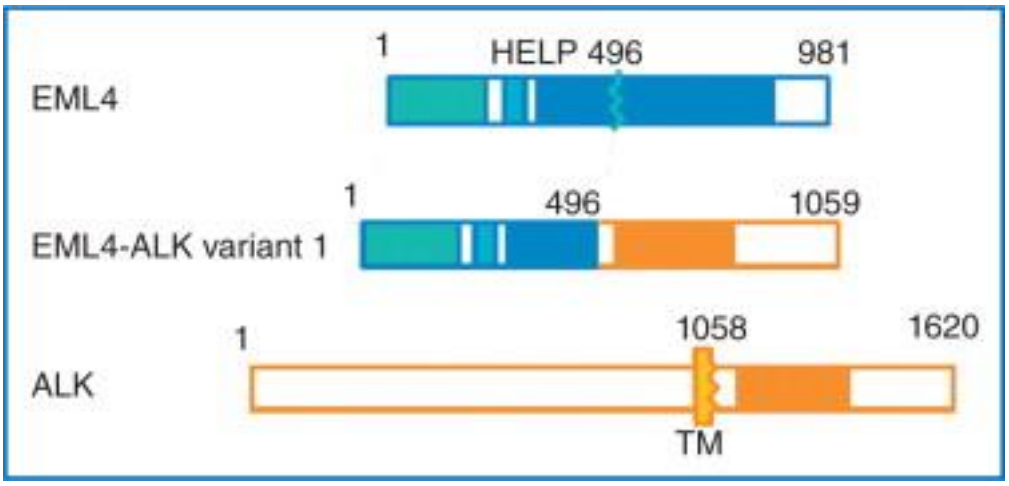


Figure 4 : Réarrangement sur le chromosome 2 entre la kinase ALK et EML4 conduisant à un variant à activité oncogénique (23)

Les deux gènes ALK et EML4 sont localisés dans le bras court du chromosome 2p, séparés par 12pb, mais ont une orientation opposée. Différentes variantes de EML4-ALK ont été décrites. Ils peuvent différer suivant les combinaisons EML4 qui fusionnent toujours avec le même domaine tyrosine kinase de ALK, mais leur signification clinique reste encore inconnue. Le réarrangement ALK affecte principalement les non-fumeurs, les femmes, les jeunes et les patients avec des caractéristiques clinicopathologiques distinctes, y compris un fond d'adénocarcinome. (22)

5.2.3. Les résistances de ALK

Les cancers du poumon positifs à l'ALK sont très sensibles à l'inhibition de la kinase compétitive à l'ATP par les thérapies ALK-TKI qui ciblent spécifiquement les récepteurs ALK humains et le facteur de croissance humain (HGF). Les taux de réponse sont d'environ 60% avec une médiane de survie sans progression de 8,1 mois. Le crizotinib est donc approuvé pour les traitements de première ligne et suivants. Cependant, la résistance aux médicaments se développe généralement après 11 mois de traitement en raison d'autres altérations de la ALK ou de l'activation des voies de signalisation de pontage, y compris EGFR, KRAS et KIT. (24)

Les patients traités par crizotinib font face à diverses mutations telles que : G1269A, F1174L, L1152R, S1206Y, 1151Tins, I117T, D1203N, V118OL, C1156Y, F1164V, G1202R, G1269S. Parmi ces mutations, les plus fréquentes sont : L1196M et G1269A.

Les molécules de 2nde génération (ceritinib, alectinib, brigatinib, entrectinib) sont efficaces contre certaines mutations telles que L1190M, G1269A et S1206Y. Néanmoins, des résistances existent comme G1202R et F1174L et C1156Y. Brigatinib agissant sur la mutation L1196M.

Le Ceritinib et l’Alectinib sont disponibles en première ou seconde ligne.

Le Lorlatinib, disponible en seconde ligne de traitement, serait plus efficace sur les mutations secondaires causées par le crizotinib. Néanmoins, la mutation L1198F serait résistante au lorlatinib. (25)

5.3. Ros1

L'apparition de protéines de fusion ROS1 oncogènes, en particulier dans le cancer du poumon non à petites cellules, a suscité un intérêt considérable dans le développement d'inhibiteurs de ROS1. Bien que le pourcentage de cancers du poumon entraînés par les protéines de fusion ROS1 soit faible, en raison du grand nombre de nouveaux cas de cancer du poumon non à petites cellules par an, le nombre de nouveaux

cas de cancer du poumon ROS1-positif est significatif et varie de 2000 à 4000 par an aux États-Unis et 10 000-15 000 dans le monde. Le crizotinib était le premier inhibiteur approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ROS1-positif en 2016. D'autres médicaments qui sont en essais cliniques pour traiter ces cancers du poumon comprennent le ceritinib, le cabozantinib, l'entrectinib, et le lorlatinib. (26)

Le gène Ros1 (chromosome 6q) code également un RTK dans la sous-famille des récepteurs de l'insuline et partage de nombreuses similitudes avec ALK. (27)

5.3.1. Le récepteur Ros1

Le gène humain Ros1 est situé sur le chromosome 6p22 et code pour un récepteur tyrosine kinase constituée de 2347 acides aminés, qui est en relation évolutive avec le récepteur ALK. C'est un homologue du poulet c-ros, proto-oncogène du v-ros du virus du sarcome aviaire UR2. Le premier gène de fusion ROS1 découvert était FIG (GOPC) -ROS1 dans la lignée cellulaire de glioblastome humain U-118 MG; il résulte d'une délétion 6p entre les gènes FIG et ROS1. La fusion FIG-ROS1 a ensuite été retrouvée dans le cholangiocarcinome et l'adénocarcinome pulmonaire. (28)

Ros1 est un récepteur de tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l’insuline. Des réarrangements chromosomiques impliquant le gène de Ros1 sur le chromosome 6q22 ont été initialement décrits dans les glioblastomes. Plus récemment des réarrangements de Ros1 ont été identifiés comme activateur oncogénique dans les cancers bronchiques non à petites cellules. Le réarrangement de Ros1 contient un domaine tyrosine kinase intact. Les voies de signalisation en aval de Ros1 sont impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaire. Les fusions de Ros1 sont prédictives de la sensibilité à certains inhibiteurs de tyrosine kinase. Environ 2 % des tumeurs bronchiques présentent un réarrangement de Ros1. Tout comme les réarrangements de ALK, ceux de Ros1 sont plus souvent observés chez les non-fumeurs ou les petits fumeurs. Les réarrangements de Ros1 sont aussi observés chez des patients jeunes et dans les adénocarcinomes. Les tumeurs portant un réarrangement de Ros1 sont sensibles au crizotinib. (29)

5.3.2. Les mutations de résistance de Ros1

G2032R est la mutation la plus couramment observée de la résistance au crizotinib chez les patients atteints de CBNPC positif ROS1, survenant dans 4 cas sur 10.

Les trois codons documentés comme sites de mutations ROS1 responsables de la résistance au crizotinib (G2032R, D2033N et S1986Y/F) peuvent également faire l'objet de substitutions de nucléotides dans la kinase ALK (G1202, D1203 et C1156). (30)

5.3.3. Les résistances de Ros1

Comme nous l'avons vu précédemment avec ALK, on commence à comprendre les mécanismes de résistance au crizotinib dans cette population. Ainsi la mutation G2032R située dans le domaine kinase de Ros1 a été identifiée dans des lignées cellulaires Ros1 traitées par crizotinib. Cette mutation non détectée avant l'exposition au crizotinib apparaît sous traitement. Cette mutation semble homologue de la mutation de résistance G1202R observée chez les patients avec réarrangement ALK. (31) Le Lorlatinib, l'entrectinib, et le repotrectinib sont actuellement en cours d'étude chez les patients présentant une progression tumorale sous Crizotinib.

6. Recommandations et traitement du cancer bronchique non à petites cellules induit par une mutation génétique

6.1. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

Le traitement de première ligne repose sur une thérapie ciblée orale : erlotinib (150mg par jour), ou afatinib (40mg par jour) ou gefitinib (250mg par jour).

En cas de progression, il est recommandé de chercher une mutation T790M sur l'ADN tumoral circulant. En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de re-biopsier (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance. (annexe 3)

Le traitement recommandé en cas de mutation EGFR T790M documentée à la progression est l'osimertinib (80mg par jour). (32) (annexe 4)

6.2. Tumeur avec réarrangement de ALK

Le traitement de 1ère ligne repose sur une thérapie ciblée orale par Crizotinib (250 mg une fois par jour) ou par Alectinib (600mg 2 fois par jour).

Le traitement de seconde ligne repose sur un autre inhibiteur de tyrosine kinase parmi le ceritinib (450mg au cours du repas) et le Lorlatinib.

Le traitement de troisième ligne repose soit sur le brigatinib (ATU).

En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de permetrexed +/- associé au bevacizumab. (32) (annexe 5)

6.3. Tumeur avec réarrangement de Ros1

Le traitement de 1ère ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg 2 fois par jour). (32).

PARTIE 2 : LES THERAPIES CIBLEES PAR VOIE ORALE : LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Un ITK est une thérapie ciblée qui agit en bloquant des enzymes connues sous le nom de tyrosine kinases. Ces enzymes sont impliquées dans la croissance et le développement des cellules. En bloquant ces tyrosines kinases, les inhibiteurs contribuent à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses. Le nom de ces médicaments se terminent en –tinib.

Les ITK sont de petites molécules chimiques inhibitrices d'enzymes appelées transférases. Ces enzymes catalysent les réactions de phosphorylation de type : ATP + L-tyrosine → O-phospho-L-tyrosine + ADP. Cette réaction permet l'activation des séquences de phosphorylation indispensables à la multiplication des cellules cancéreuses. Les ITK en bloquant ces réactions enzymatiques phosphore-dépendantes déclenchent la cascade apoptotique menant à la destruction cellulaire. (33)

1. Les molécules de première génération

1.1. Erlotinib (TARCEVA®)

1.1.1. Mécanisme d'action

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR, également connu comme HER1). (34)

1.1.2. Indications

L'erlotinib est indiqué dans : (35)

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique EGFR muté en première ligne.
- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique EGFR muté en maintenance chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.
- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique après échec d'une première ligne de chimiothérapie.
- Le cancer du pancréas métastatique en association avec la gemcitabine.

1.1.3. Interactions médicamenteuses

L'erlotinib est un substrat du cytochrome 3A4 et de la P-gp.

Des précautions sont à prendre lors de la prise concomitante de l'erlotinib avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4, au risque d'augmenter les concentrations plasmatiques d'erlotinib, et d'amplifier ses effets secondaires.

De la même manière, la prise concomitante d'erlotinib et les inducteurs du CYP 3A4, vont diminuer les concentrations plasmatiques d'erlotinib, et risquer une moindre efficacité du traitement. (35) (annexe 6)

La prise de statines et d'erlotinib doit également être surveillée du fait de l'augmentation du risque de myopathie induite par les statines (y compris la rhabdomyolyse). (36)

L'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les antiacides doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la prise quotidienne d'erlotinib. (37)

Il existe également une interaction avec les anti-vitamines K. En effet, les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique doivent contrôler régulièrement leur INR. (35)

Par ailleurs, les fumeurs doivent être encouragés à arrêter de fumer car, Il a été montré que le tabagisme réduit l'exposition à l'erlotinib de 50-60 %. (35).

1.1.4. Posologie

La posologie de l'erlotinib est de 150 mg par jour en une prise, à prendre à distance des repas (1 heure avant ou 2 heures après le repas). Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Ils ne peuvent être écrasés, coupés ou encore dispersés dans de l'eau. (38)

1.1.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de l'erlotinib sont d'ordre gastro-intestinale (diarrhées, nausées, vomissements, stomatites, douleurs abdominales), cutanée (éruption de type acnéiforme, sécheresse, prurit, sécheresse, fissures, alopécie, infections unguéales telles que des paronychies), oculaire (conjonctivite, kérato-conjonctivite), métabolique (fatigue, anorexie). (35) (38) (Annexe 7)

1.2. Gefitinib (IRESSA®)

1.2.1. Mécanisme d'action

Le géfitinib est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique. (39)

1.2.2. Indications

Le gefitinib est indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR. (40)

1.2.3. Interactions médicamenteuses

Le gefitinib est un substrat des cytochromes 2D6, 3A4, et de la P-gp.
Des précautions sont à prendre lors de la prise concomitante de géfitinib avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4, au risque d'augmenter les concentrations plasmatiques du gefitinib, et d'amplifier ses effets secondaires.
De la même manière, la prise concomitante de gefitinib et les inducteurs du CYP 3A4, vont diminuer les concentrations plasmatiques de gefitinib, et risquer une moindre efficacité du traitement. (40) (annexe 6)

1.2.4. Posologie

La posologie du gefitinib est de 250 mg par jour en une prise, à heure fixe, au moment ou en dehors des repas. Les comprimés peuvent être avalés ou dispersés dans de l'eau. La dissolution du comprimé peut prendre 20 minutes. (41)

1.2.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du gefitinib sont d'ordre gastro-intestinale (diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie), cutanée (éruption de type acnéiforme, folliculite, rash, sécheresse, prurit, alopécie, infections unguéales), oculaire (conjonctivite, sécheresse oculaire). (41) (annexe 8)

1.3. Crizotinib (XALKORI®)

1.3.1. Mécanisme d'action

Le crizotinib est une molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogèniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK). (42)

1.3.2. Indications

Le crizotinib est indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé, anaplastic lymphoma kinase (ALK) – positif, ayant reçu au moins un traitement antérieur. (43)

1.3.3. Interactions médicamenteuses

Le crizotinib est un substrat du cytochrome 3A4.
Des précautions sont à prendre lors de la prise concomitante de crizotinib avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4, au risque d'augmenter les concentrations plasmatiques du crizotinib, et d'amplifier ses effets secondaires.
De la même manière, la prise concomitante de crizotinib et les inducteurs du CYP 3A4, vont diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib, et risquer une moindre efficacité du traitement. (43) (annexe 6)

1.3.4. Posologie

La posologie du crizotinib est de 500 mg par jour répartie en deux prises quotidiennes soit 250 mg matin et soir. Les gélules sont à avaler entières à heure fixe au moment ou en dehors des repas. (44)

1.3.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du crizotinib sont d'ordre gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhées, constipation), hématologique, (anémie, leucopénie, thrombopénie), cardiaque (bradycardie, allongement de l'intervalle QTc), cutanée (rash), hépatique (élévation des transaminases, élévations des PAL) et ophtalmique (troubles de la vision). (44) (annexe 9)

2. Les molécules de seconde génération

2.1. Afatinib (GIOTRIF®)

2.1.1. Mécanisme d'action

L'afatinib est un inhibiteur de protéine kinase. C'est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif des récepteurs de la famille ErbB. Il se lie de manière covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs. (45)

2.1.2. Indications

L'afatinib est indiqué dans le traitement des patients adultes naïfs d'inhibiteurs de tyrosine kinase atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique présentant des mutations activatrices de l'EGFR. (46)

2.1.3. Interactions médicamenteuses

L'afatinib étant un substrat de la P-gp et du BCRP. Il faut éviter la prise concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et du BCRP, qui augmenteraient les concentrations plasmatiques de l'afatinib et majoreraient ses effets indésirables.

De la même manière, la prise d'afatinib et d'inducteurs de la P-gp peuvent induire un échec thérapeutique par diminution des concentrations plasmatiques d'afatinib. (46) (annexe 10)

2.1.4. Posologie

La posologie de l'afatinib est de 40 mg en une prise à heure fixe à distance des repas, soit 2 heures avant un repas ou 1 heure après un repas, afin d'éviter tout éventuel risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib. De plus, éviter la prise d'un repas riche en graisses qui diminuerait la concentration d'afatinib. Les comprimés doivent être avalés entiers mais peuvent être dispersés dans un verre d'eau au besoin. (47)

2.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de l'afatinib sont d'ordre métabolique (diminution de l'appétit), gastro-intestinales diarrhée, nausées, vomissements, stomatite), cutanée (éruption cutanée, dermite acnéiforme, prurit, sécheresse cutanée, troubles unguéaux), ophtalmologique (conjonctivite, sécheresse oculaire), ORL (épistaxis). (47) (annexe 11)

2.2. Ceritinib (ZYKADIA®)

2.2.1. Mécanisme d'action

Le céritinib est un inhibiteur oral puissant et hautement sélectif de l'ALK. Le céritinib inhibe l'autophosphorylation d'ALK, la phosphorylation induite par ALK des protéines de signalisation situées en aval et la prolifération des cellules cancéreuses ALK-dépendantes. (48)

2.2.2. Indications

Le céritinib est indiqué dans

- le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, anaplastic lymphoma kinase–positif (ALK positif),chez les patients adultes pré-traités par crizotinib,l
- le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, anaplastic lymphoma kinase–positif (ALK positif), en première ligne chez les patients adultes. (49)

2.2.3. Interactions médicamenteuses

Le céritinib est un substrat du cytochrome 3A4 et de la P-gp.
Il faut éviter la prise concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp au risque d'augmenter les concentrations plasmatiques du céritinib, pouvant majorer les effets indésirables de celui-ci.
De la même manière, la prise de céritinib avec les inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp : pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique par Diminution des concentrations plasmatiques de céritinib. (49) (annexe 6 et 10)

2.2.4. Posologie

La posologie du céritinib est de 450 mg par jour en une prise, soit 3 gélules, à prendre à heure fixe lors d'un repas. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau, elles ne peuvent être ouvertes, dissoutes ou dispersées dans de l'eau. (50)

2.2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents pour le céritinib sont d'ordre gastro-intestinale (diarrhées, vomissements, constipations, douleurs abdominales, troubles œsophagiens, diminution de l'appétit), cutanée (rash), et hématologique (anémie). (50) (annexe 12)

2.3. Alectinib (ALECENSA®)

2.3.1. Mécanisme d'action

L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ALK et RET hautement sélectif et puissant. Dans les études précliniques, l'inhibition de l'activité tyrosine kinase de l'ALK a conduit au blocage en aval des voies de signalisation incluant les récepteurs STAT3 et PI3K/AKT et à l'induction de la mort cellulaire tumorale (apoptose). (51)

2.3.2. Indications

L'alectinib est indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé,en monothérapie, chez les patients présentant un réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase* (ALK positif) en première ligne ou chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. (52)

2.3.3. Interactions médicamenteuses

L'alectinib est un substrat du cytochrome 3A4.
Il faut éviter la prise concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 au risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de l'alectinib, pouvant majorer les effets indésirables de celui-ci.
De la même manière, la prise d'alectinib avec les inducteurs puissants du CYP3A peuvent amener à un risque d'échec thérapeutique par diminution des concentrations plasmatiques d'alectinib. (52) (annexe 6)

2.3.4. Posologie

La posologie de l'alectinib est de 600 mg en deux prises, soit 4 gélules par prise. La prise doit se faire à heure fixe au cours des repas. Les gélules sont à avaler entières avec un verre d'eau, elles ne doivent pas être ouvertes, dissoutes ou dispersées dans de l'eau. (53)

2.3.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents pour l'alectinib sont d'ordre gastro-intestinale (constipation, nausées et vomissements, diarrhées, prise de poids), cutanée (éruption cutanée), hématologique (anémie), hépatique (élévation des transaminases), musculaire (élévation des CPK), et généraux (oedèmes). (53) (annexe 13)

3. Les molécules de troisième génération

3.1. Osimertinib (ATU)

3.1.1. Mécanisme d'action

L'osimertinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK). C'est un inhibiteur irréversible des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) porteurs de la mutation activatrice (EGFRm) et de la mutation de résistance aux ITK T790M. (54)

3.1.2. Indications

L'osimertinib est indiqué dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M. (55)

3.1.3. Interactions médicamenteuses

L'osimertinib est un substrat du cytochrome 3A4. Il est également inhibiteur de la P-gp et du BCRP.
Attention aux intéractions avec les inducteurs du cytochrome 3A4 qui provoque une diminution des concentrations plasmatiques, pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique du traitement par osimertinib. De plus, il est nécessaire de faire attention lors de la prescription de substrats de la BCRP et P-gp qui a pour incidence d'augmenter les concentrations plasmatiques de l'osimertinib et donc de majorer les effets indésirables de celui-ci. (55) (annexe 6 et 14)

3.1.4. Posologie

La posologie de l'osimertinib est de 80 mg par jour, à prendre à heure fixe au moment ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers, ils ne doivent pas être écrasés ou coupés. Néanmoins, la dispersion des comprimés est possible, il faut alors environ 30 minutes pour la dissolution complète de ceux-ci. (56)

3.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents pour l'osimertinib sont d'ordre gastro-intestinale (diarrhée, stomatite), cutanée (rash, prurit, sécheresse, eczéma, périonyxis) et hématologique (leuconeutropénie, thrombopénie). (56) (annexe 15)

3.2. Lorlatinib (LORVIQUA®)

3.2.1. Mécanisme d'action

Le lorlatinib est un inhibiteur sélectif, compétitif de l'ATP des tyrosines kinases de l'ALK et de Ros1. (59) (61)

3.2.2. Indications

Le lorlatinib est indiqué dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) ALK positif avancé dont la maladie a progressé après traitement par alectinib ou cérétinib ou crizotinib. (59) (61)

3.2.3. Interactions médicamenteuses

Le lorlatinib est un inducteur du CYP 3A4. De plus, il est inhibiteur de la P-gp et du CYP 2C9. (59) (61)

3.2.4. Posologie

La posologie du lorlatinib est de 100 mg en une prise par jour au cours ou en dehors des repas. (61)

3.2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents pour le lorlatinib sont d'ordre gastro-intesinal (diarrhées, nausées, vomissements, constipation) et cutanée (éruption cutanée, photosensibilité). (61)

4. Les ATU

4.1. Brigatinib

Le brigatinib est indiqué en troisième intention chez les patients ALK positif, préalablement traité en premier lieu par le crizotinib, puis en second lieu par le ceritinib ou l'alectinib mais dont l'évolution du CBNPC est défavorable. D'après l'étude BRIGALK, le brigatinib est la molécule de nouvelle génération pour les patients atteints d'un CBNPC ALK positif préalablement traités par crizotinib ou un autre ITK (cérétinib ou alectinib). (57)
La posologie optimale de brigatinib est de 180 mg une fois par jour. Le brigatinib est mieux toléré que le crizotinib en terme d'effets secondaires. En effet, des nausées, vomissements, maux de tête sont retrouvés chez certains patients sous brigatinib mais à un degré moindre que pour le crizotinib. (58)

4.2. Entrectinib

Entrectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le cadre du CBNPC Ros1 positif. Il est 30 fois plus puissant que le crizotinib. (60)

PARTIE 3 : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES THÉRAPIES CIBLÉES

1.Les différents types d'effets secondaires

Les principaux effets secondaires des thérapies ciblées sont d'ordre gastro-intestinaux, tels que, des nausées, vomissements, diarrhées ou encore constipation, mais aussi d'ordre cutanéomuqueux, à type de mucites, éruption cutanée, rash, prurit, acné.

Par ailleurs, on note également d'autres types d'effets indésirables d'ordre hématologique, oculaire ou encore des troubles du métabolisme et de la nutrition.

2.Les différents grades selon CTC version 5.0

Les différents grades font référence à la sévérité de l'effet indésirable. Le critère commun de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE) est un système conçu par le NCI (National Cancer Institute). (62)

Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

- Le grade 1 correspond à un effet indésirable dit « léger », asymptomatique ou symptômes légers. Le diagnostic à l'examen clinique suffit, ne nécessite pas de traitement.

- Le grade 2 correspond à un effet indésirable dit « modéré », nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif. Le grade 2 interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

- Le grade 3 correspond à un effet indésirable dit « sévère » ou « médicalement significatif » mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital. Il y a indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation. Le grade 3 est invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

- Le grade 4 correspond à la mise en jeu du pronostic vital et nécessite une prise en charge en urgence.

- Le grade 5 correspond au décès lié à l'effet indésirable.

Concernant les activités de la vie quotidienne :

Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent…

Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité. (63)

3.Effets secondaires gastro-intestinaux

3.1. Le délai d'apparition

Les symptômes se manifestent 2 à 4 semaines après le début du traitement.

Pour le Tarceva : apparition en moyenne au bout de 12 jours (38) ; pour Iressa : apparition en moyenne au cours du 1er mois (41) ; pour Giotrif : apparition en moyenne au cours des deux premières semaines de traitement (47) ; pour Xalkori : apparition en moyenne au bout de 15 jours. (44)

3.2. Les différents grades selon CTC version 5.0

Terme CTCAE v5.0	Diarrhées
Grade 1	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial
Grade 2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial
Grade 3	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides

Tableau 1: Les diarrhées : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Nausées
Grade 1	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires
Grade 2	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition
Grade 3	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir

Tableau 2 : Les nausées : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Vomissements
Grade 1	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h
Grade 2	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h
Grade 3	>= 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.

Tableau 3 : Les vomissements : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Constipation
Grade 1	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émollients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements
Grade 2	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.

Tableau 4 : La constipation : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Ballonnements
Grade 1	Pas de modification de la fonction intestinale ou de la prise alimentaire
Grade 2	-
Grade 3	-
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une sensation de plénitude inconfortable de l'abdomen rapportée par le patient

Tableau 5 : Les ballonnements : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Gaz/Flatulence
Grade 1	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement
Grade 2	Symptômes modérés ; persistants ; conséquences psychosociales
Grade 3	-
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par la présence excessive de gaz dans le tractus gastro-intestinal

Tableau 6 : Les gaz/flatulences : Les différents gardes selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Brûlures d'estomac
Grade 1	Douleur légère
Grade 2	Douleur modérée
Grade 3	Douleur sévère
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Un trouble caractérisé par une sensation d'inconfort marqué dans l'estomac.

Tableau 7 : Les brûlures d'estomac : les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Reflux
Grade 1	Symptômes bénins ; intervention non indiquée
Grade 2	Symptômes modérés ; intervention médicale indiquée
Grade 3	Symptômes sévères ; intervention chirurgicale indiquée
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par un reflux du contenu gastrique et/ou duodénal dans l'œsophage distal.

Tableau 8 : Les reflux : Les différents grades selon CTCAE

3.3. La prise en charge

3.3.1. En cas de diarrhée

Mesures hygiéno-diététiques :

Tout d'abord, il est recommandé de proscrire les aliments qui peuvent aggraver la diarrhée : aliments riches en fibre, en lactose, épicés, alcool, jus de fruits, boissons à base de caféine. (64)

De plus, il est important de privilégier les aliments qui ralentissent le transit intestinal : banane, riz blanc, pain grillé, pâtes, semoule, carottes, betteraves, courgettes, coings, poires. Enfin, il est nécessaire de boire abondamment, au minimum 1.5 à 2 litres d'eau par jour, en évitant les eaux riches en magnésium (Hépar, Contrex). (65)

Allopathie :

Dès le grade 1, il est recommandé de traiter par lopéramide. Une première dose de 4 mg puis une dose de 2 mg toutes les 4 heures après chaque selle liquide.

Les adaptations de doses de la thérapie ciblée sont recommandées si des diarrhées de grade 2 durent plus de 48 heures.

Enfin, une hospitalisation est conseillée pour une rééquilibration hydro électrolytique en cas de persistance des diarrhées malgré un arrêt de l'ITK de plus d'une semaine.

Si la diarrhée est accompagnée de fièvre, il est déconseillée la prise de loperamide, mais privilégier la prise de diosmectite (Smecta), un sachet deux à trois fois par jour à distance des repas et des autres médicaments.
Si la diarrhée est persistante et accompagnée de fièvre, cela nécessite un traitement antibiotique à base de fluoroquinolone. (66)

3.3.2. En cas de nausées et/ou vomissements

Mesures hygiéno-diététiques :

En cas de nausées ou vomissements, le fractionnement des repas est recommandé ; faire six à huit collations par jour, permet une meilleure digestion. Il faut également favoriser les petites portions de nourriture, préférer les aliments tièdes ou froids, qui sont

beaucoup moins odorants que les plats chauds. Le fractionnement de l'alimentation passe aussi par le fractionnement des prises de boissons. Il est important de manger lentement (au moins 30 minutes pour un repas), afin d'éviter tout phénomène nauséeux. Enfin, une modification des habitudes alimentaires doit se faire progressivement en fonction de l'évolution des goûts de chacun. (67)

Allopathie :

Si les nausées et vomissements perdurent plusieurs mois, une réduction de la dose de la thérapie ciblée est à envisager, dans les autres cas, plusieurs anti-émétiques sont actuellement disponibles pour prévenir les nausées et vomissements induits par les thérapies ciblées.

On distingue les antagonistes des récepteurs dopaminergique D2 (métoclopramide, dompéridone, métopimazine), les inhibiteurs des récepteurs 5HT3 de la sérotonine ou appelés plus communément les « sétrons » (ondansétron, palonosétron, granisétron), les antagonistes des récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) humaine (aprépitant, rolapitant). (68)

3.3.3. En cas de constipation

Mesures hygiéno-diététiques :

En cas de constipation, il est nécessaire de s'hydrater abondamment et boire au moins deux litres d'eau par jour, et, privilégier les eaux riches en magnésium tels que l'eau d'Hépar. Consommer des fibres alimentaires tels que des céréales complètes, des fruits frais ainsi que des légumes verts. Maintenir une position assise pendant et après le repas pour favoriser la vidange gastrique. (69)

Eviter la sédentarité en pratiquant un exercice physique régulier (15 à 30 minutes de marche quotidienne). Rééduquer le réflexe d'exonération en se présentant à heure fixe à la selle. (70)

Allopathie :

En première intention, le traitement de la constipation passe par la prise d'un laxatif oral, via l'association d'un laxatif osmotique (macrogol, lactulose, sorbitol) et d'un stimulant.
En deuxième intention, les suppositoires et lavement (normacol).
En troisième intention : évacuation manuelle, technique d'irrigation transanale, antagoniste morphinique en cas de traitement par opioïde. (71)

3.3.4. En cas de ballonnements et/ou gaz intestinaux

Mesures hygiéno-diététiques :

En cas de ballonnements et de gaz intestinaux, il faut privilégier les aliments faciles à digérer et à faible teneur en matière grasses et limiter la consommation de boissons et d'aliments favorisant la production de gaz entrainant des douleurs abdominales tels que les légumineuses (haricots blancs, flageolets, lentilles, pois chiches…), crucifères (choux, cresson, navet, radis, roquette…), ail, oignon, poireaux, asperges, salsifis, champignons, boissons gazeuses ou alcoolisées, jus de pomme, de raisins, de pruneaux, et gomme à mâcher. (72)

Allopathie :

Les médicaments à base de charbon et/ou diméticone seront indiqués dans cas. Néanmoins, il convient d'écarter la prise de charbon d'au moins deux heures de la thérapie ciblée, afin d'éviter l'absorption de l'inhibiteur de tyrosine kinase par le charbon, et risquer un échec thérapeutique. (73)

3.3.5. En cas de brûlures d'estomac et/ou de reflux

Mesures hygiéno-diététiques :

Préférer les viandes maigres (poulet, dinde sans peau…) et les poissons maigres (cabillaud, lieu, raie, sole…), le lait et les produits laitiers maigres, écrémés ou potentiellement écrémés.

Proscrire la consommation d'aliments irritant la muqueuse ou favorisant un reflux tels que les aliments acides (tomates, agrumes, jus, cornichons, vinaigres…), les épices fortes (poivre, piment), les aliments ou les plats riches en matières grasses (fritures, sauces grasses, charcuterie), le café, le thé, le chocolat, la menthe, ainsi que, les boissons gazeuses et alcoolisées.
Surélever la tête du lit d'une dizaine de centimètres grâce à l'ajout d'un oreiller pour prévenir une remontée de l'acidité gastrique dans l'œsophage.
Eviter le tabagisme, le port de vêtements trop serrés au niveau abdominal. (72)

Allopathie :

Il est préférable d'éviter la prise d'IPP avec les inhibiteurs de tyrosine kinase. En effet, La solubilité de plusieurs ITK est dépendante du pH. Ainsi, l'administration simultanée de ces molécules avec d'autres traitements augmentant le pH gastrique (anti-acides, inhibiteurs de la pompe à protons) doit être évitée. (74)

4.Effets secondaires cutanéo-muqueux

4.1. Le délai d'apparition

Les troubles cutanés surviennent environ 14 jours après le début du traitement par inhibiteur de tyrosine kinase. (75) Par ailleurs, le syndrome main-pied induit par les thérapies ciblées apparait dès le début du traitement, dans le premier mois, et parfois, après les premières prises. (76)

4.2. Les différents grades selon CTC version 5.0

Terme CTCAE v5.0	Syndrome main-pied/ Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
Grade 1	Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème, ou hyperkératose) sans douleur
Grade 2	Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Modifications cutanées sévères (ex : exfoliation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds.

Tableau 9 : Le syndrome main-pied : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Prurit
Grade 1	Léger ou localisé ; nécessitant un traitement topique
Grade 2	Intense ou étendu ; intermittent ; lésions de grattage (ex : œdème, papules, excoriations, lichénification, croûtes) ; nécessitant un traitement oral ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Intense ou étendu ; constant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil ; nécessité d'un traitement par corticoïdes per os ou immunosuppresseur
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une sensation de démangeaisons intenses.

Tableau 10 : Le prurit : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Rash acnéiforme
Grade 1	Papules et/ou pustules couvrant < 10 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée
Grade 2	Papules et/ou pustules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; impact psychosocial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale
Grade 4	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital
Grade 5	Décès
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une éruption de papules et pustules, apparaissant classiquement sur la face, le cuir chevelu, le haut du tronc et le dos.

Tableau 11 : Le rash acnéiforme : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Alopécie
Grade 1	Perte des cheveux => 50%, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque
Grade 2	Perte de cheveux > 50%, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial
Grade 3	-
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.

Tableau 12 : L'alopécie : Les différents grades selon CTCAE

4.3. La prise en charge

4.3.1. En cas de syndrome main-pied

Mesures hygiéno-diététiques :

Eviter l'exposition au soleil : se protéger avec des vêtements couvrants et privilégier une protection solaire indice 50. Porter des gants lors de certaines tâches à risque et traumatisantes. Eviter le contact avec de l'eau trop chaude susceptible de potentialiser les douleurs et les paresthésies.

La station debout et la marche prolongées, la conduite sur de longs trajets, les activités pourvoyeuses de microtraumatismes palmoplantaires : marche pieds nus, course à pieds, jardinage, bricolage…sont à proscrire.

Eviter le port de chaussures trop serrées et/ou à talons hauts

Privilégier les chaussettes en coton ;

Eviter les traumatismes et surveiller l'apparition de lésions au niveau des mains et/ou des pieds ;

Le port de gants, de vêtements, de chaussettes et de chaussures trop serrés, les bandages, les pansements adhésifs ou les bijoux serrés sont à éviter.
Utiliser un traitement émollient de fond : appliquer plusieurs fois par jour sur les mains et les pieds, un topique émollient pour hydrater la peau, apporter confort et prévenir l'apparition du syndrome main-pied. (76)

Allopathie :

Au grade 0 ou 1, une diminution de 50% de la dose totale d'anticancéreux pendant 7 à 8 jours peut être envisagée, jusqu'à amélioration des symptômes.
Au grade 1, il est recommandé d'utiliser des crèmes hydratantes kératolytiques composées d'environ 20 ou 40% d'urée ou de 6% d'acide salicylique. (76)
Pour apaiser la peau des mains et des pieds, il faut procéder à des bains ponctuels d'eau fraîche, appliquer un sac de glace, des compresses d'eau froide ou pulvériser de l'eau thermale sur les zones atteintes, puis, sécher sans frotter, et enfin, appliquer un topique émollient. (76) (77)

Au grade 2, il est recommandé d'appliquer un dermocorticoïde (clobésol à 0,05% par exemple), deux fois par jour, en association aux mesures du grade 1.
Afin de diminuer la douleur, des topiques antalgiques à base de lidocaïne 2% peuvent être utilisés en application locale. (76) (77)

4.3.2 En cas de stomatite et de mucite

Mesures hygiéno-diététiques :

Effectuer un bilan bucco-dentaire au préalable avant l'instauration du traitement
Elimination soigneuse et fréquente de la plaque dentaire (afin de prévenir la mucite) ;
Utilisation d'une brosse à dents extra-souple en nylon, de brossettes inter-dentaires, et du fil de soie dentaire ;
Proscrire les brosses à dents électriques et les cure-dents ;
Brossage des dents après chaque repas avec une pâte gingivale ;
Favoriser les aliments qui stimulent la production de salive (chewing-gum sans sucre, jus de fruits peu sucrés, fruits frais ou secs…) (78)

Allopathie :

Des bains de bouche (huit à dix fois par jour) au bicarbonate de sodium 1% peuvent être réalisés quotidiennement, à distance des repas, en prévention des problèmes bucco-dentaires. Il est nécessaire de conserver la solution en bouche au moins 30 secondes à une minute avant de la recracher.
L'utilisation d'antiseptiques à base d'alcool, de chlorhexidine et d'antifongiques est contre-indiquée en prévention des mucites.
La douleur peut être traitée par application de lidocaïne en gel directement sur les lésions douloureuses, toutes les quatre heures. En cas de forte intensité, effectuer en complément des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium, d'antifongique, et enrichis en morphine 2,4%, toutes les 4 heures, à distance des repas. (78) (79)

4.3.3. En cas d'éruptions cutanées, prurit, rash

Mesures hygiéno-diététiques :

Hydrater la peau au moins deux fois par jour avec des émollients sans alcools, ne pas s'exposer au soleil ou appliquer au moins une protection solaire d'indice 50, utiliser des huiles de bains ou des savons doux hydratant. (80)

Allopathie :

❖ En cas d'éruptions cutanées :

- En cas de toxicité légère, traiter les lésions à l'aide d'un topique à l'hydrocortisone (1 à 2,5%).

- En cas de réaction cutanée généralisée, accompagnée de prurit, utiliser un dermocorticoïde.

- En cas de toxicité sévère, il est conseillé de réduire la posologie de la thérapie ciblée et de prendre des corticoïdes par voie orale (méthylprednisolone). Si au bout de deux à quatre semaines la toxicité ne diminue pas, il peut être envisagé de changer d'anticancéreux.

❖ En cas de rash acnéiforme :

- En préventif, il est recommandé de mettre en place un traitement à base d'hydrocortisone 1% associée à une crème hydratante (et une crème solaire en cas d'exposition solaire). La prise orale de doxycycline 100mg deux fois par jour est également recommandée durant les six à huit premières semaines de traitement.

- En curatif, l'utilisation de topiques à base de clindamycine 1% en association avec la prise orale de doxycycline (100mg deux fois par jour) ou de minocycline (100mg une fois par jour) en cas d'insuffisance rénale. (81)

❖ En cas de prurit :

- En préventif, il est recommandé d'utiliser des huiles de bain ou des savons doux hydratants et d'appliquer régulièrement une crème hydratante.

- En curatif, l'application de dermocorticoïdes (hydrocortisone 1%, fluticasone 0,05%, triamcinolone ou désonide 0,05%) est recommandée, ainsi que la prise d'antihistaminique par voie orale (loratadine ou hydroxyzine). (82)

4.3.4. En cas d'alopécie

Mesures hygiéno-diététiques :

- Proscrire l'utilisation de teinture ou toute autre substance agressive.

Allopathie :

Malheureusement, aucune étude n'a démontré le bénéfice d'un traitement par cystine et/ou vitamine B6 ou de minoxidil en cas de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase.

5. Effets secondaires liés au métabolisme et à la nutrition

5.1. Le délai d'apparition

La dénutrition apparaît progressivement chez la patient atteint de cancer. En effet, on constate une perte d'environ 5 % du poids du patient lors des premiers mois de traitement. (83)

5.2. Les différents grades selon CTC version 5.0

Terme CTCAE v5.0	Anorexie
Grade 1	Perte d'appétit mais sans modification des habitudes alimentaires
Grade 2	Altération de la prise alimentaire sans perte de poids significative ni malnutrition ; nécessitant une supplémentation nutritionnelle orale
Grade 3	Associée à une perte de poids significative ou à une malnutrition (ex : apport calorique ou liquidien par voie orale insuffisant) ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès
Définition du terme CTCAE v5.0	Un trouble caractérisé par une perte d'appétit

Tableau 13 : L'anorexie : Les différents grades selon CTCAE

5.3. La prise en charge

5.3.1. En cas d'anorexie

Mesures hygiéno-diététiques :

Conseiller le fractionnement des repas aux patients, enrichir l'alimentation afin de maximiser l'apport calorique des repas. La pratique d'une activité sportive adaptée permet également d'ouvrir l'appétit plus facilement. (84)

Allopathie :

La prise de compléments nutritionnels oraux sous différentes formes (telles que les crèmes, les boissons lactées, les jus de fruits, les biscuits, les petits pains…), à prendre de préférence entre les repas, environ 2 heures avant un repas, permet d'ouvrir l'appétit. Ne surtout pas prendre ces compléments au cours d'un repas. Cela n'aura pas l'effet escompté. En effet, cela ne constitue pas un repas, d'où le terme de « complément ». (85)

6. Effets secondaires oculaires

6.1. Le délai d'apparition

Les thérapies ciblées sont fréquemment responsables d'anomalies des cils, qui apparaissent généralement après 8 à 12 semaines de traitement, et sont résolutives à l'arrêt. De plus, des désordres oculaire (conjonctivite, blépharite, sécheresse oculaire), peuvent également survenir dès 3 à 4 semaines après l'initiation du traitement. (86)

6.2. Les différents grades selon CTC version 5.0

1. Terme CTCAE v5.0	Troubles de la vision
Grade 1	Ne nécessitant aucun traitement
Grade 2	Symptomatique ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une perception visuelle d'images floues, non distinctes.

Tableau 14 : Les troubles de la vision : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Sécheresse oculaire
Grade 1	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; symptômes légers soulagés par le traitement par lubrifiants
Grade 2	Symptomatique ; nécessitant un traitement par plusieurs produits ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Diminution de l'acuité visuelle (< 5/10) ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une sécheresse de la cornée et de la conjonctive.

Tableau 15 : La sécheresse oculaire : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Conjonctivite
Grade 1	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement
Grade 2	Symptomatique ; nécessitant un traitement topique (ex : antibiotiques) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	-
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par uneinflammation, un gonflement etune rougeur de la conjonctive del'œil.

Tableau 16 : La conjonctivite : Les différents grades selon CTCAE

Terme CTCAE v5.0	Kératite
Grade 1	-
Grade 2	Symptomatique ; nécessitant un traitement médical (ex : agents topiques) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Baisse de la vue (vue < à 5/10 mais > à 1/10) ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Perforation ou cécité (1/10 ou moins) de l'œil touché
Grade 5	-
Définition du terme CTCAE v5.0	Trouble caractérisé par une inflammation de la cornée de l'œil

Tableau 17 : La kératite : Les différents grades selon CTCAE

6.3. La prise en charge

6.3.1. En cas de trouble de la vision

Pas de prise en charge à l'officine si le patient se plaint de trouble de la vision. Il faut rediriger vers un médecin au plus vite.

6.3.2. En cas de sécheresse oculaire

Mesures hygiéno-diététiques :

En cas de sécheresse oculaire, faire régulièrement des pauses lorsqu'on est devant un écran, au moins toutes les demi-heures pendant quelques minutes, essayer de se souvenir de cligner des yeux régulièrement, même si le réflexe ne vient pas spontanément. Lutter contre l'excès de chaleur et de sécheresse chez soi, en suspendant des réserves d'eau aux radiateurs (bacs d'évaporation d'eau) et en aérant régulièrement la maison. Se méfier de la climatisation et des radiateurs électriques qui assèchent l'air. S'hydrater correctement, en buvant au moins 1,5Ld'eau par jour. Protéger ses yeux du vent et du soleil : porter des lunettes si on pratique une activité qui peut assécher ses yeux telle que la course à pied ou encore le cyclisme. Ne pas porter ses lentilles de contact en permanence, préférer quand cela est possible, le port des lunettes. (87)

Allopathie :

Utilisation de substituts lacrymaux, sans conservateurs (unidoses ou système ABAK, qui délivre le produit sans conservateur grâce à une membrane filtrante qui empêche toute contamination du flacon) avec une supériorité pour les produits à haute viscosité.
Le chauffage doux des paupières est à conseiller suivi du massage des paupières. (87) (88)

6.3.3. En cas de conjonctivite

Mesures hygiéno-diététiques :

Se laver les mains au savon et à l'eau froide ou à défaut, à l'aide d'une solution hydroalcoolique. Ne pas se frotter, gratter les yeux pour éviter toute recontamination. Eviter le port de lentilles. Proscrire le maquillage durant la période d'irritation. (89)

Allopathie :

Peu importe l'étiologie de la conjonctivite, il faudra effectuer un lavage oculaire avec une solution de lavage oculaire trois fois par jour, puis, instiller 1 à 2 gouttes dans chaque œil d'antiseptique tel que de la désomédine, jusqu'à 6 fois par jour.
Distinguer conjonctivite allergique, virale et bactérienne afin de déterminer la suite du traitement.
Dans le cas d'une conjonctivite allergique, conseiller un collyre anti-allergique type Allergyflash. (90)
Dans le cas d'une conjonctivite bactérienne, une consultation médicale est nécessaire afin d'obtenir une prescription de collyre antibiotique, après auscultation du médecin traitant ou du spécialiste. (91)

6.3.4. En cas de kératite

Envoyer vers un ophtalmologiste en urgence. Pas de prise en charge à l'office, au mieux conseiller une pommade cicatrisante telle que le dexpanthénol.

CHAPITRE 2 : ENQUETE ET ENTRETIEN SUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DES THERAPIES CIBLEES

PARTIE 1 : INTRODUCTION ET PRESENTATION DE L'ETUDE

Depuis quelques années, les traitements anticancéreux sont de plus en plus délivrés en officine, notamment une classe thérapeutique assez récente : les thérapies ciblées. Les patients continuent à être suivis en milieu hospitalier via les consultations et examens médicaux, mais, la délivrance du traitement se fait désormais en ville. Les patients sont donc amenés à voir le pharmacien une fois par mois dans le cadre de la délivrance de leur traitement. Lors de l'apparition d'un effet secondaire, le pharmacien se trouve donc aux premières loges pour conseiller et orienter le patient. Le pharmacien doit être en mesure de répondre efficacement à la demande et aux attentes des patients en apportant des conseils avisés à ceux-ci. Qu'en est-il réellement au comptoir ? Le patient reçoit-il toutes les informations nécessaires à la bonne observance de son traitement ?

Afin d'appréhender cette problématique, une étude a été réalisée auprès des trois principaux protagonistes : le patient, le médecin prescripteur, et, le pharmacien d'officine.

Dans ce travail nous allons aborder via trois enquêtes distinctes, la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées par voie orale, de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase, indiquées dans le cadre d'un CBNPC.

- Une première enquête a été effectuée auprès des patients afin de faire le point sur leur mode de vie, les connaissances sur leur traitement, sur les éventuels effets secondaires et prise en charge.

- La seconde enquête destinée aux médecins prescripteurs a permis d'appréhender le déroulement d'une consultation type avec les patients, ainsi que les conseils reçus.

- Enfin, la troisième et dernière enquête, destinée aux pharmaciens d'officine, délivrant les thérapies ciblées aux patients, a été mise en place pour établir la réalité de la prise en charge des patients au comptoir et sur les connaissances des pharmaciens d'officine.

Les objectifs de ces enquêtes sont de faire l'état des lieux des connaissances des professionnels de santé sur les effets secondaires des thérapies ciblées, mais aussi, la prise en charge de ceux-ci.

L'objectif principal de cette étude est de fournir une réflexion permettant d'améliorer la prise en charge des patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase à l'officine.

PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODE

1. Les patients

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective menée au CHU de Rouen, au sein du service de Pneumologie.

Les critères de sélection des patients sont les suivants :

- patients ayant un CBNPC pour lesquels un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (erlotinib, géfitinib, afatinib, crizotinib) a été instauré
- patients ayant une mutation EGFR, ALK ou Ros1
- patients ne faisant pas partie d'un protocole de recherche
- patients dont le traitement est disponible en ville

La recherche des patients éligibles à l'enquête a pu être possible grâce à la base de données des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire entre janvier 2017 à octobre 2018, disponible auprès des infirmières coordinatrices du service de pneumologie du CHU de Rouen.

Le questionnaire (annexe 16) a été au présenté au préalable à la psychologue du service de pneumologie du CHU de Rouen, afin de vérifier qu'aucune question n'entraverait l'intimité du patient.

Avant de débuter chaque entretien individuel, le patient a été informé en premier lieu par le médecin prescripteur lors de la consultation, de l'existence de l'étude dans le cadre de ma thèse, et un consentement oral du patient a été recueilli.

Cette enquête a débuté le mercredi 27 juin 2018, et s'est clôturée le vendredi 28 septembre 2018.

Les données collectées ont été retranscrites sur un fichier excel anonymisé afin d'effectuer des statistiques descriptives, ainsi que des graphiques pour permettre l'interprétation et l'exploitation des données recueillies.

Le questionnaire, détaillé en annexe 16 comprend 43 questions réparties en 5 parties. La première partie définit le patient et son mode de vie. La seconde partie concerne les connaissances du patient sur son traitement. La relation patient-pharmacien est évoquée dans la troisième partie. La quatrième partie rassemble des questions portant sur les effets secondaires (connaissance, vécu et prise en charge du patient). Enfin, la dernière partie concerne les souhaits du patient dans le but d'améliorer sa prise en charge.

2. Les médecins

Les critères de sélection des médecins sont :

- Exercer à la clinique pneumologique du CHU de Rouen
- Suivre un ou plusieurs patients sous inhibiteur de tyrosine kinase par voie orale

La recherche des médecins pneumologues et prescripteurs d'ITK s'est également effectuée par le biais des données des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire de janvier 2017 à octobre 2018.

Le recueil des données s'est fait de deux manières distinctes ; soit lors d'un entretien direct avec le pneumologue, soit via l'envoi du questionnaire (annexe 17) par mail.

Les données collectées ont été retranscrites sur un fichier excel anonymisé afin d'effectuer des statistiques descriptives ainsi que des graphiques pour permettre l'interprétation et l'exploitation des données recueillies.

3. Les pharmaciens

Les critères de sélection des pharmaciens sont :

- Etre titulaire du diplôme de pharmacien d'officine
- Assurer la délivrance d'inhibiteurs de tyrosine kinase au sein de leur officine
- Avoir parmi leur patientèle des personnes suivies à la clinique pneumologique du CHU de Rouen pour un CBNPC
- Avoir parmi leur patientèle un patient sous ITK (erlotinib, géfitinib, afatinib, crizotinib)

La recherche des pharmaciens d'officine s'est effectuée à l'aide du questionnaire destiné aux patients. En effet, parmi les questions posées aux patients, l'une d'elle concerne la pharmacie et donc, le pharmacien qui délivre le traitement anticancéreux. Le questionnaire destiné aux pharmaciens se trouve en annexe 18.

Le recueil des données s'est fait de trois manières distinctes :

- soit sous la forme d'un entretien semi-direct avec le pharmacien d'officine
- soit sous la forme de mailing (envoi du questionnaire par mail)
- soit sous la forme de courrier (envoi du questionnaire par courrier)

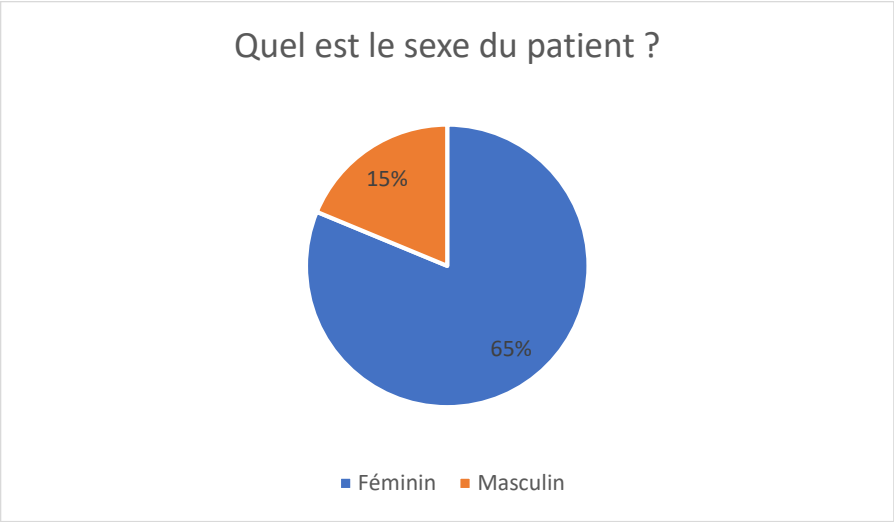
Les données collectées ont été retranscrites sur un fichier excel anonymisé afin d'effectuer des statistiques descriptives ainsi que des graphiques pour permettre l'interprétation et l'exploitation des données recueillies.

PARTIE 3 : LES RESULTATS

1. Le patient

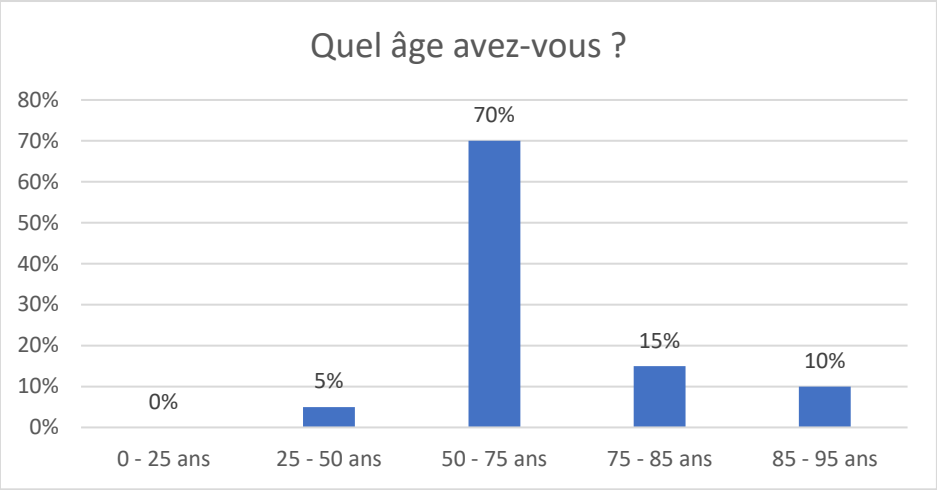
1.1. Mode de vie du patient :

Vingt patients relevant des critères de sélection ont été soumis au questionnaire. En effet, les rendez-vous des patients avec leur pneumologue étant assez espacés dans le temps, je n'ai pu procéder qu'à 20 entretiens durant mes périodes de stage hospitaliers au sein du service de pneumologie du CHU de Rouen. Chaque entretien a duré entre 15 et 45 minutes, en fonction du patient.



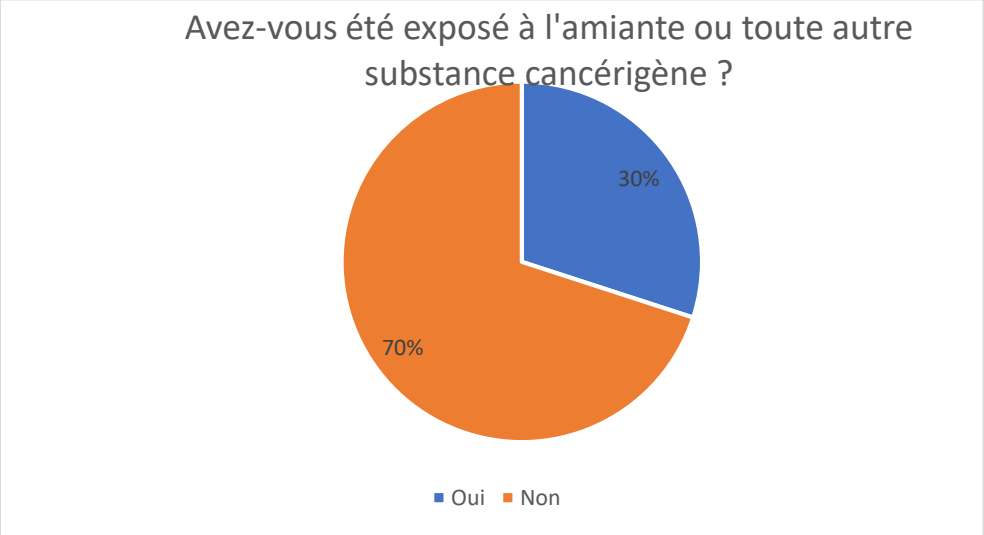
Graphique 1 : Sexe des patients

La majorité des patients atteints de CBNPC est de sexe féminin (65%). Cette donnée concorde avec la Revue Médicale Suisse qui affirme que 70 % des patients atteints de CNBPC avec mutation driver, relevant d'un traitement par ITK sont des femmes.



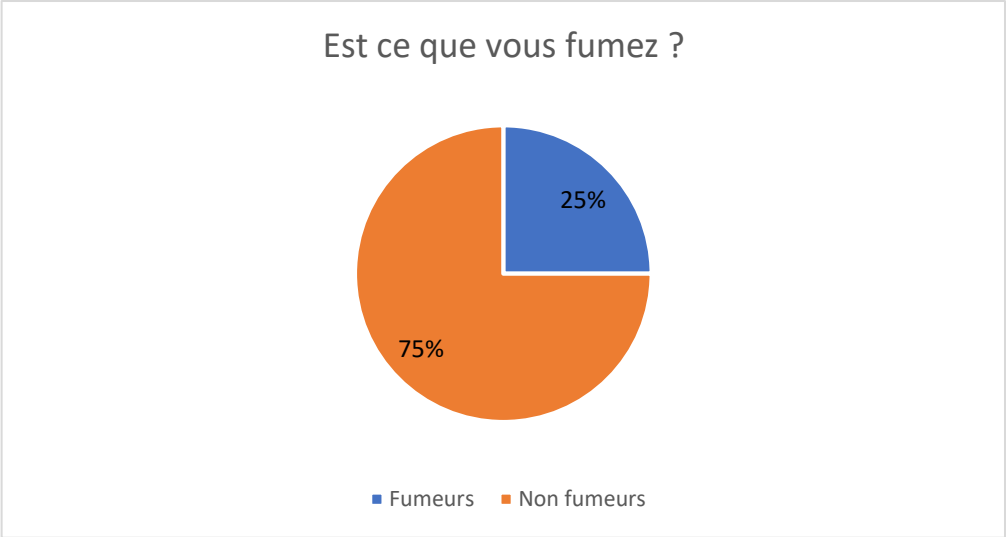
Graphique 2 : Age des patients

Plus de 70 % des patients atteints de CBNPC ont entre 50 et 75 ans, contre seulement 15 % et 10 % de patients ayant respectivement entre 75 et 85 ans, et, entre 85 et 95 ans.



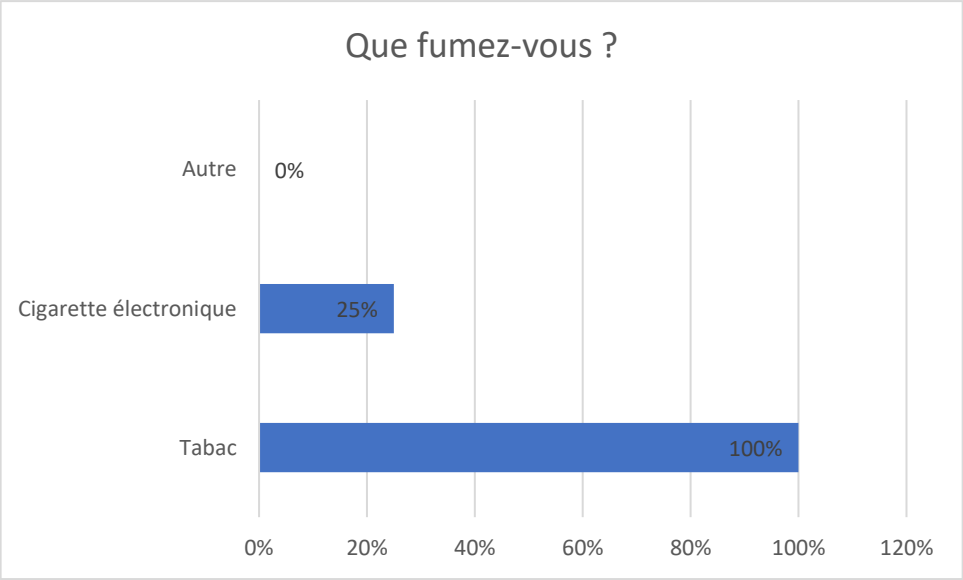
Graphique 3 : Exposition à une substance cancérigène

Seulement 30 % des patients ont été un jour exposé à une substance cancérigène dans leur vie. Par ailleurs, les métiers exercés par les patients divergent complètement (comptable, bibliothécaire, aide-ménagère, chirurgien-dentiste, préparateur de commande, ouvrier, électricien, agent SNCF…).



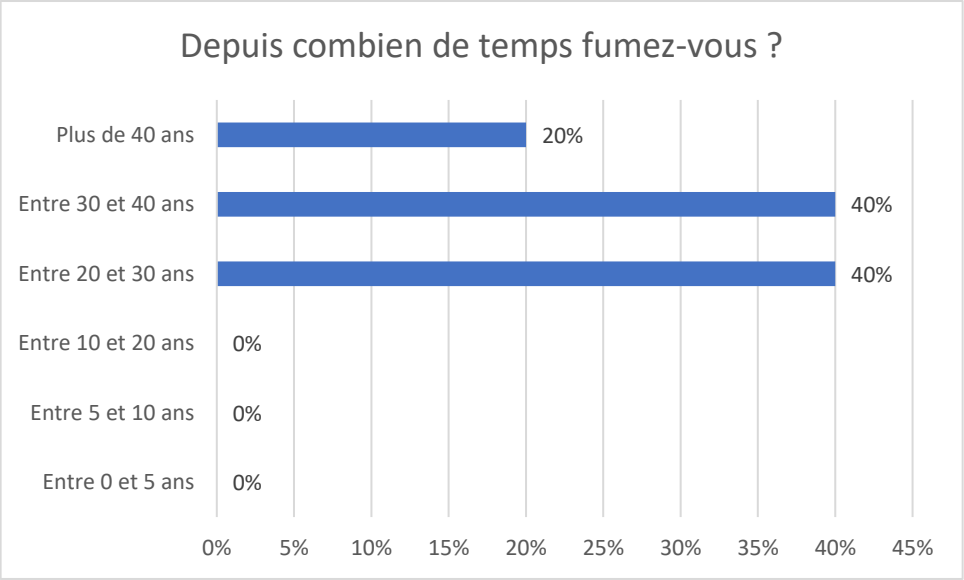
Graphique 4 : Consommation de tabac

Les ¾ des patients atteints de CBNPC sont non-fumeurs et n'ont jamais fumé, contre ¼ des patients affirmant fumer régulièrement ou avoir fumé durant leur vie. Le tabac n'est pas un facteur majeur déclenchant ce type de cancer.



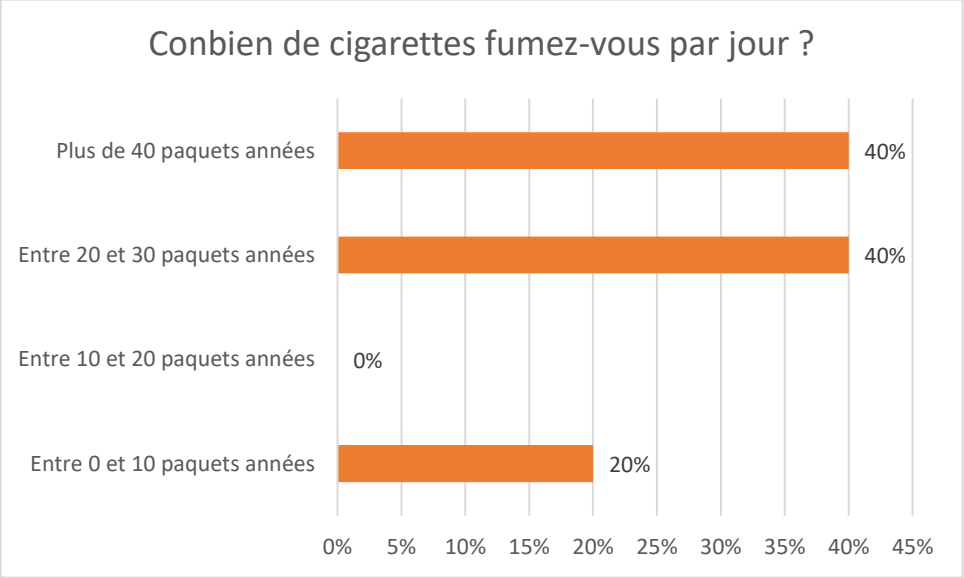
Graphique 5 : Que fumez-vous ?

100 % des fumeurs sont consommateurs de tabac. Parmi eux, un quart a également recours à la cigarette électronique.



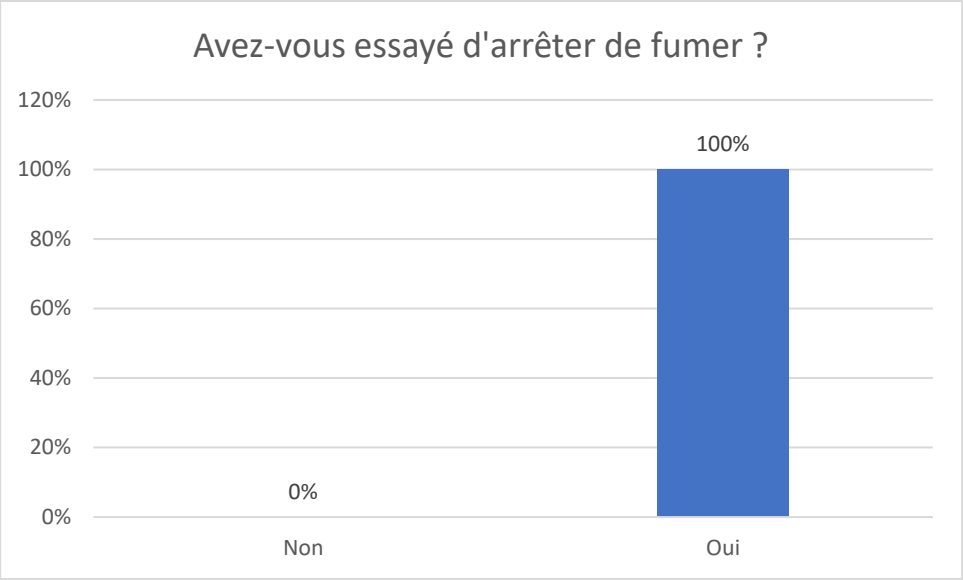
Graphique 6 : Evaluation de la consommation de tabac (1)

Parmi le faible pourcentage de patients fumeurs, 80 % d'entre eux sont des fumeurs de longue date (entre 20 et 40 ans de tabagisme actif). 20 % des fumeurs sont des fumeurs actifs (plus de 40 ans à leur actif).



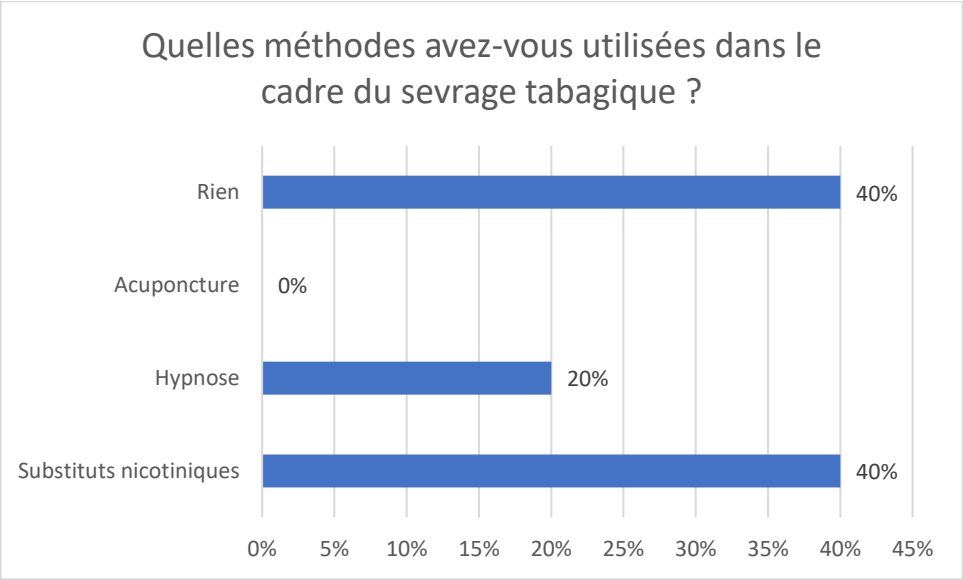
Graphique 7 : Evaluation de la consommation de tabac (2)

Les patients fumeurs sont des fumeurs de longue date mais également de gros consommateurs de tabac. 80% d'entre eux fument plus de 20 paquets année.



Graphique 8 : Patient et arrêt du tabac

Tous les patients ont au moins essayé une fois d'arrêter de fumer avec plus ou moins de succès.

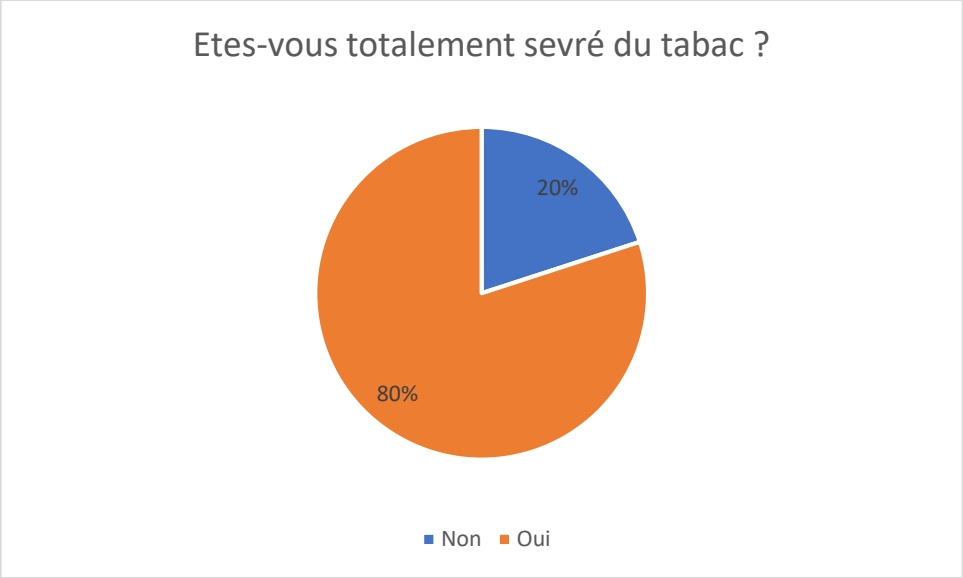


Graphique 9 : Patient et sevrage tabagique (1)

Les patients ont souvent recours aux substituts nicotiniques pour le sevrage tabagique. En effet, de nombreuses solutions sont disponibles telles que les patchs nicotiniques, les pastilles à sucer, les gommes à mâcher, les sprays, les inhalers. D'autre part, d'autres méthodes moins orthodoxes ont fait leur apparition et sont de plus en plus appréciées par les patients. Parmi elles on compte l'acuponcture ou encore l'hypnose.

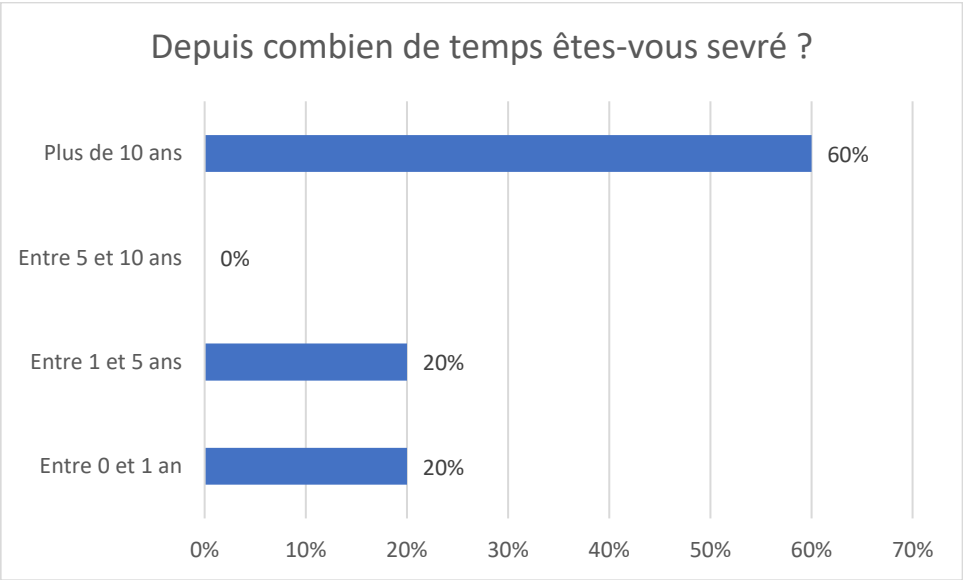
Une dernière technique et non des moindres, reste la volonté même du patient.

Dans cette enquête, l'échantillon n'est pas représentatif de la réalité, seulement 40 % des patients sous thérapie ciblée a utilisé des substituts nicotiniques pour arrêter de fumer. Or, cette technique reste la plus utilisée de nos jours. 40 % des patients ont arrêté le tabac par leur simple volonté, tandis que 20 % des patients a fait appel à la technique d'hypnose. Aucun patient parmi la cohorte n'a utilisé l'acuponcture.



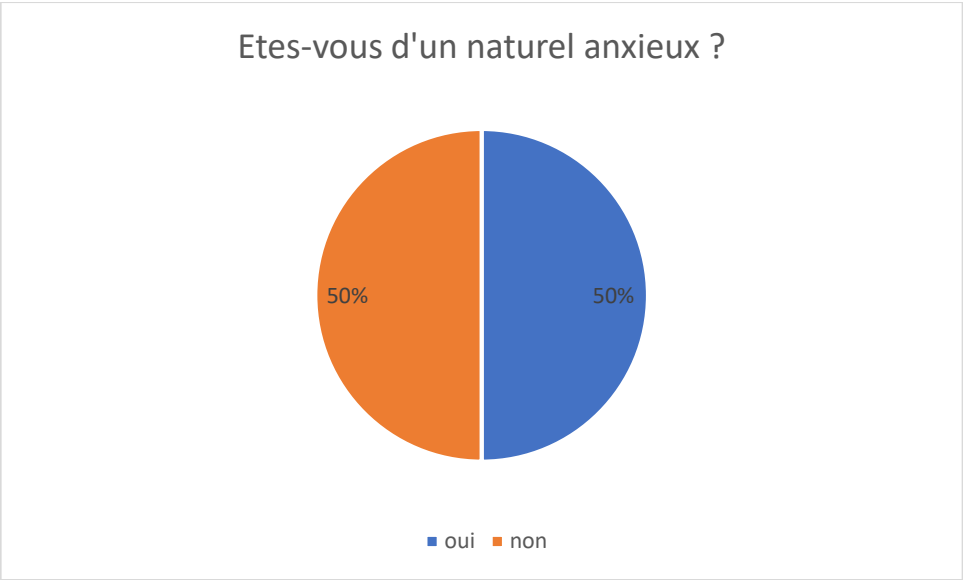
Graphique 10 : Patient et sevrage tabagique (2)

De plus, parmi les patients fumeurs, près de 80 % de ceux-ci ont arrêté de fumer et sont totalement sevrés.



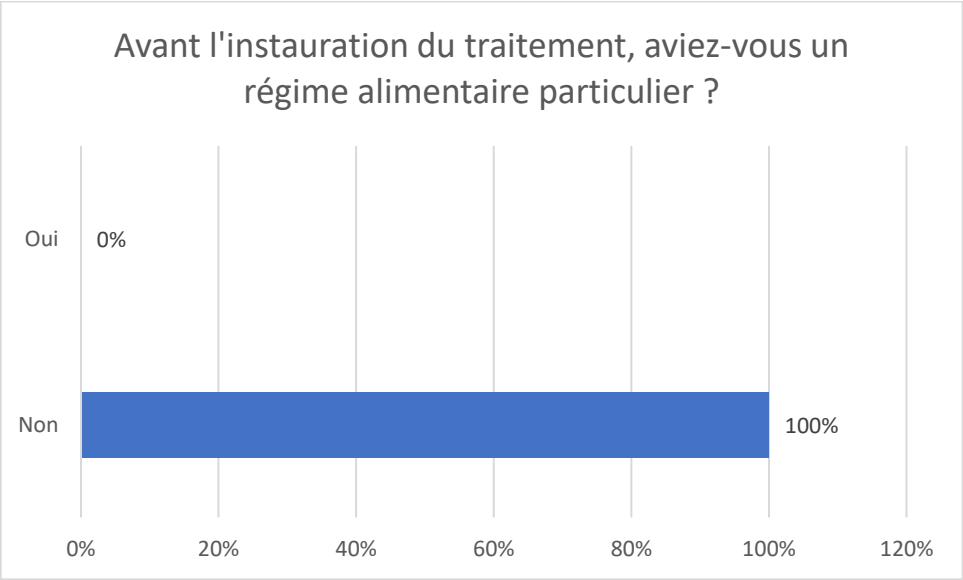
Graphique 11 : Durée du sevrage

Plus de la moitié des patients sont sevrés du tabac depuis plus de 10 ans.



Graphique 12 : Patient et anxiété

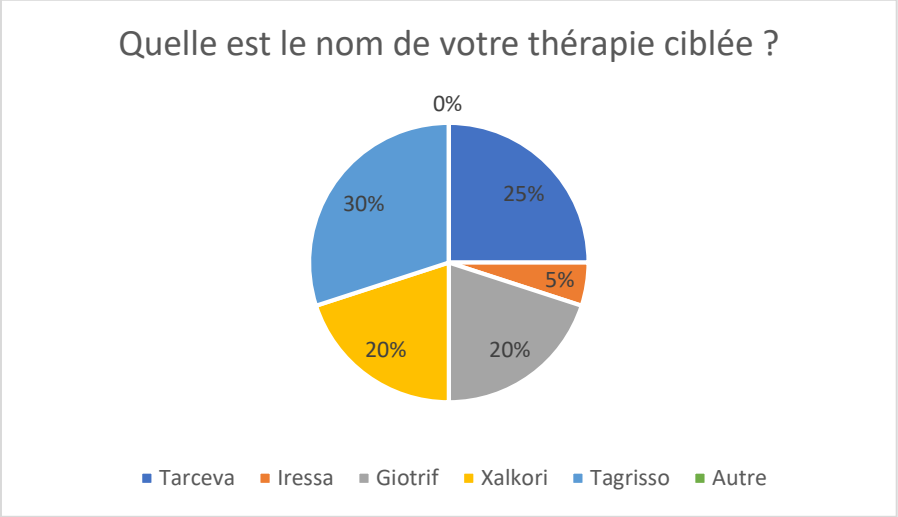
La moitié des patients se déclarent de nature anxieuse. Il est difficile avec un échantillon de 20 personnes de faire ressortir un quelconque lien entre le stress et la maladie.



Graphique 13 : Patient et alimentation

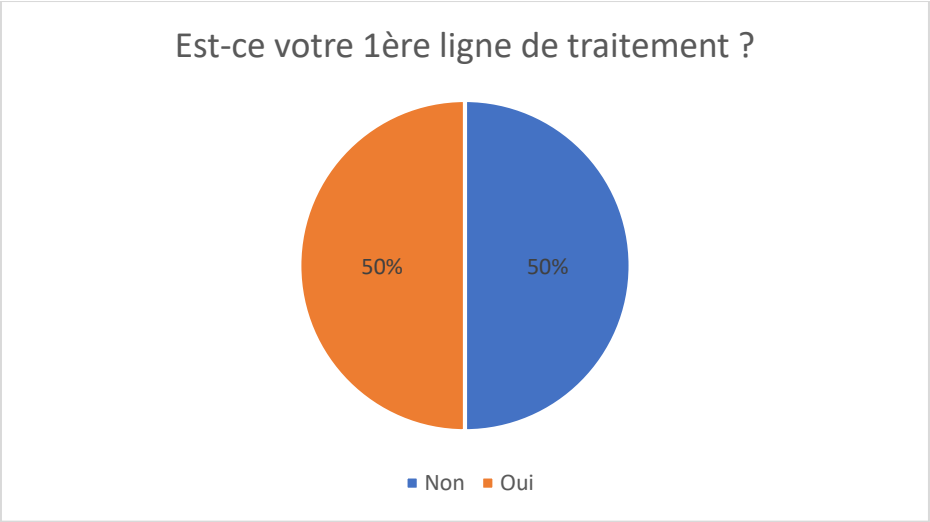
Tous les patients interrogés ne suivent pas de régime alimentaire particulier tels que le végétarisme ou l'alimentation vegan. On peut exclure tout lien de causalité entre le mode alimentaire et le CBNPC.

1.2. Patient et traitement :



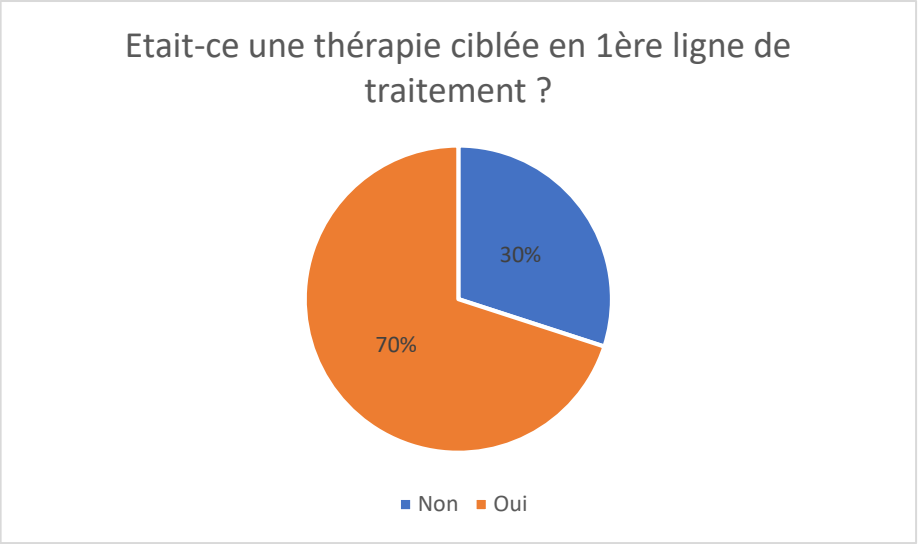
Graphique 14 : Type de thérapie ciblée utilisée

Les différentes molécules existantes sur le marché actuellement sont réparties assez équitablement. En effet, les résistances aux molécules de première génération amènent le patient à changer de thérapie ciblée au cours de son traitement.



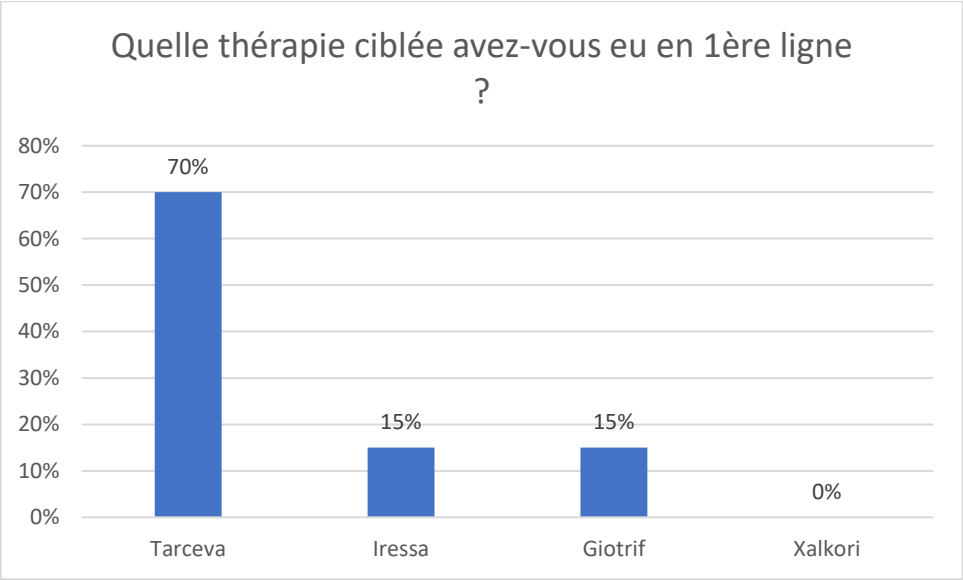
Graphique 15 : Patient et ligne de traitement

Près de la moitié des patients interrogés en sont à leur 2ème ligne de traitement.



Graphique 16 : Thérapie ciblée et première ligne de traitement (1)

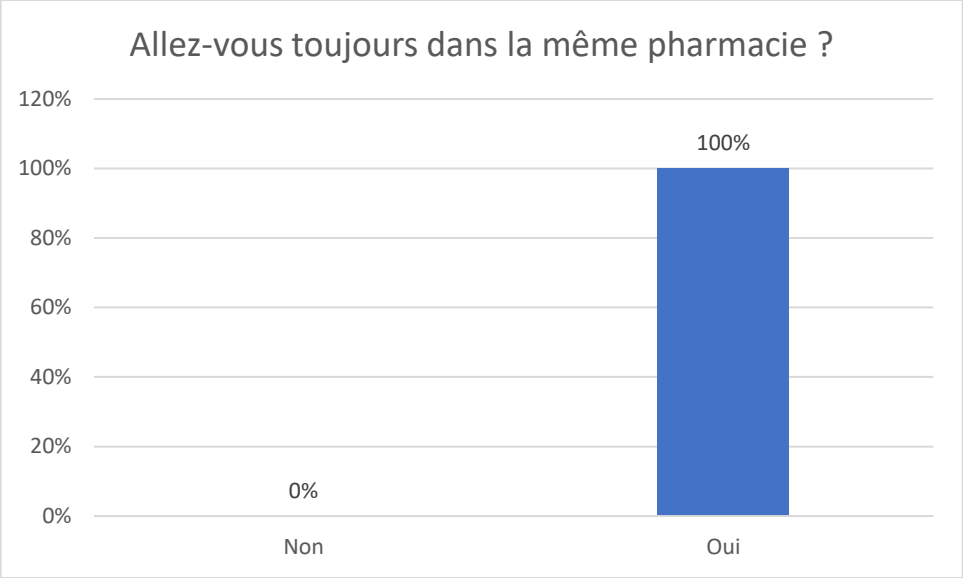
Ces changements sont le reflet des résistances existantes aux molécules, et donc, de leur inefficacité dans le temps, mais également aux soucis de tolérance de certaines. 70% des patients ont eu une thérapie ciblée en 1ère ligne, les 30% restant ont eu recours à la chimiothérapie ou la chirurgie.



Graphique 17 : Thérapie ciblée et première ligne de traitement (2)

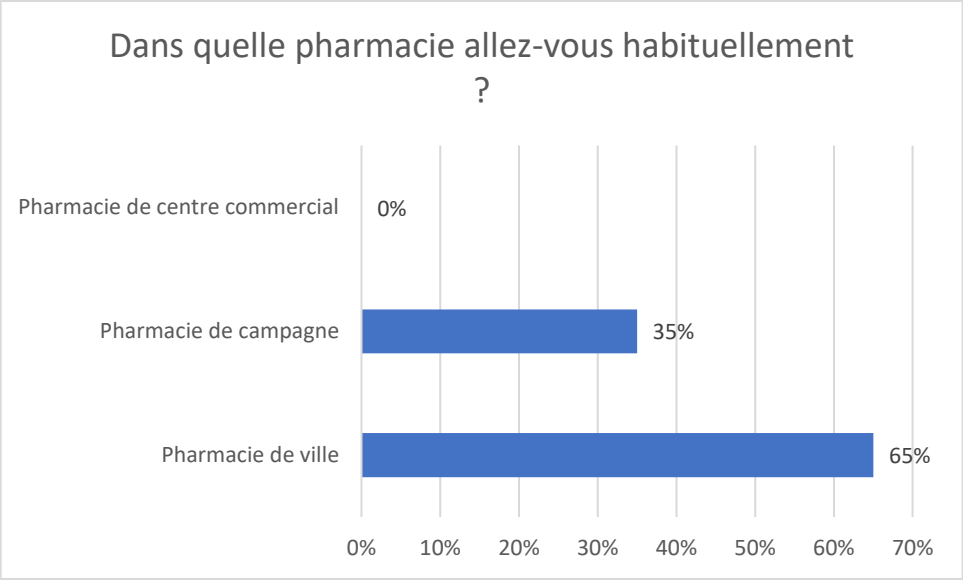
Le Tarceva est le médicament le plus prescrit, en effet c'est aussi l'une des premières thérapies ciblées et elle est indiquée dans le CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR. L'EGFR étant le récepteur le plus touché.

1.3. Relation patient-pharmacien



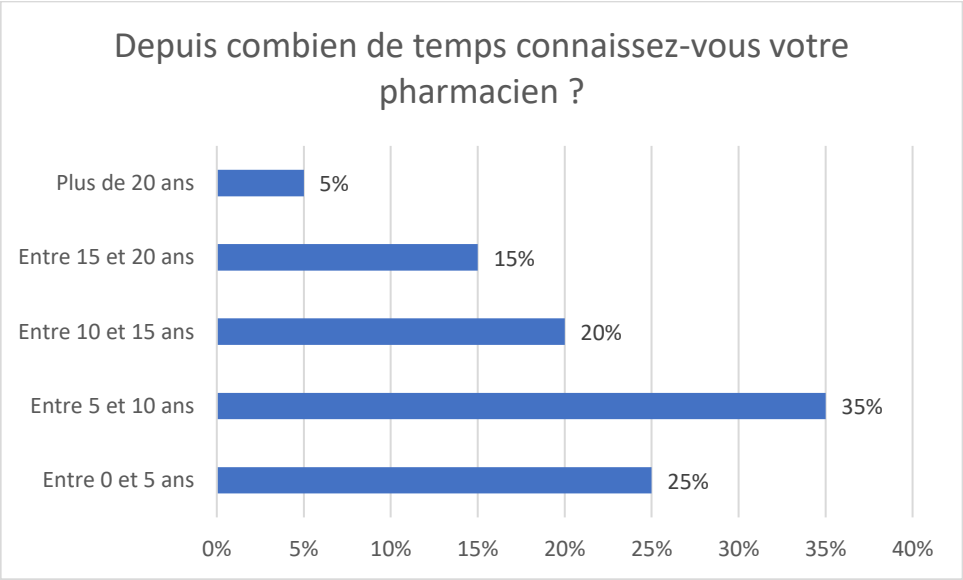
Graphique 18 : Patient et pharmacie

Les patients sont très fidèles à leur pharmacien et donc à leur pharmacie. En effet, tous les patients interrogés vont chercher leur traitement au sein de la même pharmacie. Cela s'explique aussi par le prix du médicament, et le faible nombre de patient par officine sous thérapie ciblée. Une pharmacie lambda n'aura pas forcément le traitement en stock tous les mois, alors que, si le patient est fidèle à sa pharmacie, celle-ci s'organisera afin d'avoir le traitement disponible tous les mois.



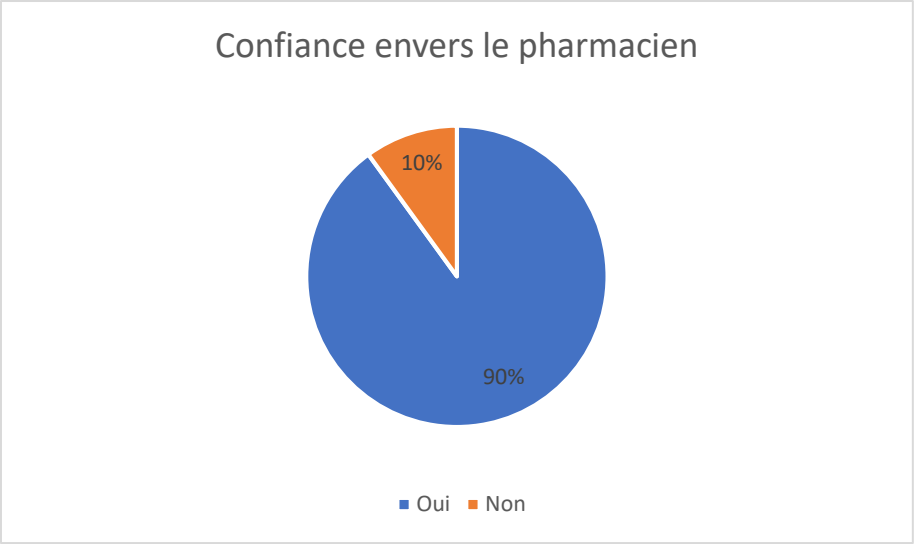
Graphique 19 : Typologie de la pharmacie

Le type de pharmacie dépend essentiellement du lieu d'habitation des patients qui est assez varié. On distingue plus de patients habitants en zone urbaine (65%) qu'en zone rurale (35%).



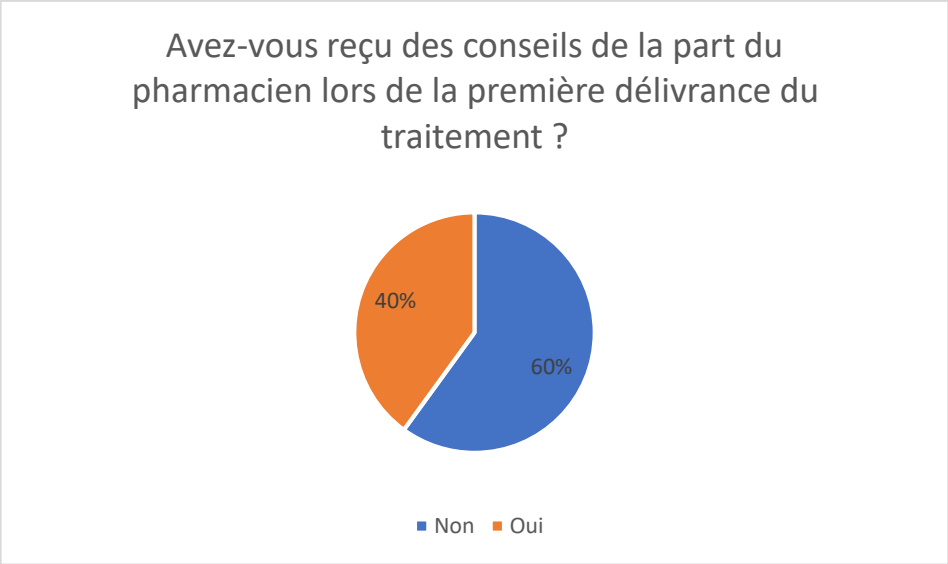
Graphique 20 : Relation patient-pharmacien

Les patients étant assez âgés (plus de 65 ans) pour la majorité, ceux-ci connaissent leur pharmacien depuis de longues années. Une relation de confiance s'est donc créée au fil des années.



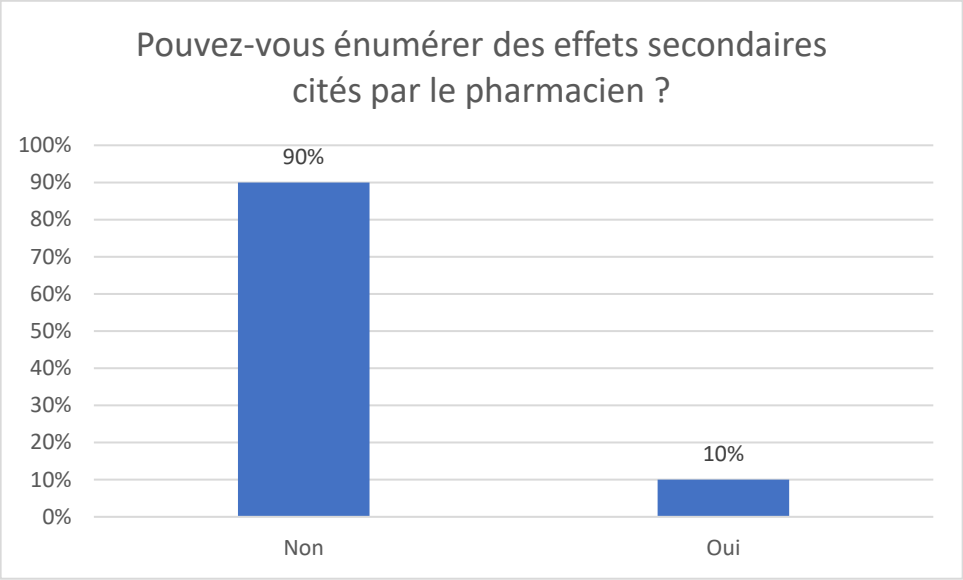
Graphique 21 : Confiance envers le pharmacien

90 % des patients font confiance à leur pharmacien d'officine contre 10 % qui déclarent ne pas leur faire confiance. Le pharmacien reste une personne ressource pour le patient, il se confie assez facilement au comptoir, dévoilant des éléments qu'il omet de transmettre au médecin, car il ne veut pas ternir son image auprès de celui-ci. L'observance du traitement est l'exemple le plus concret, en effet, le patient avouera plus facilement au pharmacien un oubli (volontaire ou non) du traitement qu'au médecin.



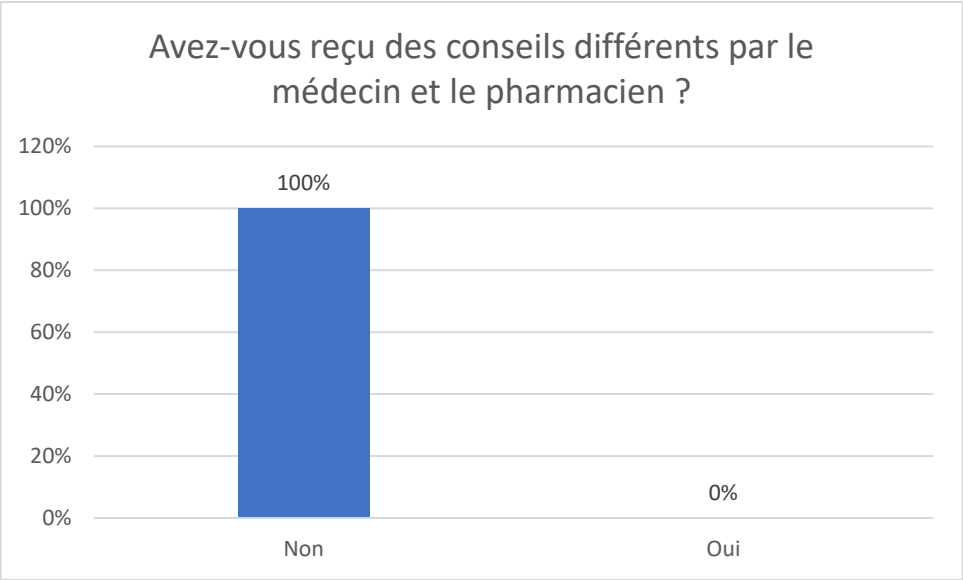
Graphique 22 : Avez-vous reçus des conseils de la part du pharmacien lors de la première délivrance du traitement ?

Plus de la moitié des patients n'ont pas reçu de conseils lors de la toute première délivrance de la thérapie ciblée. Un manque d'information et de connaissance est donc perceptible chez les pharmaciens d'officine concernant ces « nouvelles » thérapies ciblées.



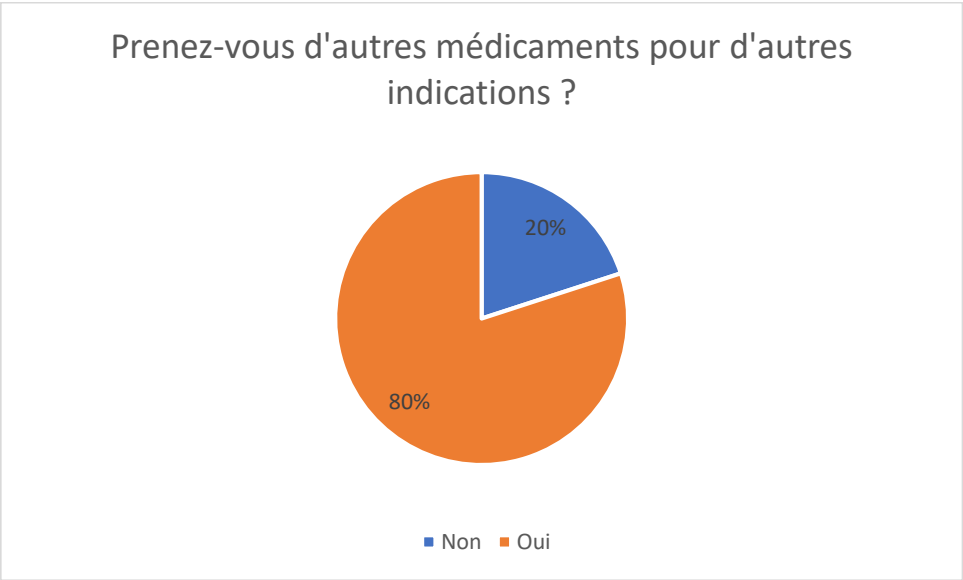
Graphique 23 : Patients et effets secondaires

Seulement 10% des patients sont capables de citer au moins un effet secondaire qui leur a été rapporté par le pharmacien.



Graphique 24 : Patients et conseils

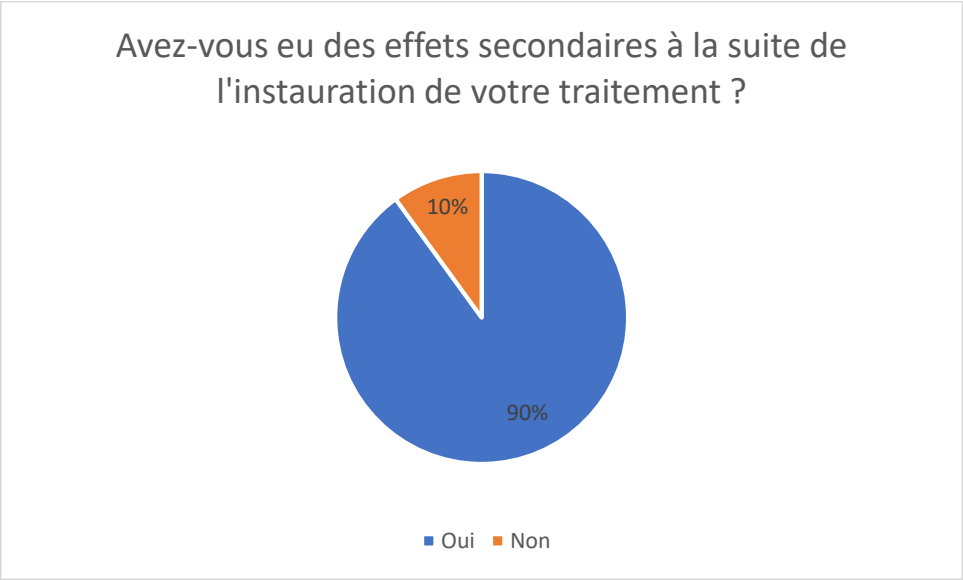
Aucun patient ne déclare avoir reçu de conseils différents de la part du médecin et du pharmacien. Néanmoins, les conseils n'étant pas donnés systématiquement par le pharmacien lors de la première délivrance, ce résultat a peu de valeur.



Graphique 25 : Patients et médicaments

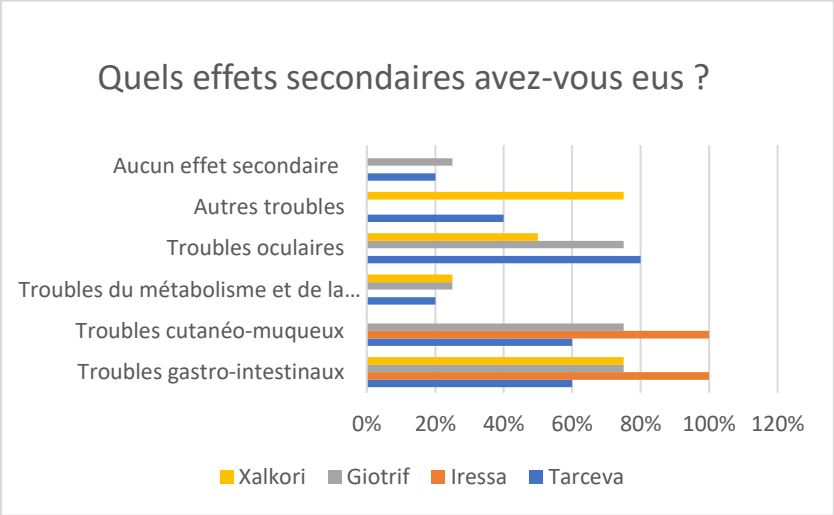
Près de 80% des patients sous thérapies ciblées orales prennent d'autres médicaments pour diverses indications (maladies cardio-vasculaires, diabète, hypertension artérielle, glaucome, insomnie, RGO, douleurs). Les patients sont le plus souvent polymédiqués depuis plusieurs années. Il est essentiel d'insister sur l'importance de l'observance du traitement, malgré la présence d'autres médicaments. Il ne faut en aucun cas négliger la prise journalière de la thérapie ciblée, pour une efficacité optimale du traitement.

1.4. Patients et effets secondaires : connaissance, vécu et prise en charge



Graphique 26 : Patients ayant eus des effets secondaires

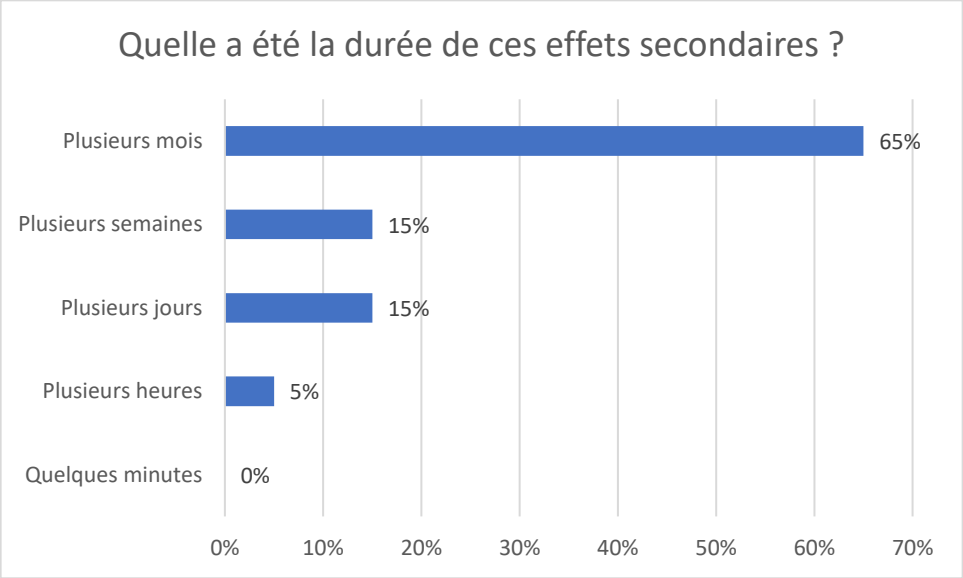
90 % des patients ont eu, ou, sont encore victimes d'effets secondaires des thérapies ciblées, contre seulement 10 % de patients ne déclarant pas d'effet indésirable.



Graphique 27 : Quels effets secondaires avez-vous eus ?

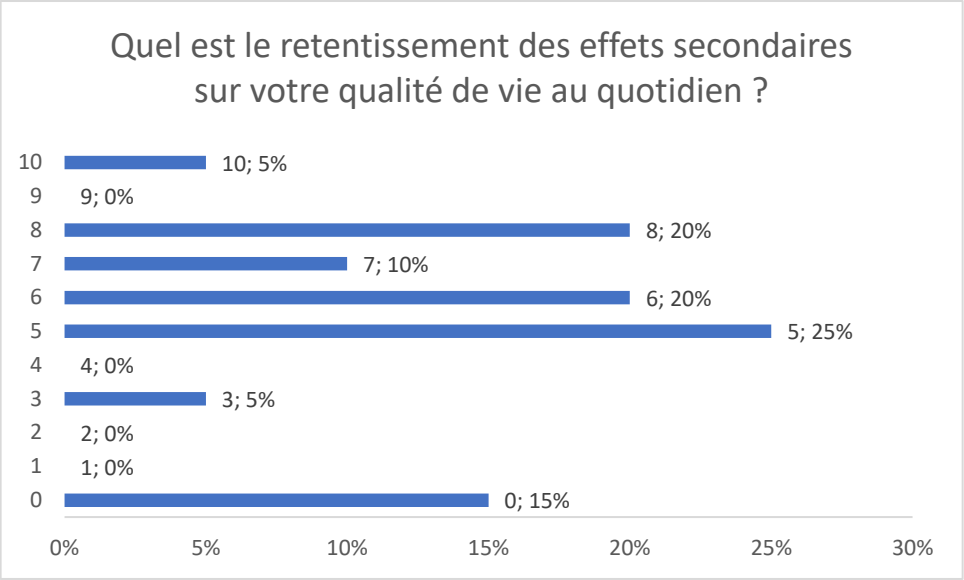
On remarque sur ce graphique que les principaux effets secondaires qui prédominent, quelle que soit la molécule utilisée, sont les effets d'ordre gastro-intestinaux et

cutanéomuqueux. En effet, les RCP des molécules confirment ce résultat pour ces thérapies ciblées, de toutes générations confondues.



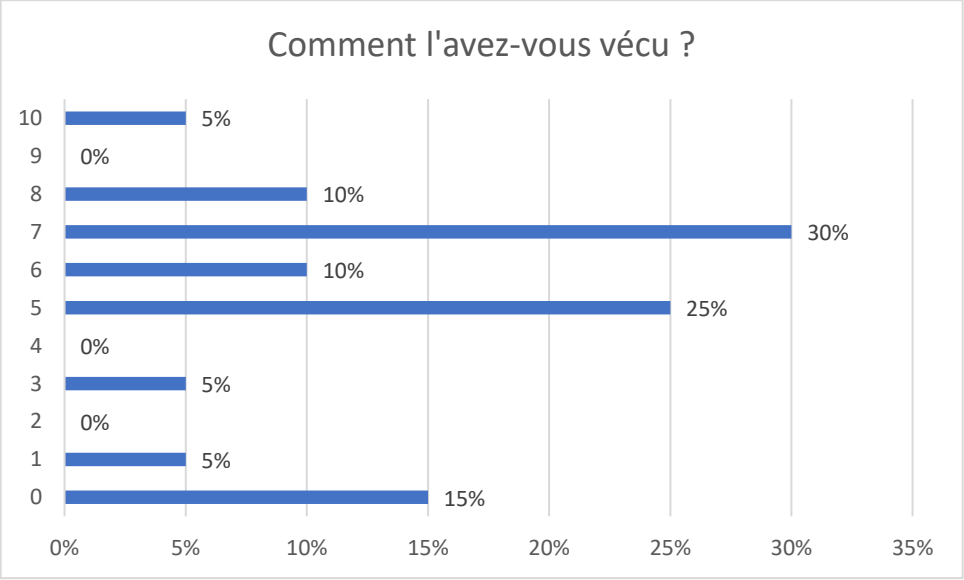
Graphique 28 : Durée des effets secondaires

65% des patients ayant eu des effets indésirables à la suite de la prise de la thérapie ciblée ont déclaré subir ces effets durant plusieurs mois, contre 30% qui n'auraient subi ces effets que pendant quelques heures, jours ou encore semaines.



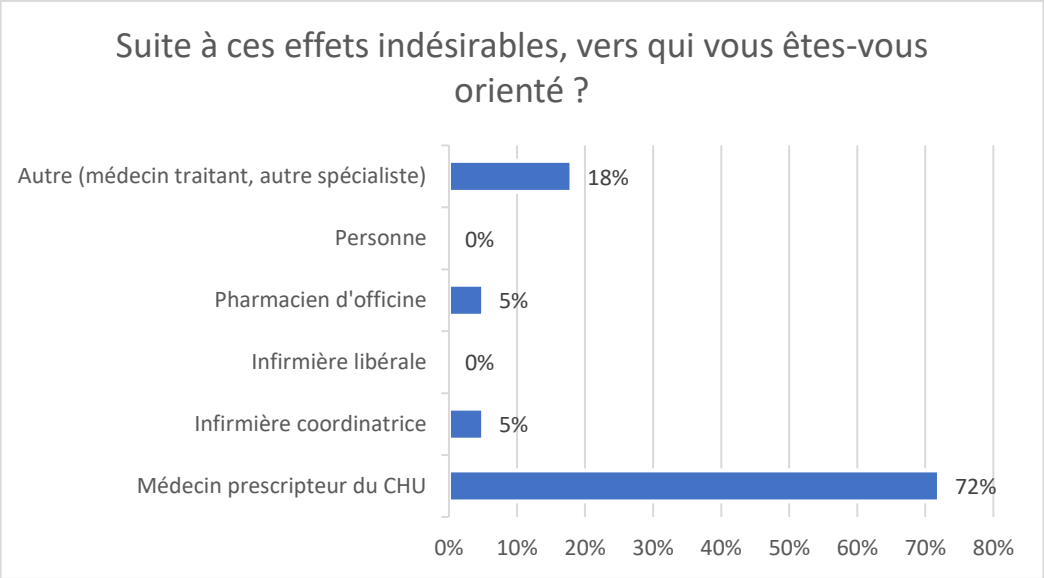
Graphique 29 : Retentissement des effets secondaires sur la qualité de vie sur une échelle de 0 à 10, 0 signifiant qu'il n'y a aucun retentissement sur la qualité de vie, et 10 étant le retentissement maximal sur la qualité de vie du patient

Près de 75 % des patients estiment que le traitement et ses effets néfastes sur le corps oscillent entre 5 et 8 sur l'échelle allant de 0 à 10. Cela montre une réelle difficulté pour le patient à vivre avec ce type de traitement au quotidien. Les patients se trouvent gênés dans les activités les plus basiques de la vie quotidienne.



Graphique 30 : Vécu du patient sur une échelle de 0 à 10, 0 étant une bonne tolérance au traitement et un bon vécu, contre 10, une mauvaise tolérance au traitement et un mauvais vécu de la maladie

75 % des patients ont du mal à vivre avec la maladie. L'annonce d'un CBNPC chez des patients quasiment tous non-fumeurs est en effet difficile à accepter.

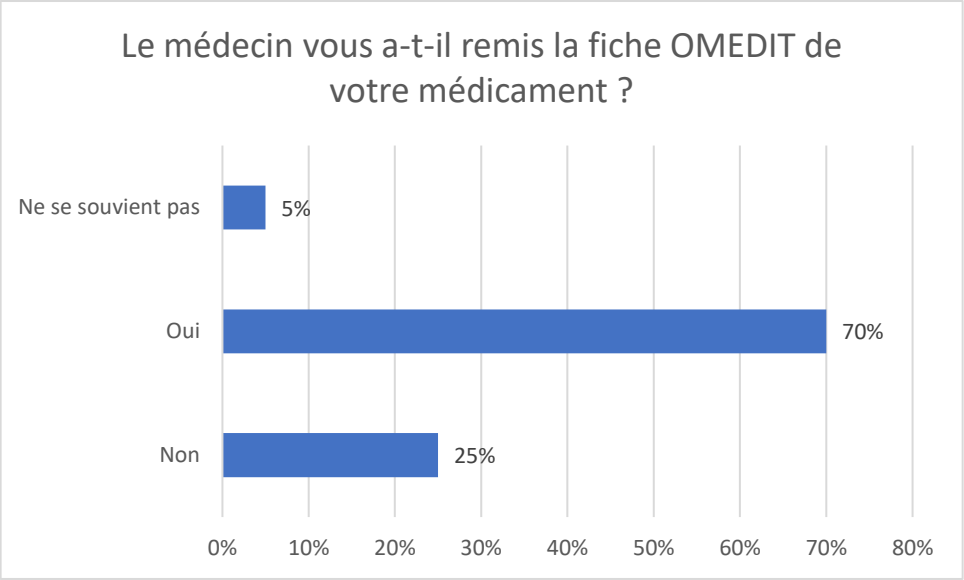


Graphique 31 : Premier recours des patients en cas d'effets secondaires

72 % des patients ayant subi un ou plusieurs effets indésirables de leur traitement s'orientera naturellement vers son médecin prescripteur du CHU.

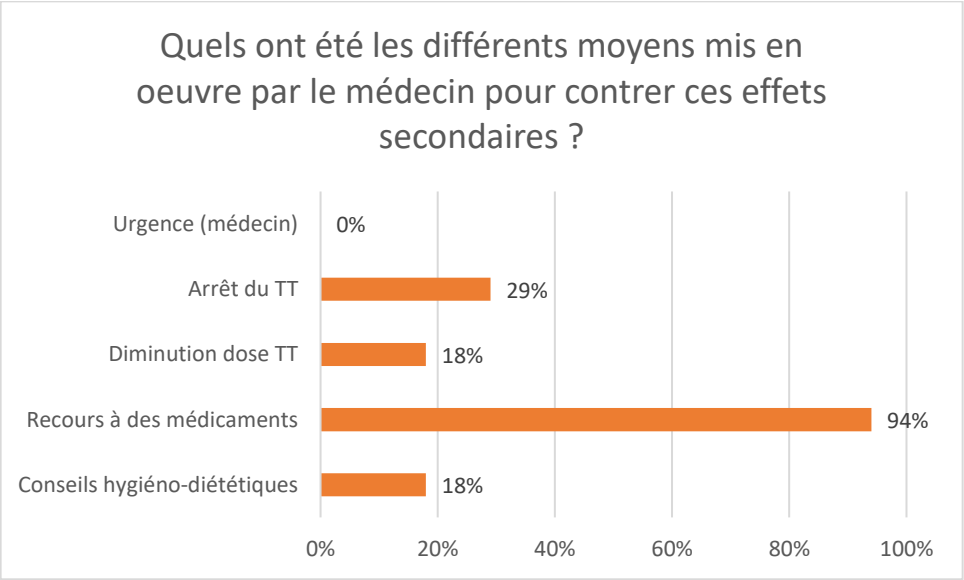
Par ailleurs, 18 % des patients s'orientent quant à eux vers un autre spécialiste en fonction du type d'effet indésirable mis en cause (dermatologue, cardiologue, gastro-entérologue, ophtalmologiste…).

Seul 10 % des patients font appel aux infirmières ou aux pharmaciens d'officine. Cela montre bien la relation de confiance existante envers le médecin prescripteur, mais également un défaut d'information des patients sur les rôles des infirmières coordinatrices ainsi que des pharmaciens d'officine, qui sont également là pour accompagner le patient et prendre le relai du médecin.



Graphique 32 : Remise de la fiche OMEDIT par le médecin

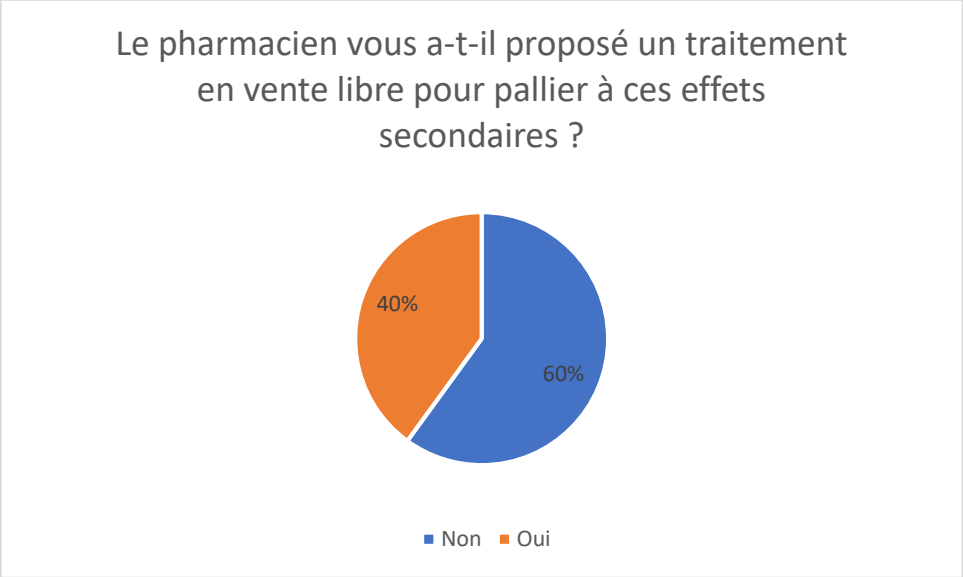
Dans 70 % des cas, les médecins remettent une fiche OMEDIT au patient, qui synthétise les principaux effets indésirables de leur traitement, ainsi que la conduite à tenir en cas d'apparition éventuelle de l'un deux.



Graphique 33 : Moyens mis en œuvre par les médecins pour lutter contre les effets indésirables

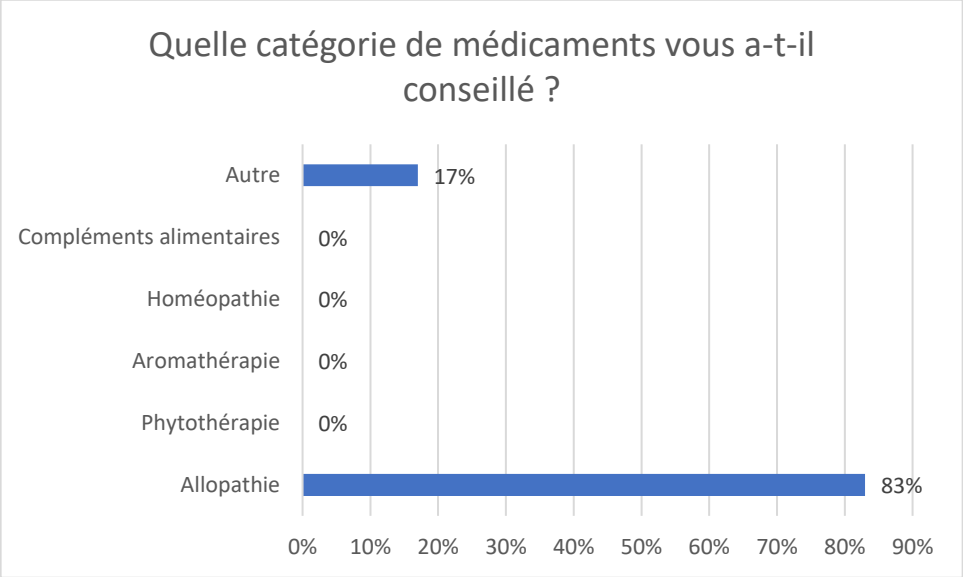
Dans 94 % des cas le recours à des médicaments est inévitable, malgré une prise en charge pluridisciplinaire, les mesures hygiéno-diététiques ne suffisant pas. Dans 18 %

des cas, une diminution de la dose du traitement est proposée, et, dans 29 % des cas un arrêt provisoire voire définitif du traitement est nécessaire.



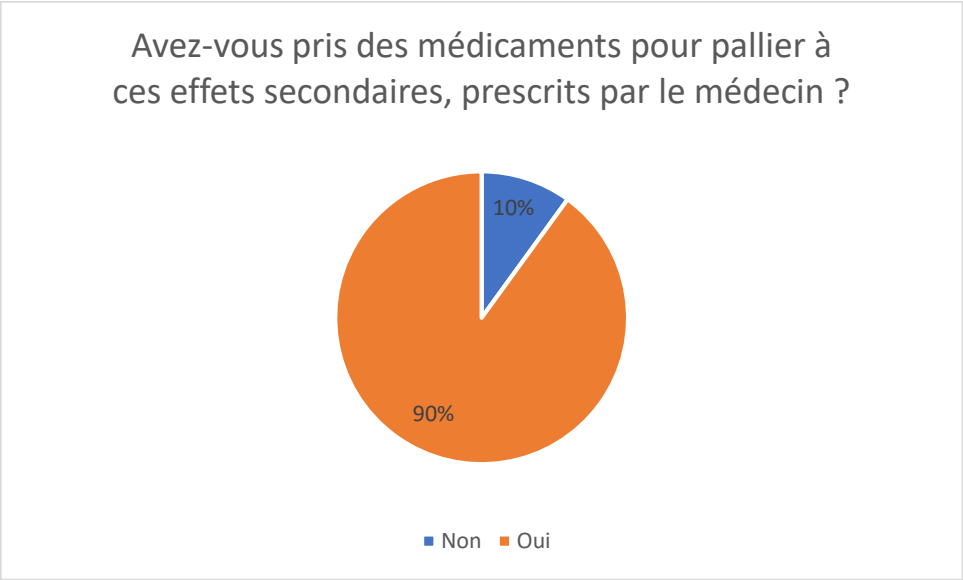
Graphique 34 : Conseil d'un médicament en vente libre par le pharmacien

Dans 40% des cas, les patients ayant un effet secondaire repartent avec un produit conseil de la pharmacie. Plus de la moitié des pharmaciens préfèrent renvoyer le patient vers le prescripteur et ne prennent aucune initiative pour améliorer le confort du patient. C'est sur ce point que le pharmacien se doit d'améliorer ses connaissances, afin d'établir une prise en charge optimale du patient en cas de besoin et d'interrogations de celui-ci.



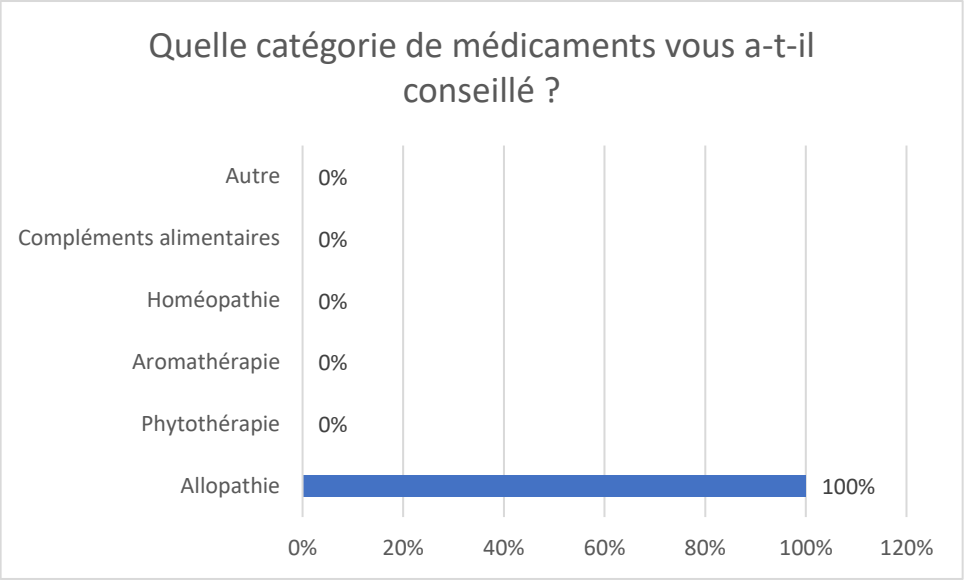
Graphique 35 : Catégorie de médicaments conseillés par le pharmacien

Dans la grande majorité des cas, le pharmacien se tourne vers un conseil allopathique pour répondre au besoin des patients sous thérapie ciblée orale. Une petite minorité orientera le patient vers d'autres conseils tels que des produits dermo-cosmétiques, dans le cadre d'effets d'ordre cutanée. Dans cette étude, aucun pharmacien n'aura conseillé de « médecines douces » telles que l'homéopathie, l'aromathérapie ou encore la phytothérapie.



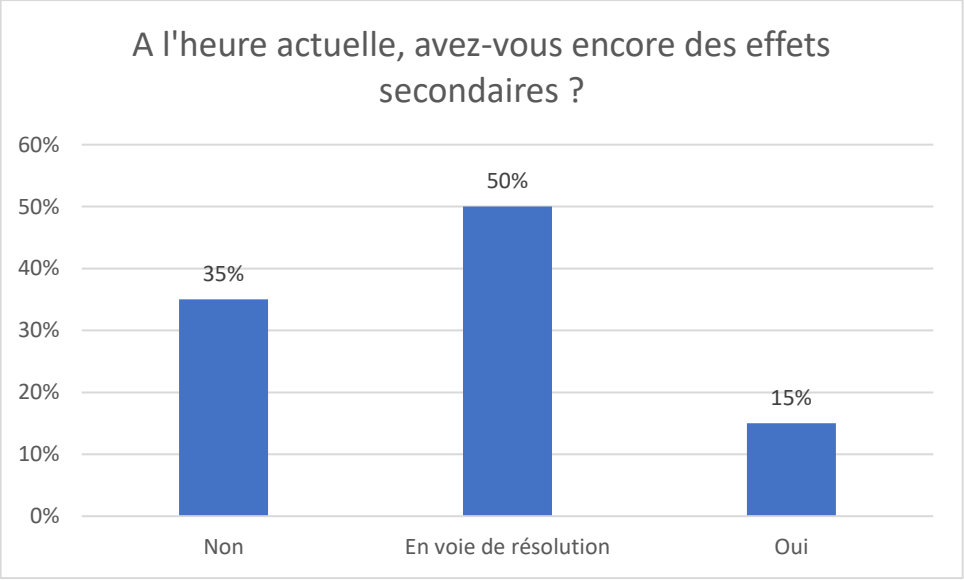
Graphique 36 : Médicaments conseillés par le médecin

90% des patients ayant subi les effets néfastes des thérapies ciblées se voient prescrire des médicaments dans le but de soulager le patient.



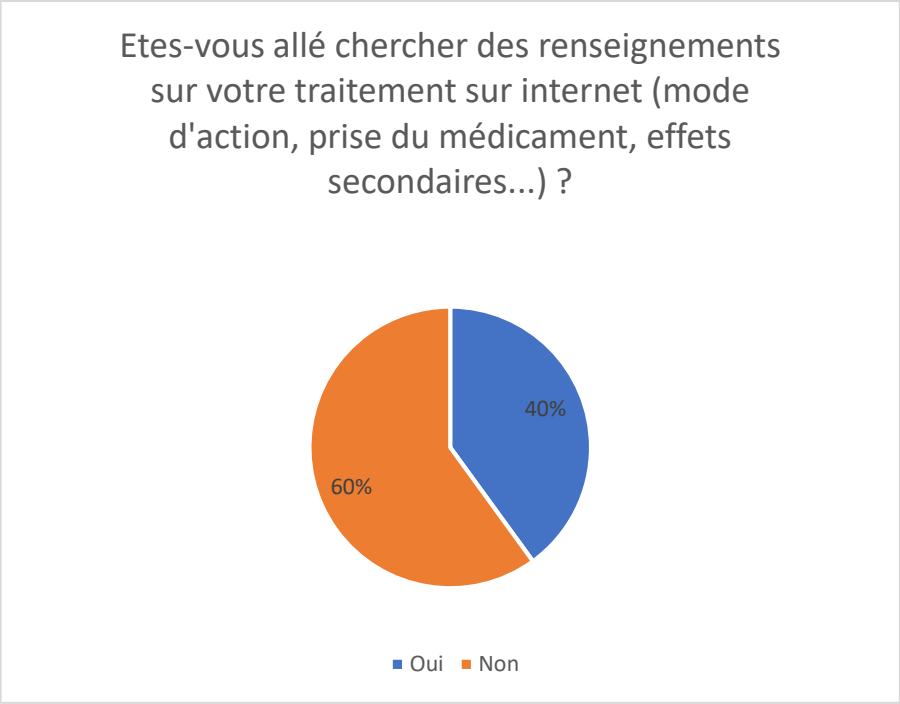
Graphique 37 : Catégorie de médicaments conseillés par le médecin

Tous les médecins ayant prescrit des médicaments de « confort » aux patients ont choisi l'allopathie.



Graphique 38 : Présence d'effets secondaires

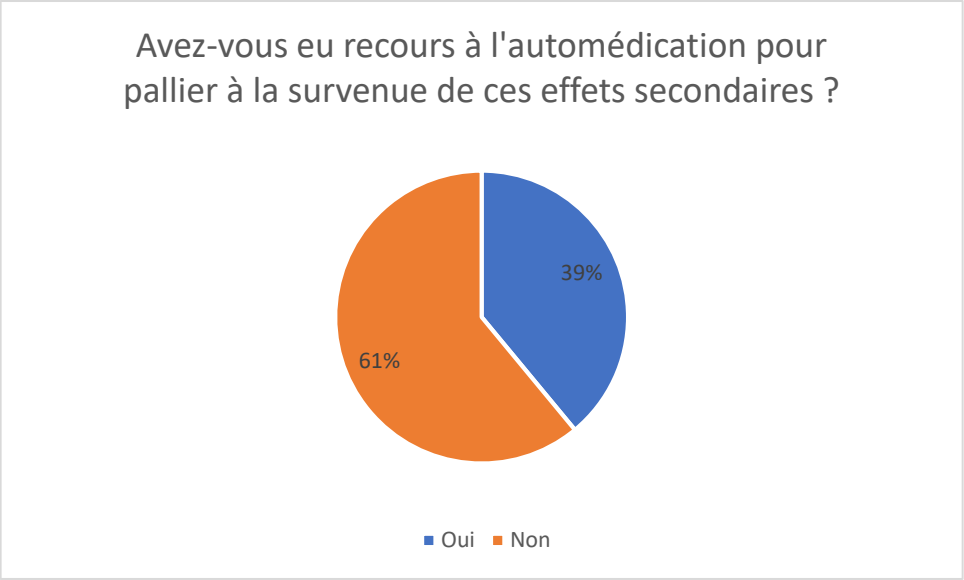
Malgré le recours à l'allopathie, la prise en charge des effets secondaires reste difficile à soulager. Plus de la moitié des patients subissent encore les effets néfastes des thérapies ciblées. 50% d'entre eux estiment que ces effets indésirables ont tendance à disparaitre grâce à l'allopathie prescrit par les médecins.



Graphique 39 : Recherche d'informations sur internet

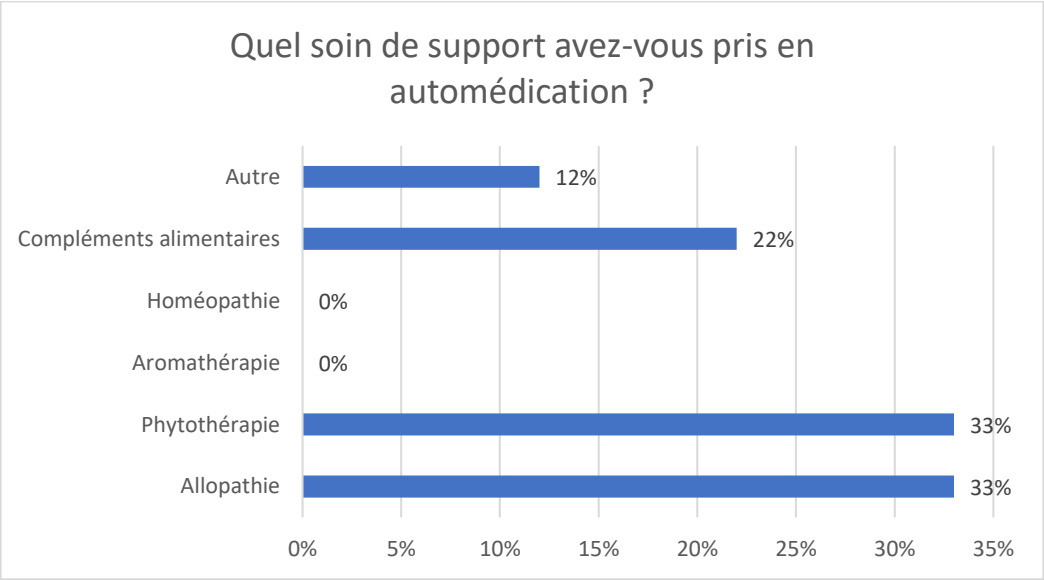
60 % des patients interrogés n'ont pas cherché des renseignements sur internet, que ce soit sur la maladie, le traitement ou encore les effets secondaires potentiels. En effet, la majorité des patients interrogés ont entre 50 et 85 ans, et par conséquent sont peu enclins à faire des recherches sur internet.

40 % des patients ont eu recours à internet pour avoir un supplément d'information sur leur pathologie. Ce pourcentage est le reflet d'une société ou l'information émise par le personnel soignant est parfois mise en doute et donc, revérifiée par les patients. Est-ce un manque de confiance de la part des patients ? Je ne pense pas. C'est surtout une envie irrépressible de comprendre sa pathologie.



Graphique 40 : Patients et automédication

39 % des patients ont eu recours à l'automédication, sans l'avis d'un professionnel de santé. Le corps médical se doit de rappeler les mesures à prendre en cas d'évènements indésirables et d'éviter une automédication qui pourrait être néfaste pour les patients.



Graphique 41 : Soins de support et automédication

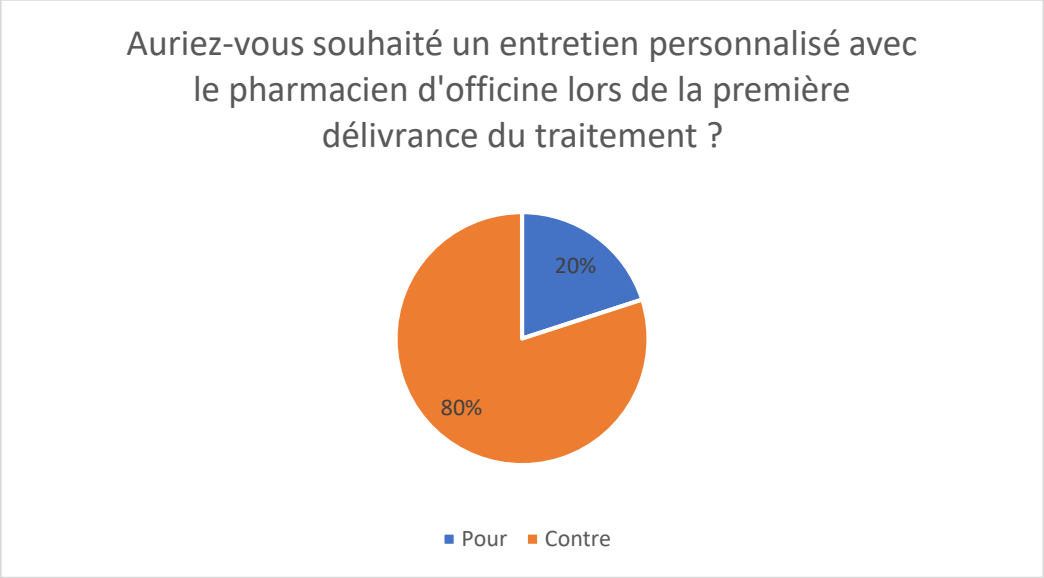
Parmi les 39 % des patients ayant recours à l'automédication, 2/3 de ceux-ci privilégie l'allopathie ou la phytothérapie, tandis qu'un tiers des patients a eu recours à des

compléments alimentaires. Aucun des patients interrogés ne s'est orienté vers l'homéopathie ou l'aromathérapie.

Etant donné le faible échantillonnage de patients, il est difficile de faire une généralité de ces résultats.

Néanmoins, le recours à l'automédication est bel et bien d'actualité. Il est donc essentiel de mettre en garde les patients contre une utilisation abusive et nocive de certaines substances sans avis médical. L'utilisation de plantes dites naturelles par les patients n'est pas sans risque. A mauvais escient, la phytothérapie peut aggraver des symptômes déjà présents ou voire diminuer les effets de la thérapie ciblée.

1.5. Les souhaits du patient



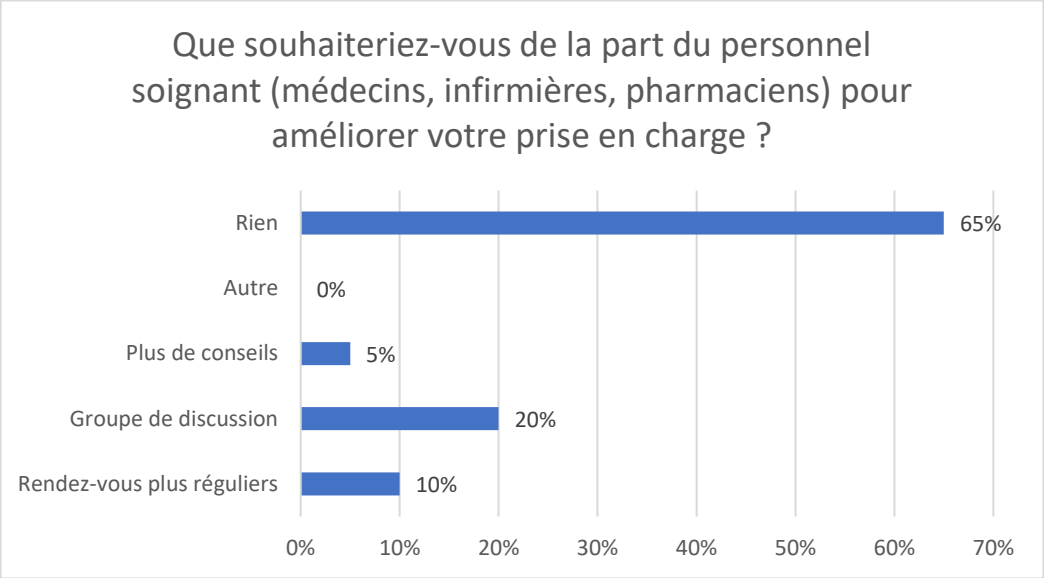
Graphique 42 : Mise en place d'un entretien pharmaceutique avec le pharmacien d'officine

Malgré une grande confiance envers les pharmaciens d'officine, seulement 20 % des patients souhaiteraient la mise en place d'un entretien pharmaceutique dans le cadre de leur pathologie.

Après avoir discuté avec ceux-ci, ce faible taux s'explique par un manque de confidentialité au comptoir et un a priori sur les connaissances du pharmacien sur le sujet.

Avec la mise en place des nouvelles missions du pharmaciens d'officine, notamment par les bilans de médication, la vaccination antigrippale à l'officine et les nouveaux entretiens pharmaceutiques pour les patients sous chimiothérapie orale, de nouveaux espaces pourront répondre au besoin de confidentialité des patients.

De plus, les pharmaciens se doivent de se former régulièrement et tout particulièrement sur les nouveaux traitements, notamment les nombreux anticancéreux par voie orale disponibles à l'officine pour être à même d'accompagner, et, conseiller au mieux leurs patients.



Graphique 43 : Souhait du patient pour l'amélioration de sa prise en charge

65 % des patients estiment que leur prise en charge globale ne nécessite pas d'amélioration. Cela montre une grande qualité de service et d'efficacité de la part du personnel soignant du CHU du Rouen (médecins, infirmiers, aide-soignants…).

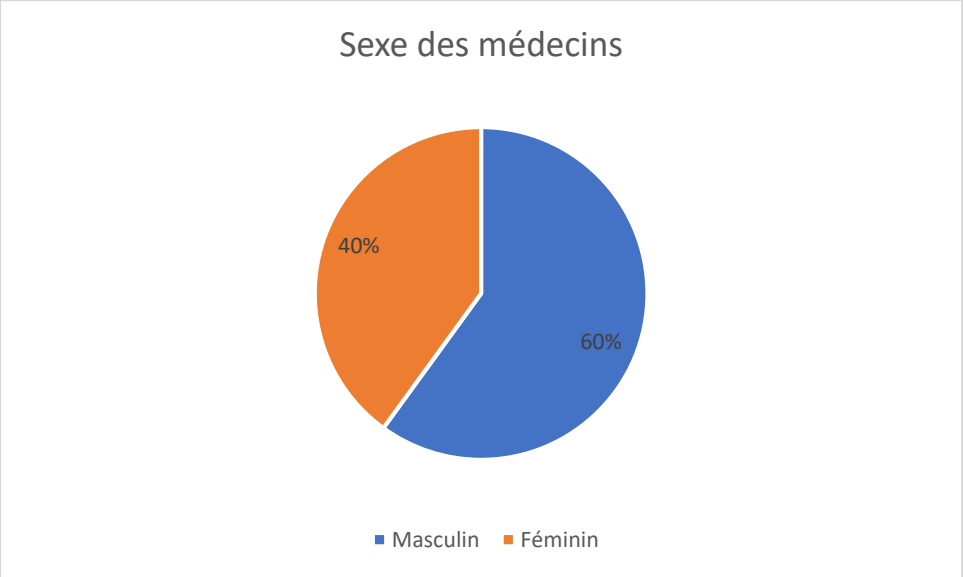
20 % des patients interrogés aimeraient la mise en place d'un groupe de discussion avec d'autres patients pour partager leur expérience face à la maladie.

10 % des patients souhaiteraient avoir des rendez-vous médicaux plus réguliers avec le médecin prescripteur.

Enfin, 5 % des patients attendent plus de conseils vis-à-vis de la prise en charge de la maladie au quotidien.

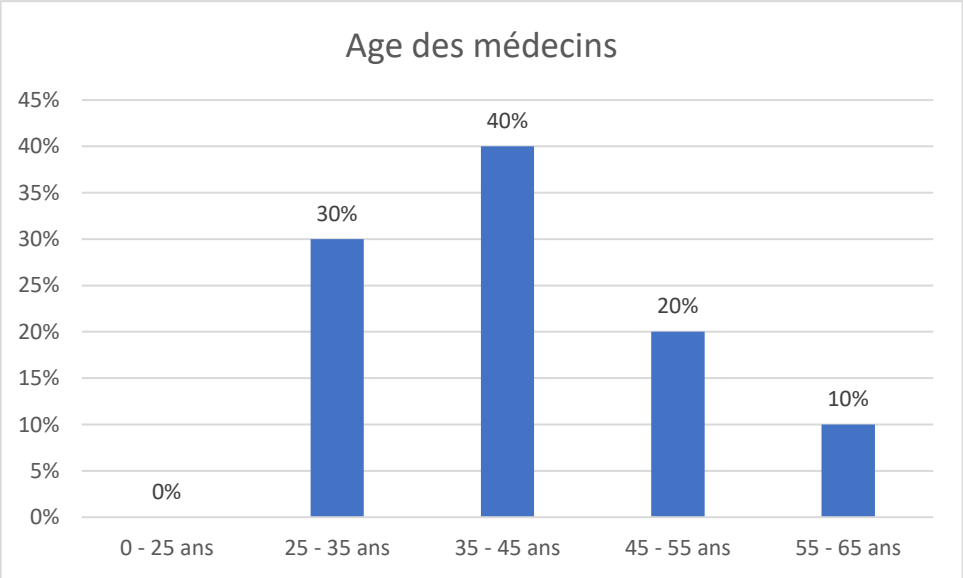
2. Le médecin prescripteur

Les médecins prescripteurs d'ITK au sein de la clinique pneumologique du CHU de Rouen et participant à l'enquête sont au nombre de 10.



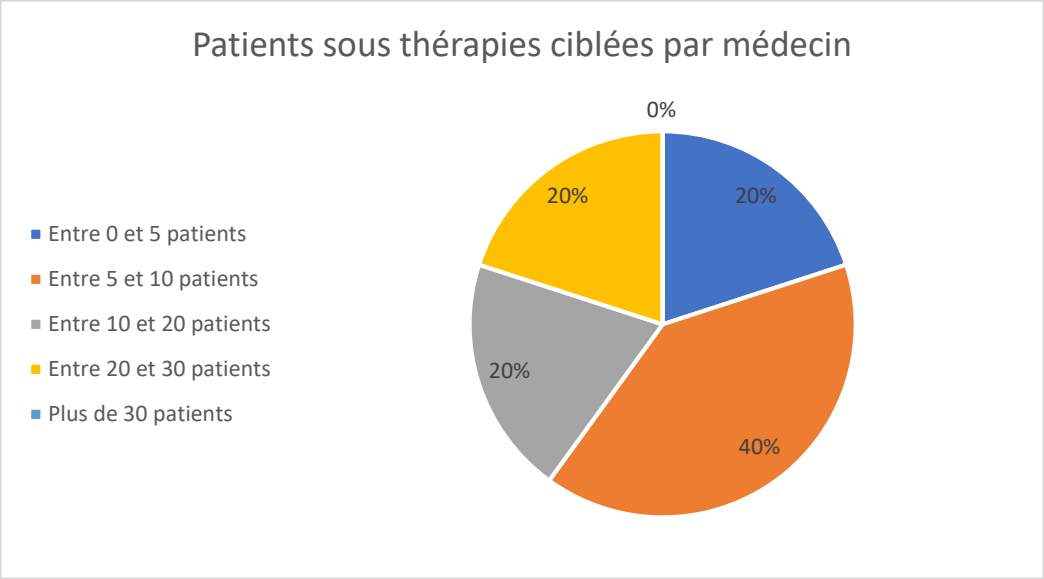
Graphique 44 : Sexe des médecins

Sur les 10 médecins interrogés, on compte 60% d'hommes contre 40% de femmes.



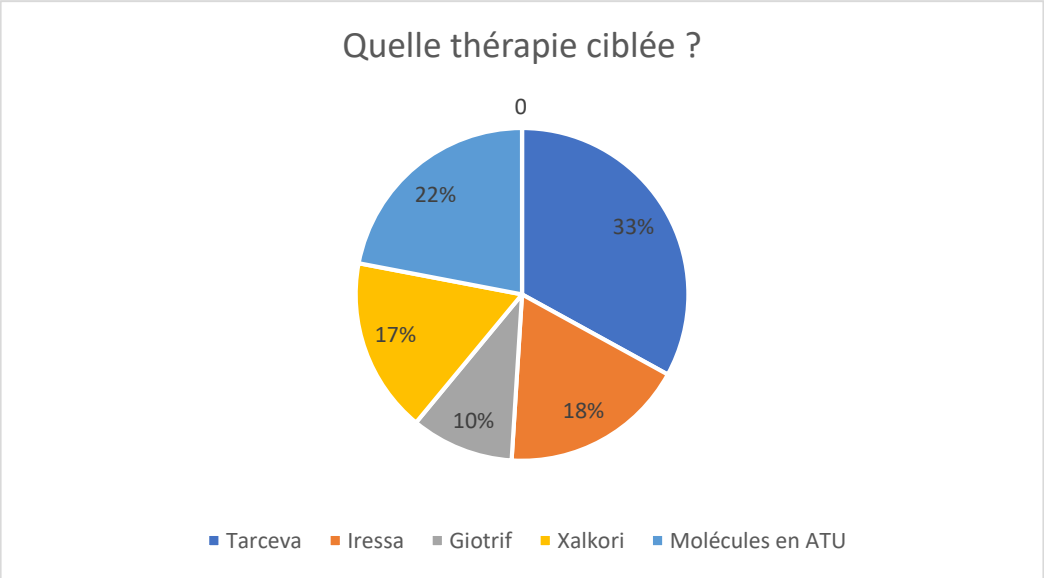
Graphique 45 : Age des médecins

Les médecins interrogés ont principalement moins de 55 ans.



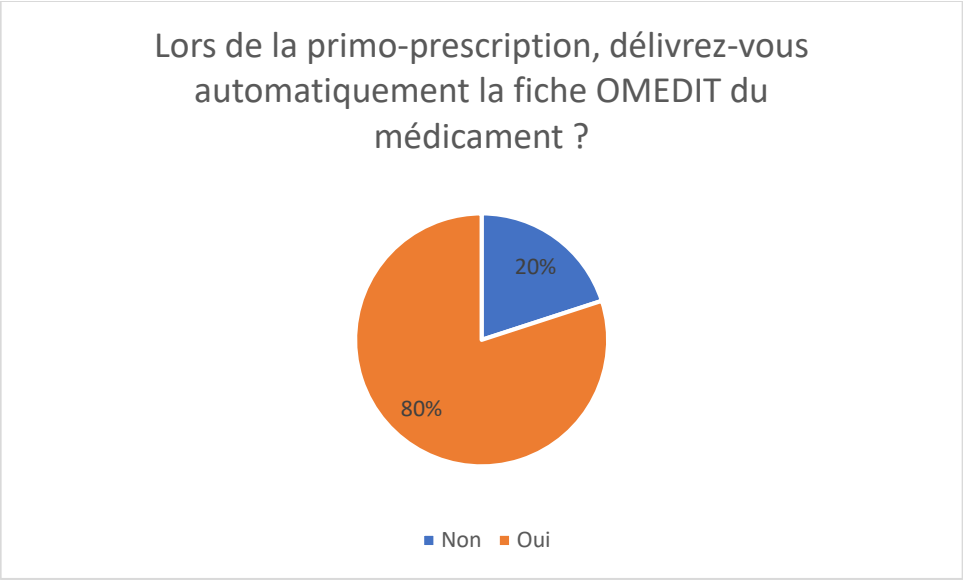
Graphique 46 : Nombre de patients sous ITK par médecin

Le nombre de patients sous thérapies ciblées par médecin varie du simple au double. En effet, les médecins suivent des patients sous ITK disponibles en ville, mais, également des ITK en essai thérapeutique, uniquement disponible à la pharmacie hospitalière dans le cadre d'une rétrocession.



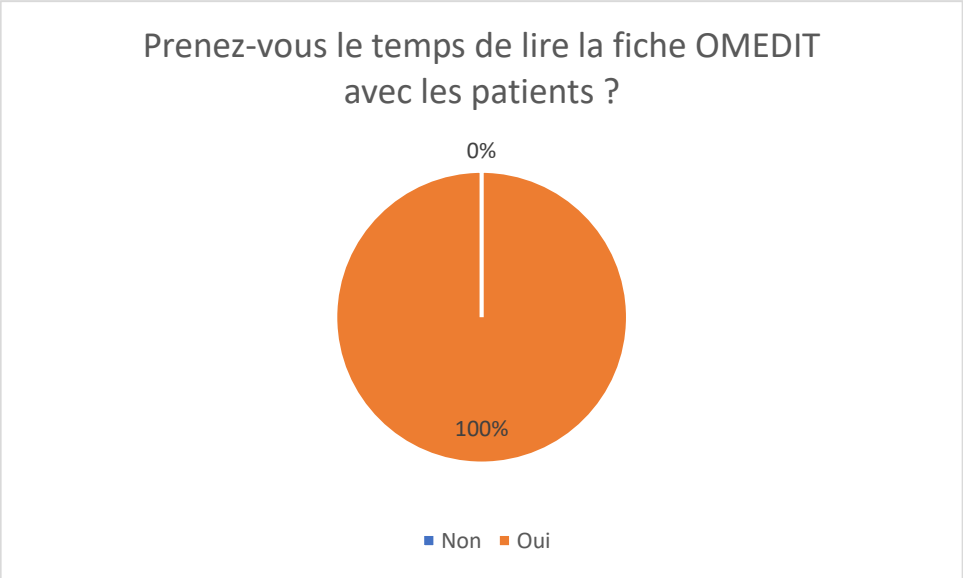
Graphique 47 : Quelle thérapie ciblée ?

Les molécules de première génération sont les plus prescrites, suivies de près par les molécules de seconde et troisième génération, ainsi que les molécules en ATU comme le Tagrisso.



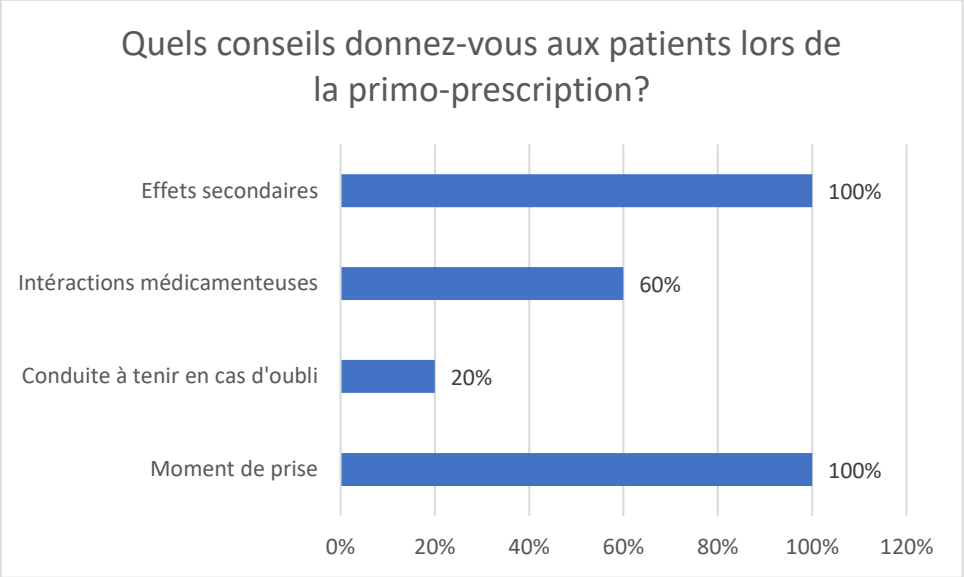
Graphique 48 : Délivrance de la fiche OMEDIT au patient

Ce résultat concorde avec les données obtenues des patients. En effet 70% des patients disent avoir reçu cette fiche et 5% ne s'en souviennent plus.



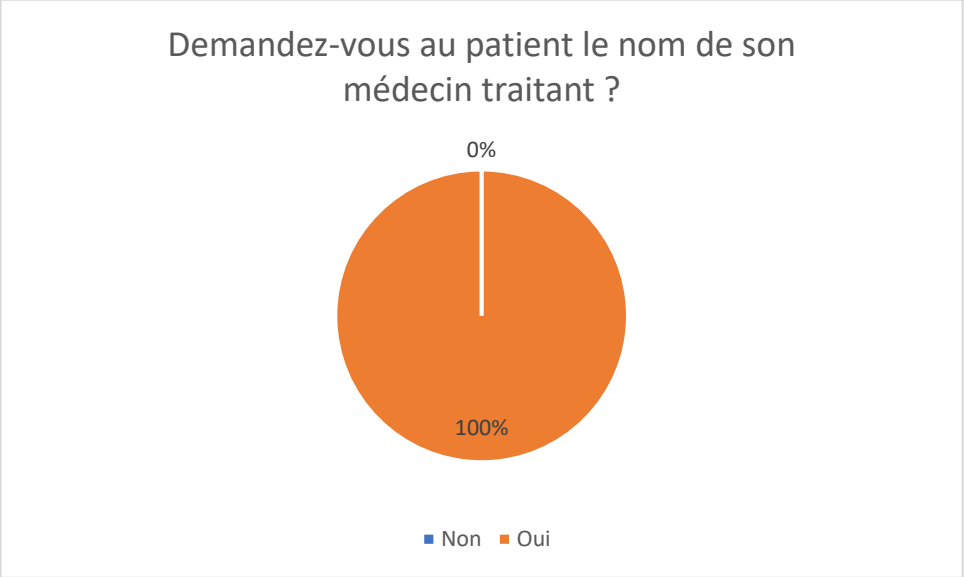
Graphique 49 : Lecture de la fiche OMEDIT avec le patient

Parmi les médecins délivrant la fiche OMEDIT à leurs patients, tous sans exception prennent le temps de lire au moins en partie la fiche et d'expliciter son intérêt.



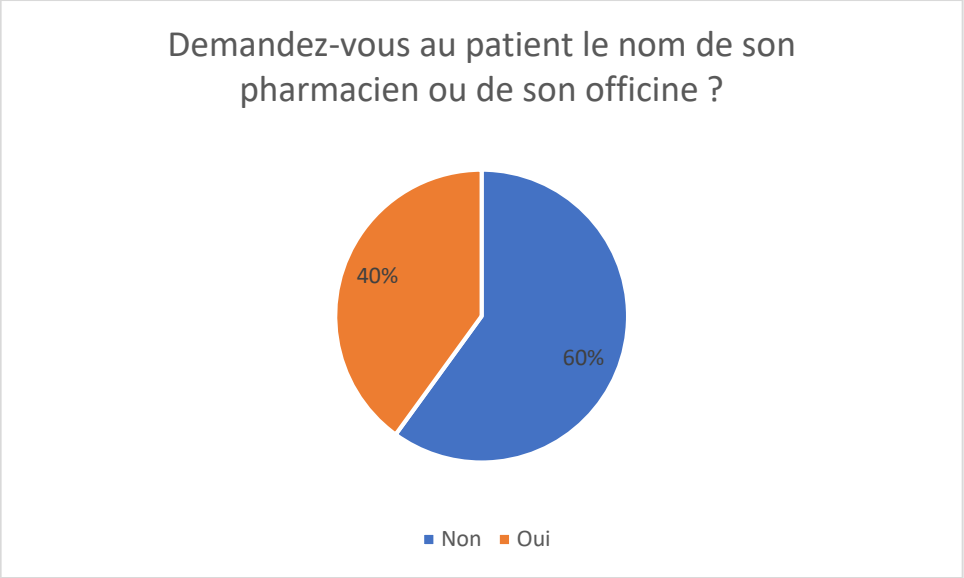
Graphique 50 : Conseils donnés lors de la primo-prescription

Tous les médecins indiquent aux patients le moment de prise et les principaux effets secondaires qui peuvent survenir dans les jours, semaines ou mois suivant l'initiation du traitement. 60% des médecins abordent les éventuelles intéractions médicamenteuses avec d'autres traitements. Seulement 20% d'entre eux indiquent la conduite à tenir en cas d'oubli de la thérapie ciblée. Néanmoins, le comportement à adopter est notifié sur la fiche OMEDIT donnée lors de la consultation.



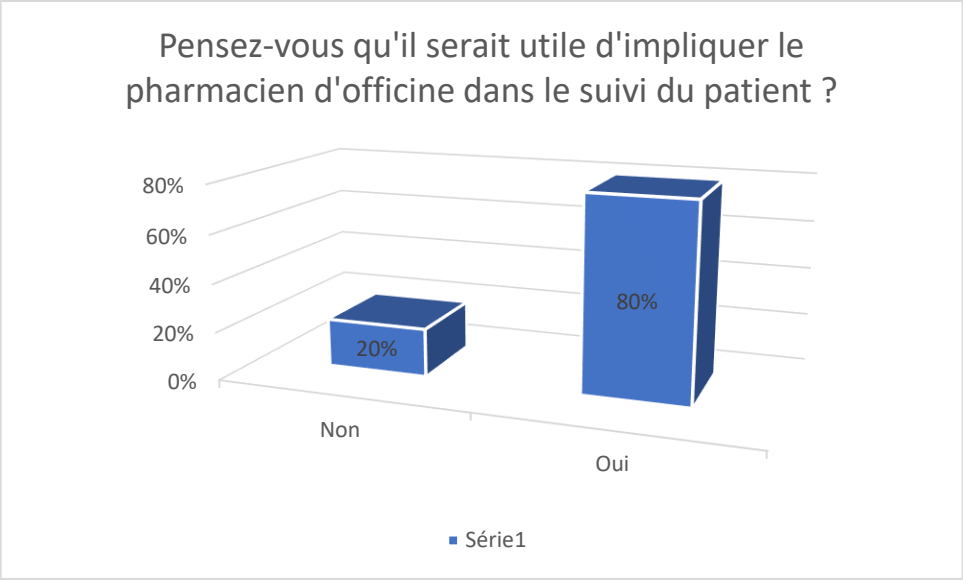
Graphique 51 : Renseignement sur le médecin traitant du patient

Tous les médecins pneumologues du CHU de Rouen prennent le temps de renseigner le nom du médecin traitant, et cela pour pouvoir transmettre les compte-rendu de leur patient à leur confrère exerçant en libéral.



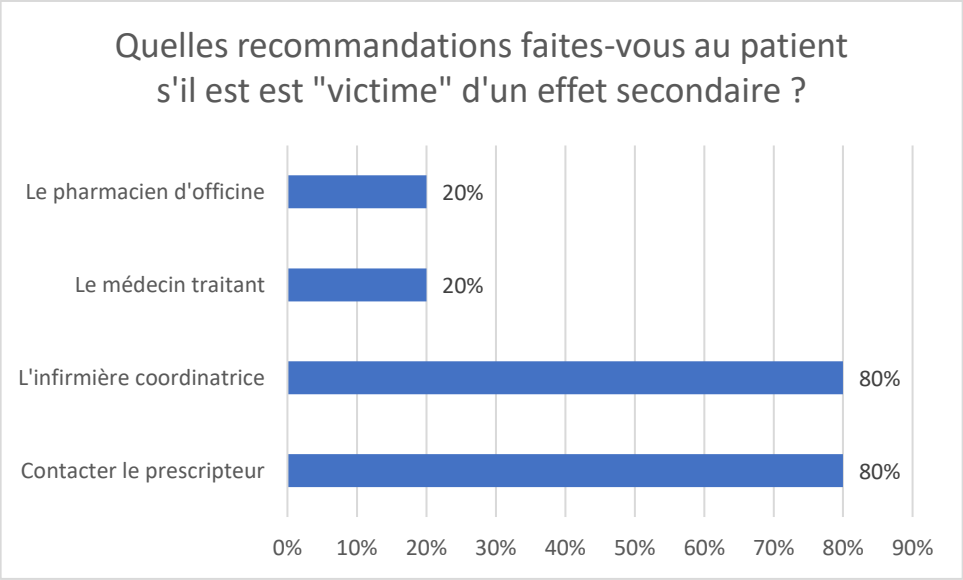
Graphique 52 : Renseignement sur le pharmacien d'officine du patient

Moins de la moitié des médecins se renseignent sur la pharmacie de leur patient. Une meilleure coordination et lien ville-hôpital permettrait d'améliorer la prise en charge du patient, de la prescription à la délivrance du traitement, ainsi qu'au suivi du patient tout au long de sa maladie. Cependant, le nom de la pharmacie d'officine est demandé dans le classeur de liaison du patient.



Graphique 53 : Volonté de plus impliquer le pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient

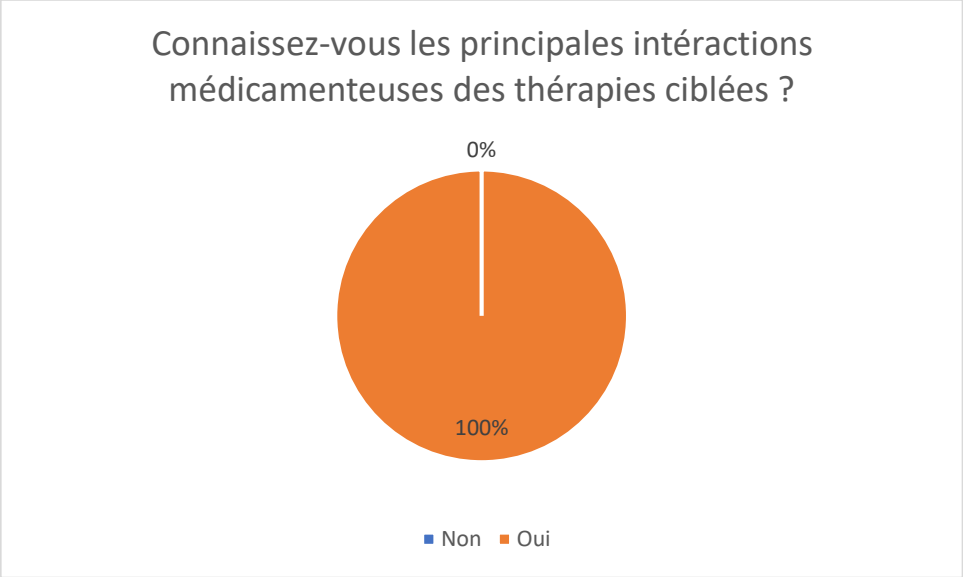
80% des médecins sont pour une plus grande implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement du patient sous ITK.



Graphique 54 : Personnes à contacter en cas d'effets secondaires

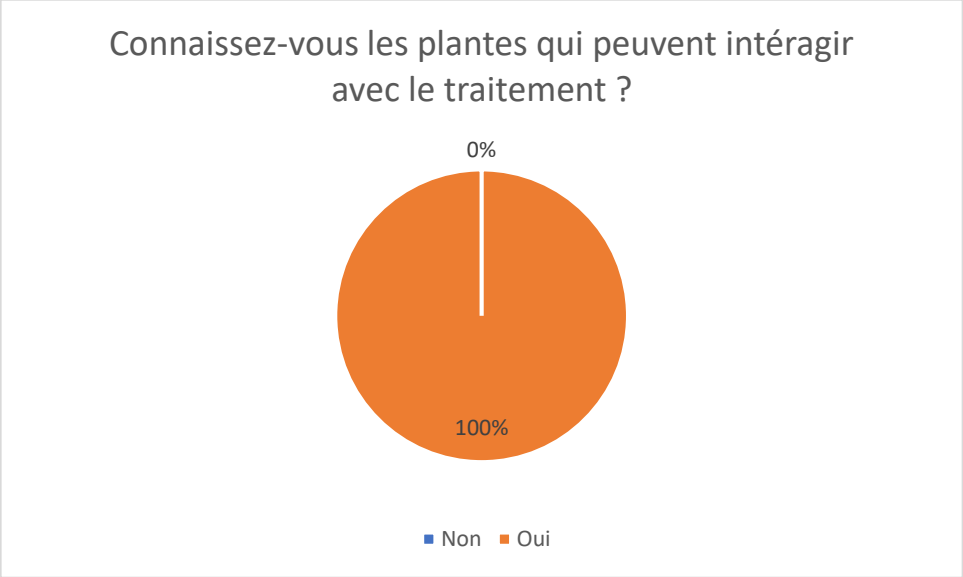
Dans 80% des cas, le médecin prescripteur conseille aux patients de s'orienter soit vers l'infirmière coordinatrice ou directement lui-même en cas d'apparition d'effets

secondaires. Seulement 20% des médecins orienteront le patient vers le médecin traitant ou leur pharmacien d'officine.

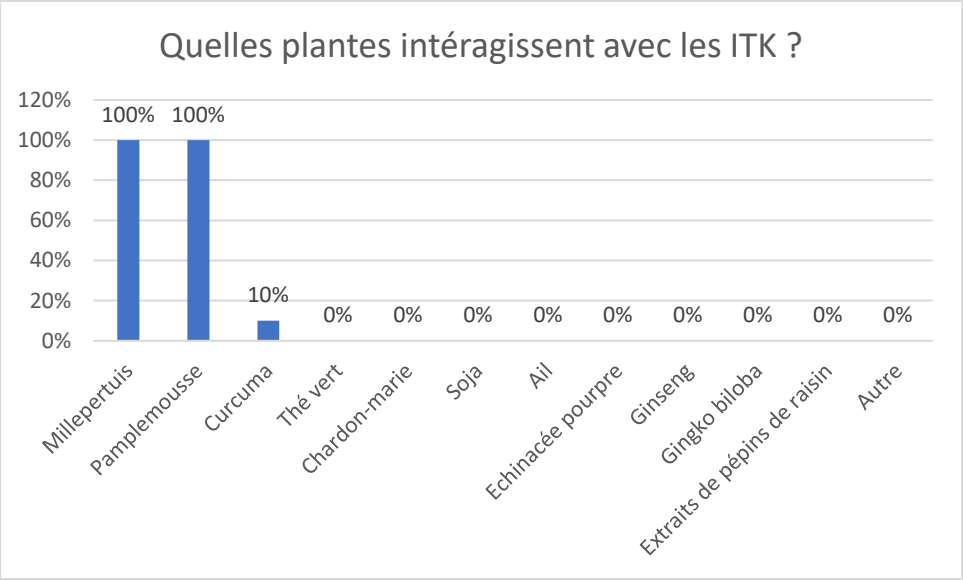


Graphique 55 : Connaissance des intéractions médicamenteuses des ITK par les médecins

Tous les médecins ont connaissance des intéractions des thérapies ciblées avec les autres médicaments. Qu'en est-il des plantes ?



Graphique 56 : Connaissance des intéractions médicamenteuses des ITK avec les plantes



Graphique 57 : Plantes et ITK

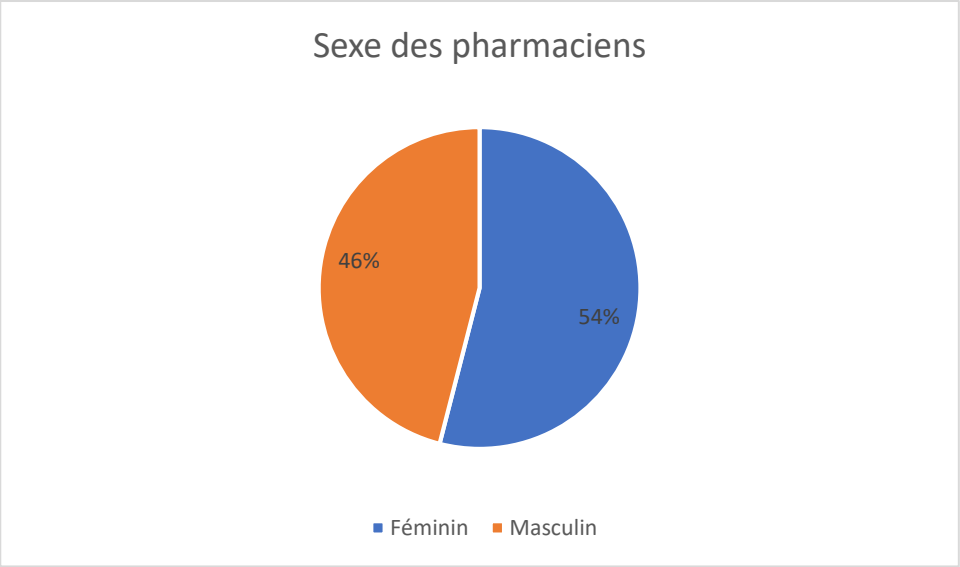
Tous les médecins ont connaissance des intéractions entre les ITK et le millepertuis, ainsi que le pamplemousse. Il existe également des intéractions avec les autres plantes citées ci-dessus sur le graphique. En effet ces plantes sont déconseillées avec les ITK.

3. Le pharmacien d'officine

Pour chaque patient interrogé, un questionnaire a été soumis à un pharmacien d'officine, soit sous forme d'un entretien, soit via par mail, ou encore par téléphone. Parmi les patients, deux d'entre eux vont chercher leur traitement au sein de la même pharmacie.

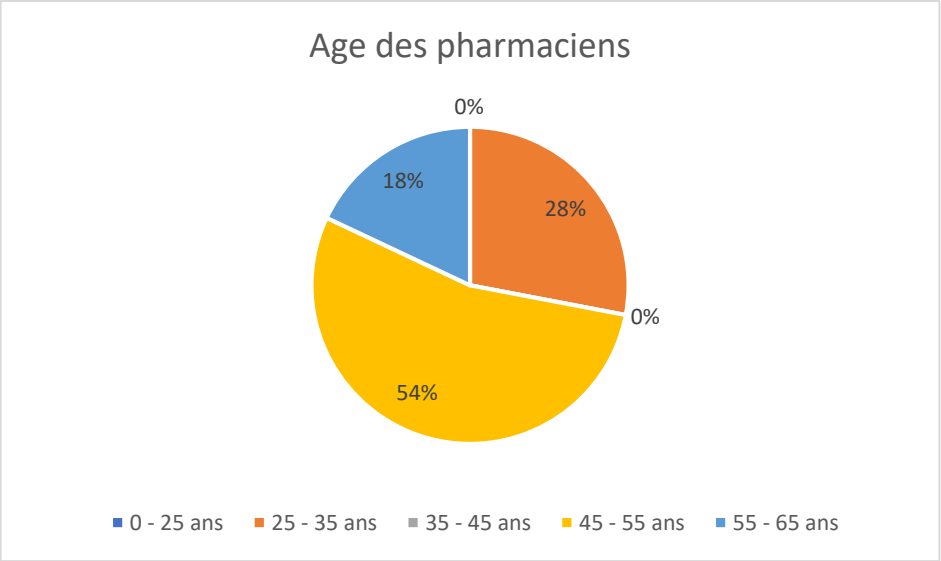
De plus, parmi les pharmaciens interrogés, j'ai essuyé un refus d'une personne, ne souhaitant pas me renseigner pour l'étude de cette thèse.

De ce fait, le panel de pharmaciens est de 18, avec un refus de coopérer, et un pharmacien pour deux patients.



Graphique 58 : Sexe des pharmaciens

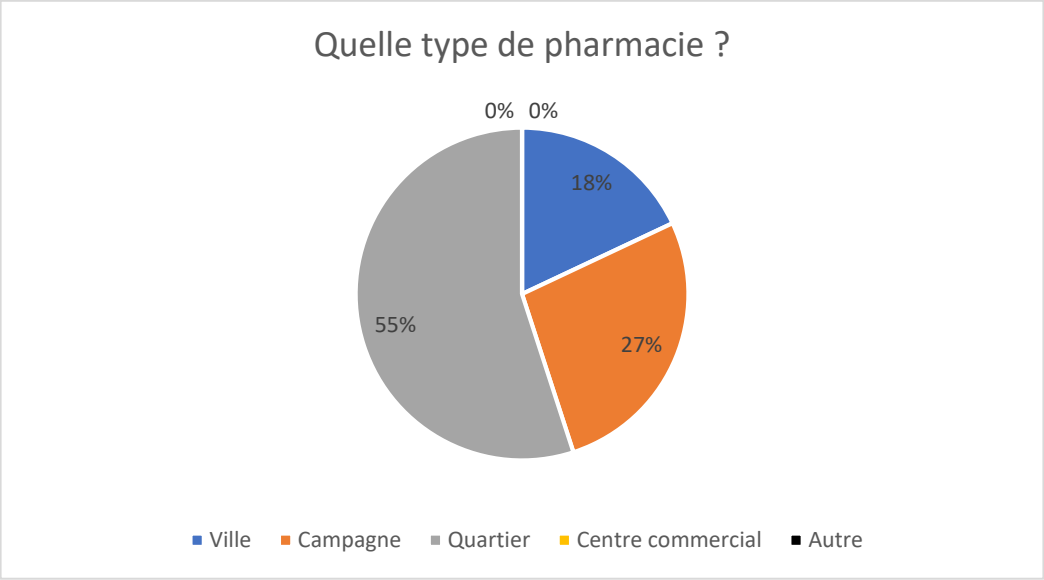
Les pharmaciens ayant délivré les thérapies ciblées sont majoritairement de sexe féminin (54%). Cela s'explique facilement par la forte proportion de femmes dans le domaine officinal.



Graphique 59 : Age des pharmaciens

Près de 75% des pharmaciens interrogés ont plus de 45 ans, dont 18% qui ont entre 55 et 65 ans, contre un peu plus de 25% des pharmaciens ont entre 25 et 35 ans.

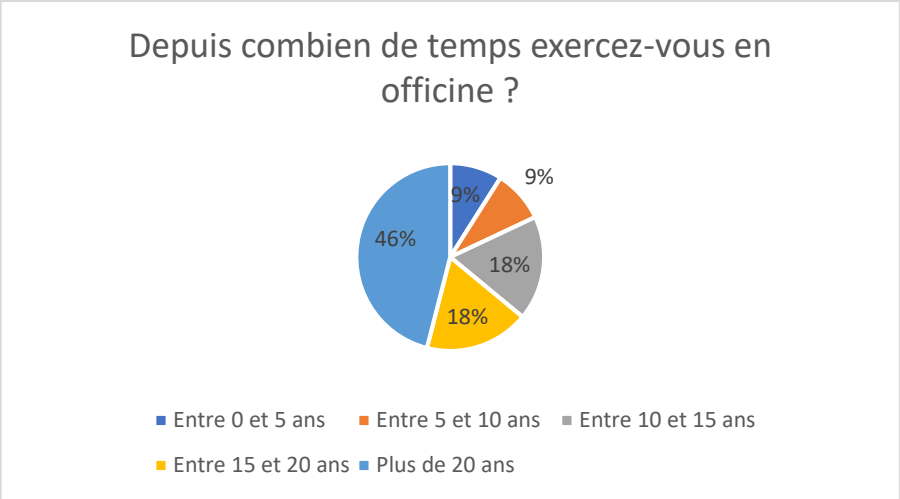
Ces données sont importantes pour la suite de l'entretien. En effet, les pharmaciens plus âgés n'ont pas été formés durant leurs études sur les thérapies ciblées par voie orale. Si ceux-ci ne se forment pas aux nouvelles classes thérapeutiques, ils n'en seront que moins efficaces dans la délivrance et la prise en charge du patient à l'officine.



Graphique 60 : Typologie de la pharmacie

Plus de la moitié des pharmacies se trouvent dans un quartier populaire, l'autre moitié se partageant entre le centre-ville et la campagne.

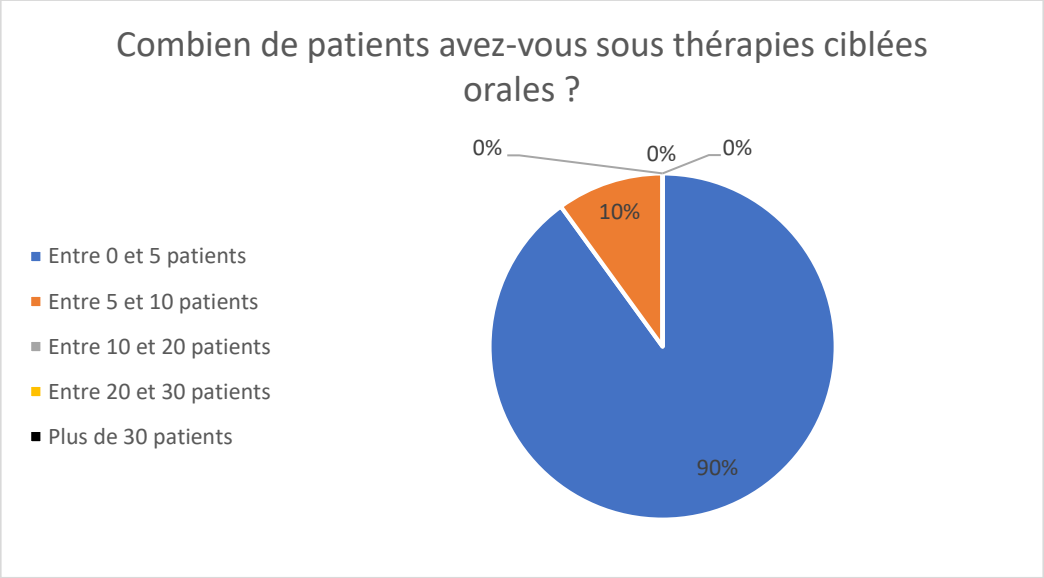
Peut-on faire un lien de causalité entre milieu social et CBNPC ? Malgré le faible échantillonnage, je ne pense pas. En effet, les catégories socio-professionnelles des patients sont diverses et variées, alliant à la fois milieu professionnel « manuel » ainsi qu'« intellectuel ».



Graphique 61 : Expérience officinale des pharmaciens

L'expérience officinale des pharmaciens coïncide avec l'âge des pharmaciens. Près de 40% des pharmaciens ont entre 10 et 20 ans d'expérience au comptoir. De plus, 46% des pharmaciens interrogés ont plus de 20 ans d'expérience contre 18% seulement de jeunes pharmaciens qui ont moins de 10 années d'expérience.

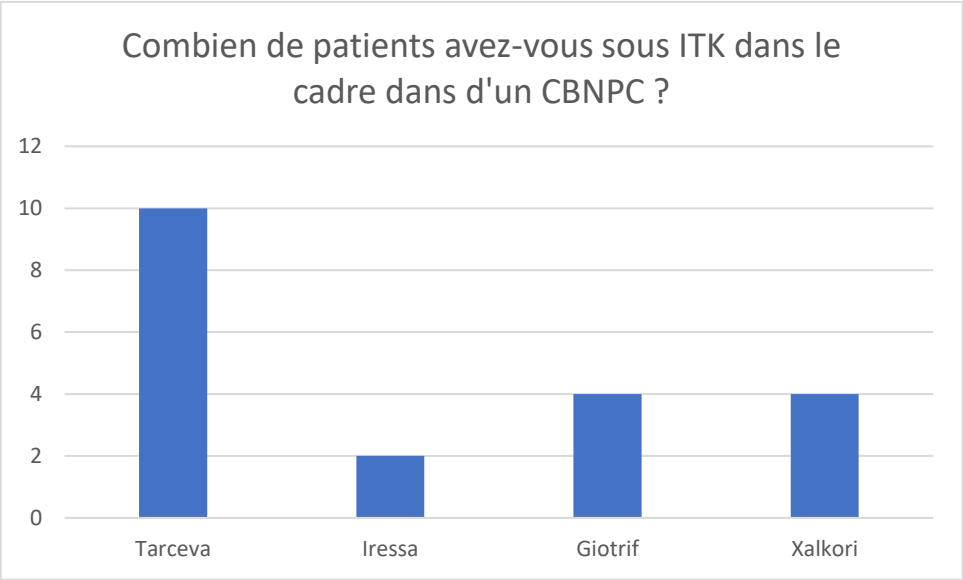
Cette longue expérience du comptoir n'est pas le reflet d'une bonne connaissance des thérapies ciblées de la part des pharmaciens exerçant actuellement. Plus l'expérience est importante et plus les études sont éloignées, de ce fait, une mise à niveau via diverses formations telles que le DPC se doivent d'être effectuées afin d'être compétent au comptoir pour les patients.



Graphique 62 : Nombre de patients sous thérapies ciblées par pharmacie

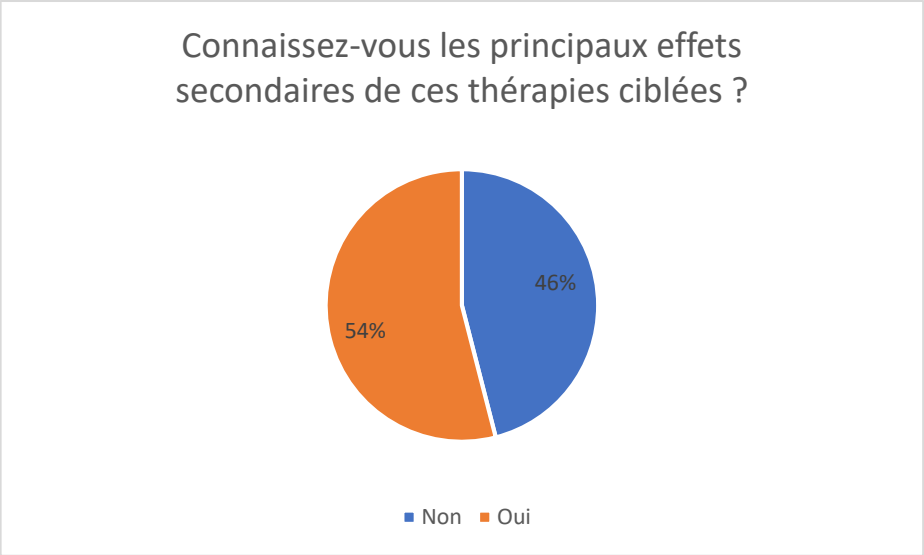
90% des pharmacies interrogées ont entre 0 et 5 patients sous thérapies ciblées par voie orale contre seulement 10% ayant entre 5 et 10 patients sous chimiothérapie orale.

Ce sont des traitements peu prescrits mais dont l'essor est important. La délivrance par pharmacie est faible mais ne fera que s'accroître dans les années à venir du fait de l'avancée des techniques de dépistage de tumeur et du fait de la génétique.



Graphique 63 : Thérapie ciblée et pharmacie

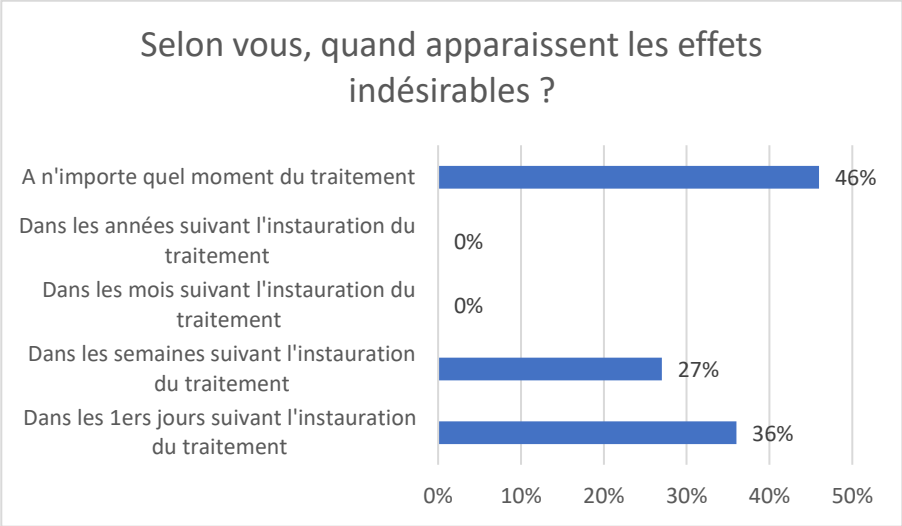
Sur les 19 pharmacies, l'ITK le plus délivré est le Tarceva, suivi par Xalkori et Giotrif, et enfin, l'Iressa.



Graphique 64 : Connaissance des effets indésirables des thérapies ciblées par les pharmaciens

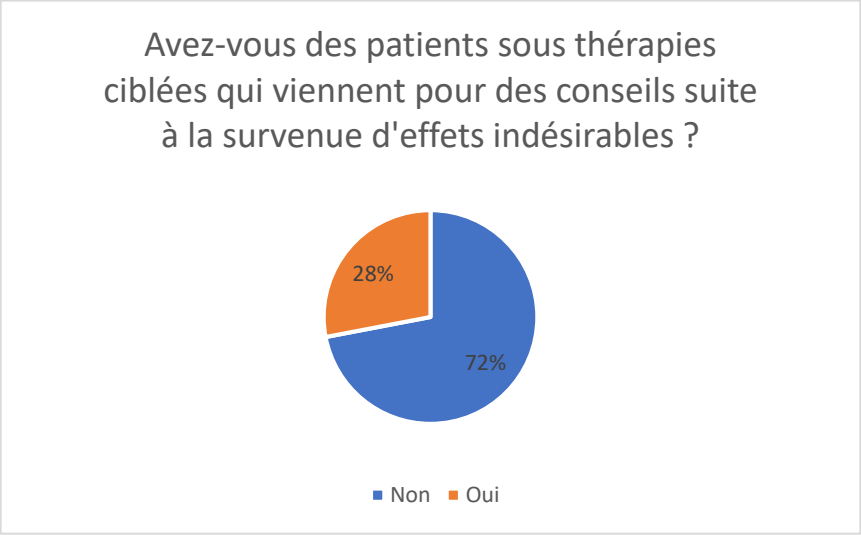
54% des pharmaciens déclarent ne pas connaître les principaux effets indésirables des thérapies ciblées contre seulement 46% qui ont connaissance de ceux-ci.

Il est nécessaire de mettre à jour les connaissances du pharmacien dans le domaine oncologique, de sa prise en charge, et de l'accompagnement des effets secondaires.



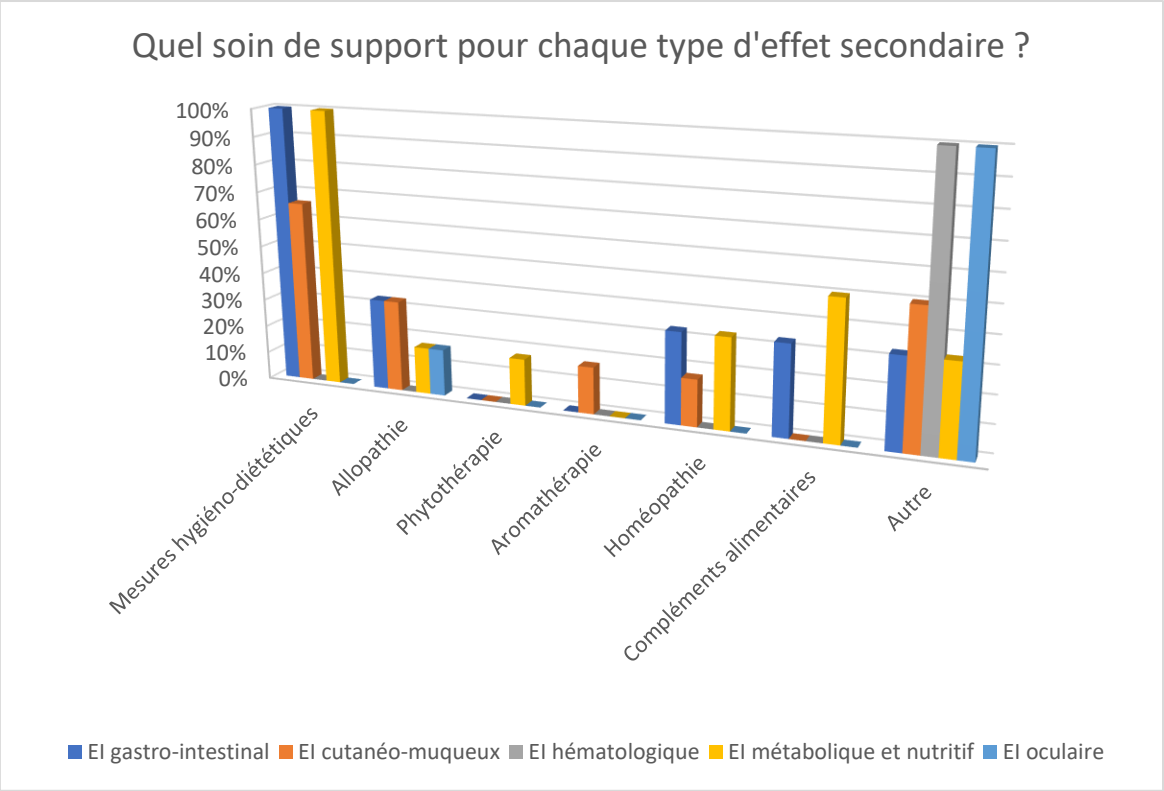
Graphique 65 : Délai d'apparition des effets indésirables

Seuls 46% des pharmaciens ont bien répondus à la question concernant le délai d'apparition des effets secondaires des thérapies ciblées par voie orale.



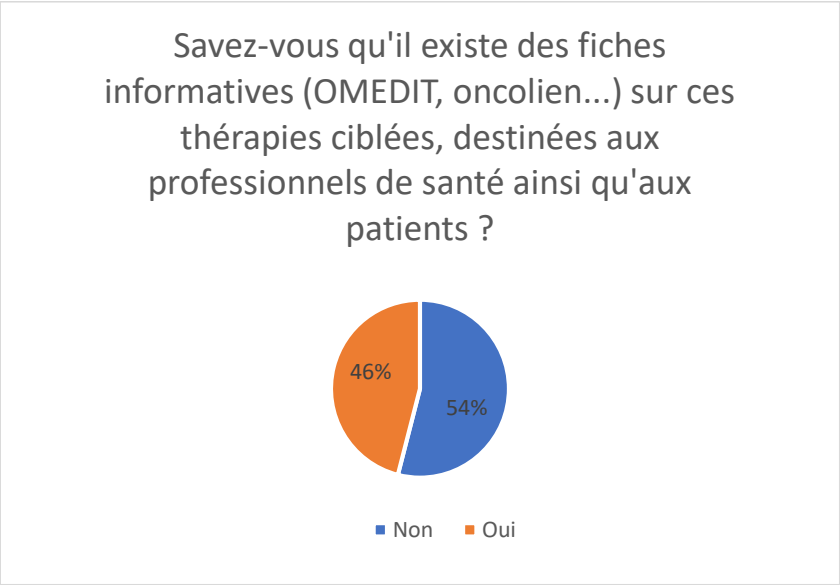
Graphique 66 : Patients venant pour des conseils à la pharmacie

Une minorité de patients sont demandeurs de conseils auprès du pharmacien d'officine (28%). Ce faible pourcentage s'explique par une connaissance insuffisante du pharmacien sur le traitement et une prise d'initiative limitée. La mise en place d'entretien thérapeutique tels que les bilans de médication pourront permettre aux pharmaciens de jouer un rôle plus conséquent dans la prise en charge de ces patients, et, faciliter le lien ville-hôpital.



Graphique 67 : Soins de support et effets secondaires

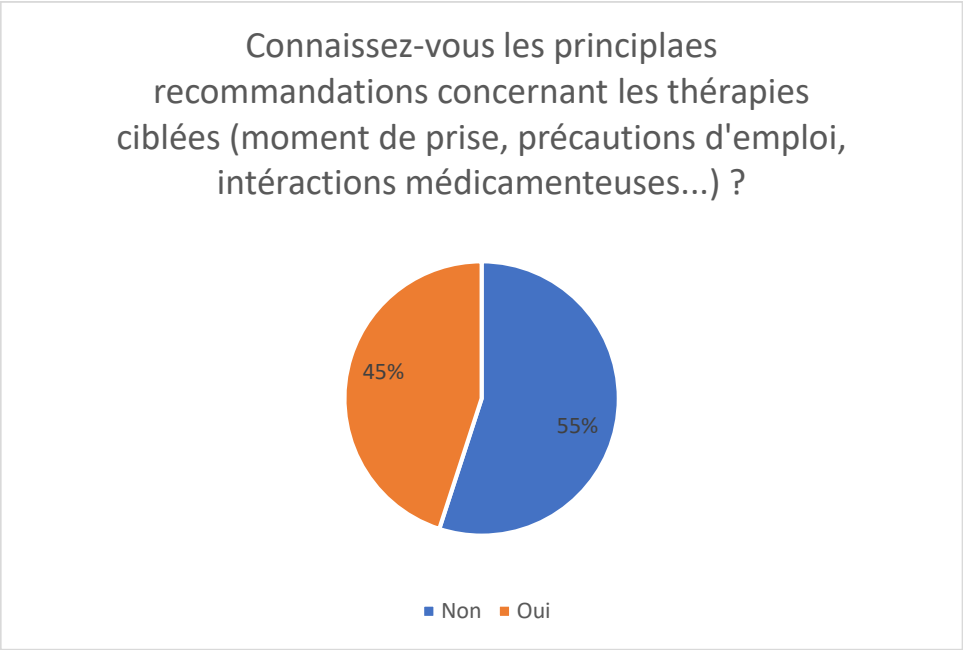
Les pharmaciens ont recours à différents types de soins de support quel que soit le type d'effet indésirables déclaré par le patient. Les mesures hygiéno-diététiques prédominent ainsi que les conseils d'ordre dermato-cosmétique (autre). Les troubles cutanéo-muqueux et gastro-intestinaux étant les plus rapportés par les patients, il parait logique que les conseils d'ordre hygiéno-diététiques et dermato-cosmétiques prédominent.



Graphique 68 : Connaissance des fiches OMEDIT

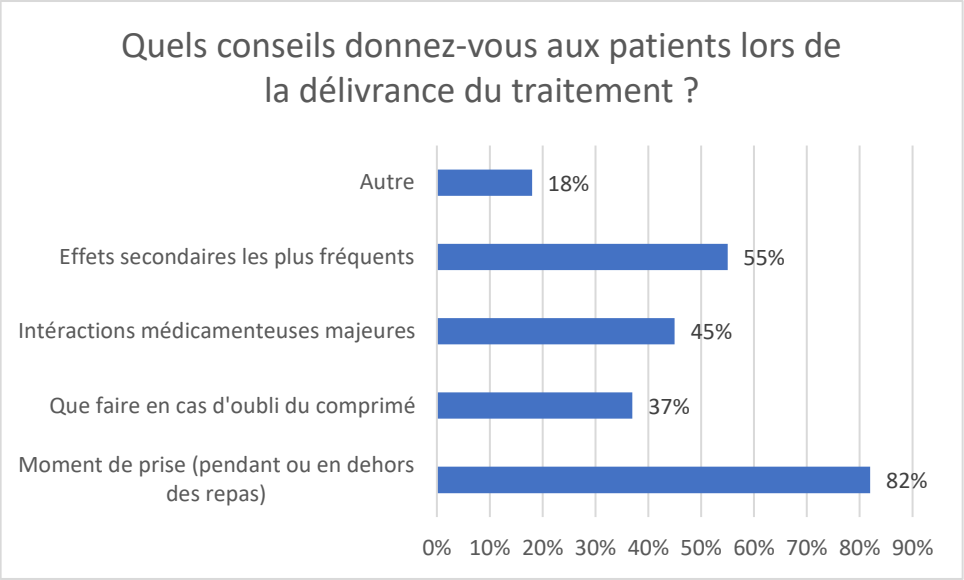
Seulement 46% des pharmaciens ont connaissance des fiches réalisées par l'OMEDIT à destination des professionnels de santé, ainsi qu'aux patients.

54% des pharmaciens ont découvert l'existence de ces fiches via cette étude. Un travail est à faire afin de promouvoir des fiches extrêmement bien faites que ce soit à la fois pour le professionnel de santé ou pour le patient.



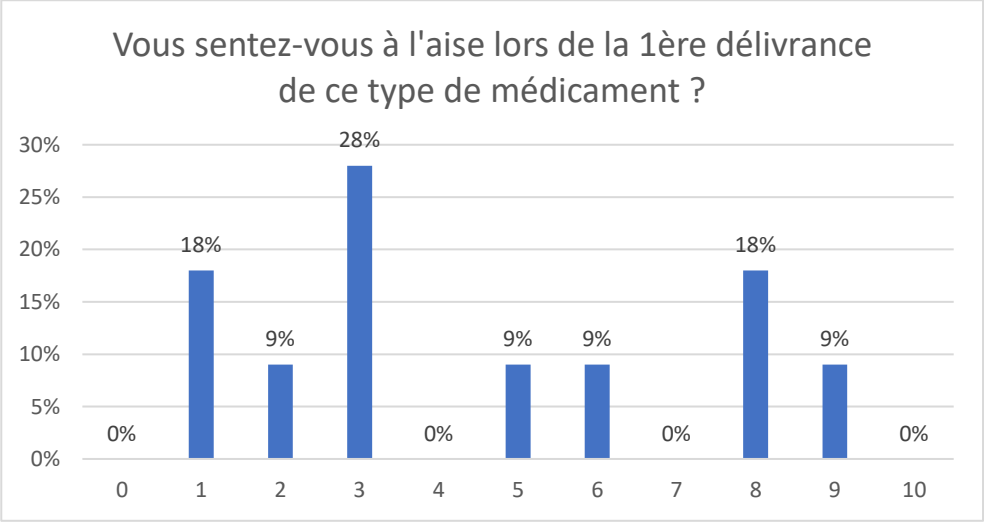
Graphique 69 : Recommandations concernant les thérapies ciblées

Plus de la moitié des pharmaciens admet ne pas connaître les principales recommandations concernant les thérapies ciblées.



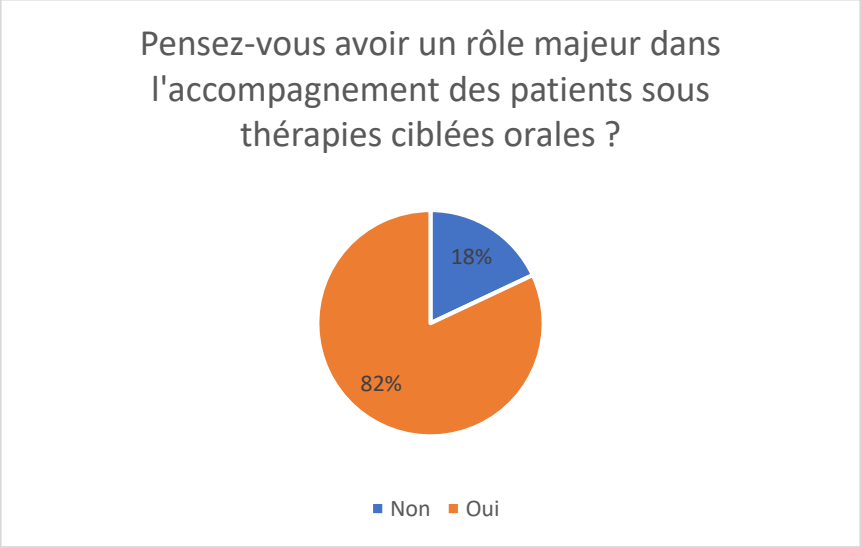
Graphique 70 : Conseils lors de la délivrance du traitement

Plus de 80% des pharmaciens insistent sur le moment de prise de la thérapie ciblée pour une meilleure efficacité du traitement. En seconde place, on retrouve les effets secondaires les plus fréquents. Il est important que le patient sache quels effets néfastes peut avoir le traitement et comment y faire face. De façon étonnante, les conseils les moins donnés par les pharmaciens concernent les intéractions médicamenteuses avec d'autres traitements, ainsi que le comportement à avoir en cas d'oubli de la thérapie ciblée.



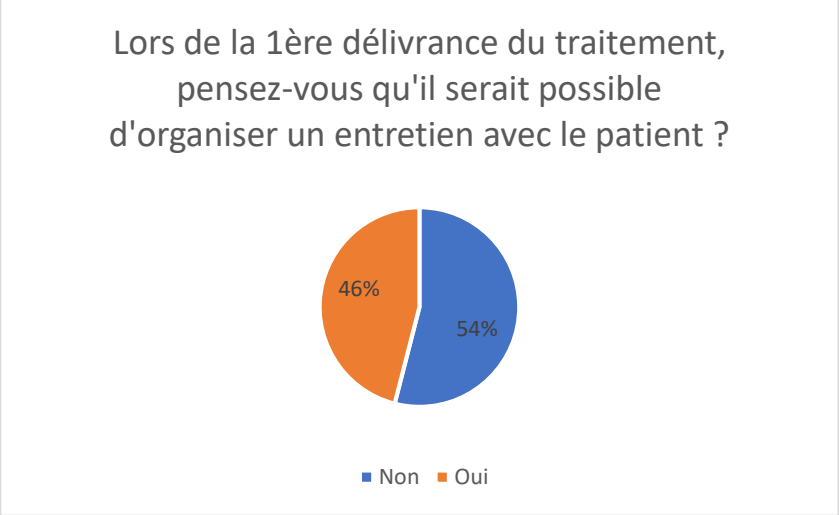
Graphique 71 : Aisance à la délivrance sur une échelle de 0 à 10, 0 correspondant à : « pas du tout à l'aise lors de la délivrance », 10 correspondant à : « aucun soucis lors de la délivrance »

Plus de 60% des pharmaciens ne se sentent pas à l'aise pour délivrer ce type de traitement, contre 40% qui déclarent n'avoir aucun souci pour la prise en charge du patient lors de la première délivrance du traitement. Nombre d'entre eux découvrent l'existence même du médicament lors de la venue du patient. La première chose qui les interpelle est le prix, souvent conséquent.



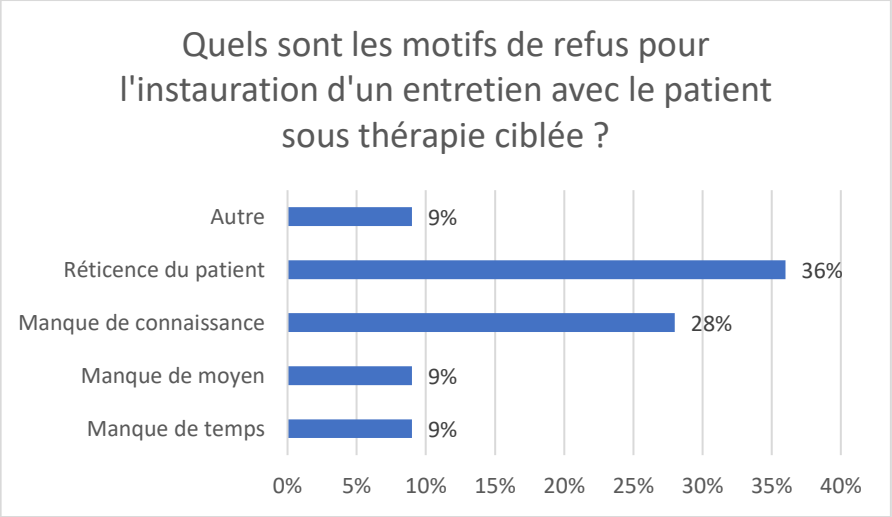
Graphique 72 : Rôle majeur dans l'accompagnement du patient

82% des pharmaciens estiment qu'ils ont un rôle majeur à jouer dans l'accompagnement du patient.



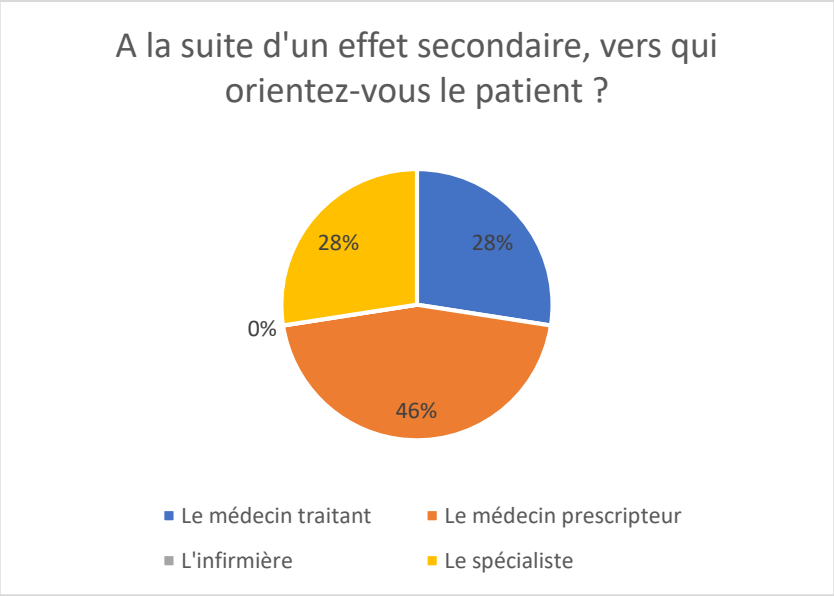
Graphique 73 : Mise en place d'un entretien avec le patient

Seulement 46% des pharmaciens pensent possible la mise en place d'un entretien avec le patient lors de la délivrance du traitement. Les 54% restant expliquent l'impossibilité par diverses raisons (voir graphique ci-dessous).



Graphique 74 : Motifs de refus pour la réalisation d'un entretien avec le patient

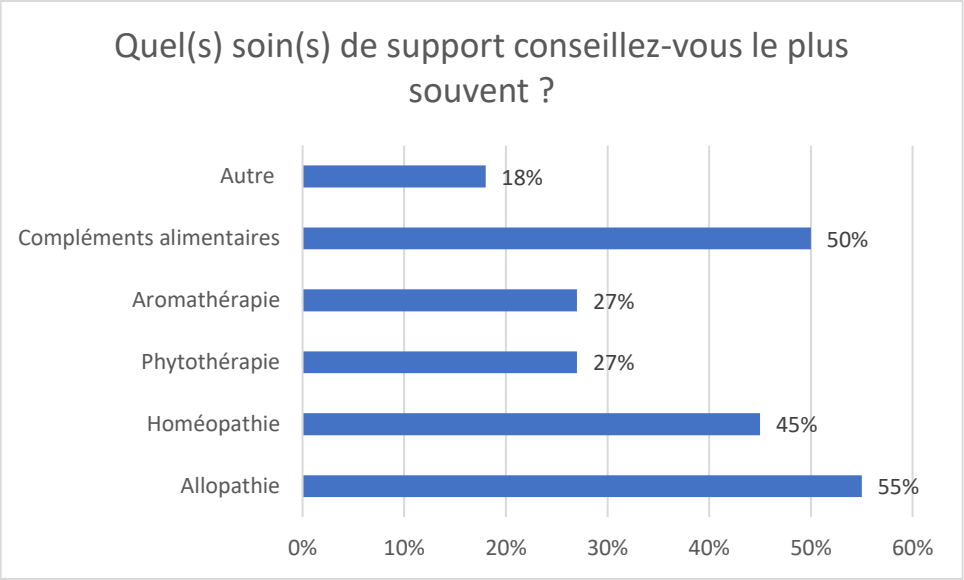
L'impossibilité de mise en place d'un entretien avec le patient est liée aux facteurs suivants : réticence du patient, manque de connaissance du traitement, manque de moyen financier et manque de temps. Le principal motif mis en cause est la réticence du patient. En effet, le patient n'est pas habitué à la réalisation d'entretien au sein de la pharmacie. Parmi les nouvelles missions du pharmacien, la mise en place de bilans de médication permettrait d'aborder au sein d'un local, de manière plus confidentielle qu'au comptoir, la prise en charge globale du patient et faire ainsi le point sur le traitement et les éventuelles interrogations vis-à-vis d'autres traitements conjoints.



Graphique 75 : Orientation du patient lors d'apparition d'effets secondaires

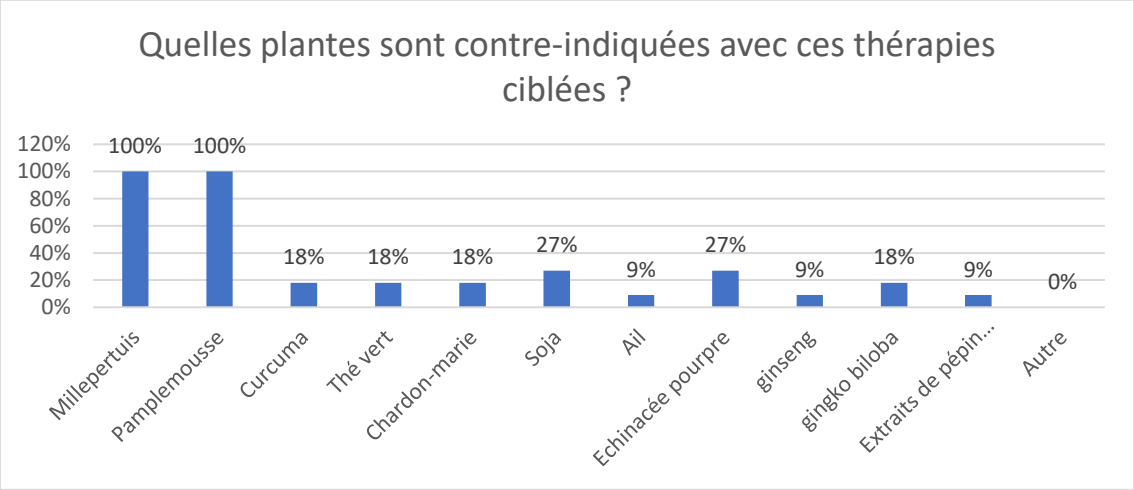
Près de la moitié des pharmaciens renvoient systématiquement le patient auprès du médecin prescripteur lors de l'apparition d'un effet secondaire. La seconde moitié réoriente le patient soit auprès de son médecin traitant ou alors du médecin spécialiste en fonction du type d'effet indésirable détecté.

Aucun des pharmaciens interrogés ne renvoie le patient vers les infirmières coordinatrices, qui sont pourtant à même de conseiller et d'encadrer les patients. Cette dernière donnée est le fruit d'une méconnaissance de la prise en charge hospitalière des patients et du rôle des infirmières coordinatrices dans l'accompagnement des patients sous chimiothérapies orales.



Graphique 76 : Pharmaciens et soins de support

L'allopathie reste le soin de support privilégié des pharmaciens, suivi de près par l'emploi des compléments alimentaires, ainsi que l'utilisation de l'homéopathie. La phytothérapie et l'aromathérapie sont moins prisée par les pharmaciens du fait de nombreuses intéractions médicamenteuses avec l'allopathie et de ce fait, des thérapies ciblées.



Graphique 77 : Connaissance des plantes contre-indiquées

Les pharmaciens ont bien connaissance des contre-indications entre ITK et pamplemousse. En revanche, les autres plantes sont déconseillées, il est nécessaire de faire attention à leur consommation, mais elles ne sont pas contre-indiquées.

PARTIE 3 : DISCUSSION

L'étude menée auprès des différents protagonistes impliqués dans le suivi et la prise en charge du patient sous ITK a permis de faire un état des lieux des besoins des patients.

En effet, l'enquête a mis en exergue la bonne prise en charge du patient en milieu hospitalier par le médecin prescripteur, mais également un défaut d'accompagnement et de suivi par les pharmaciens d'officine. Les pharmaciens estiment avoir un rôle important à jouer dans l'accompagnement des patients atteints de cancer, mais le manque de temps et de moyen sont les principales raisons de ce défaut de prise en charge.

Du diagnostic, à la prescription, le patient est bien encadré par les médecins prescripteurs et les infirmières coordinatrices comme l'indiquent les enquêtes menées auprès des patients au sein du service de pneumologie du CHU de Rouen. Toutefois, beaucoup d'informations sont données aux patients lors de la première prescription, le patient se trouve quelque peu submergé par tant de données à retenir, d'où l'importance d'une bonne coordination et d'un lien hôpital-ville, qui se doit d'être renforcé.

Les pharmaciens doivent prendre le relais dans l'accompagnement et le suivi des patients sous ITK. En effet, le patient est amené à voir plus régulièrement le pharmacien (au moins une fois par mois) dans le cadre de la dispensation du médicament.

Les patients sous ITK présentant des effets secondaires ne pensent pas systématiquement à en parler à leur pharmacien, qui pourtant pourrait prendre en charge très rapidement ces effets si aucun signe de gravité n'est indiqué, ou réorienter le patient vers le spécialiste.

Du fait de l'innovation thérapeutique que représente cette classe pharmacologique, beaucoup de pharmaciens n'ont que de brèves connaissances sur ces « nouveaux » médicaments. En effet, seuls les pharmaciens tout fraichement diplômés ont eu quelques heures d'enseignements sur ces nouvelles thérapeutiques. Il est important que le pharmacien se forme régulièrement sur les nouvelles classes thérapeutiques afin de prendre en charge au mieux les patients lors des délivrances, dans un souci d'observance des traitements et de prévention et de prise en charge d'éventuels effets indésirables.

Concernant la délivrance et la prise en charge des effets secondaires des ITK à l'officine, le pharmacien peut s'aider de divers outils mis à sa disposition. L'existence de fiches

OMEDIT (92), de fiches ONCOLIEN (93), de fiches de l'INCa (94) ou encore les fiches fournies directement par les laboratoires eux-mêmes, doivent permettre aux professionnels de santé de fournir toutes les informations nécessaires à la bonne observance des patients et de leur traitement.

Ces éléments sont d'autant plus importants que l'INCa a validé en octobre 2019, la mise en place d'entretiens anticancéreux oraux par les pharmaciens au sein de leurs officines. (95) De ce fait, le pharmacien va se trouver au cœur de la prise en charge du patient sous ITK, et doit pouvoir en assumer les responsabilités en se formant et s'informant.

CONCLUSION

Les thérapies ciblées par voie orale sont des molécules indéniablement innovantes pour la prise en charge des patients atteints de cancer. En effet, l'essor de ces traitements a permis une grande avancée pour le patient. Plus de cure de chimiothérapie à l'hôpital, désormais, le patient est en totale autonomie. La prescription et le suivi restent hospitaliers mais la délivrance se fait désormais en officine.
Contrairement aux idées reçues, les thérapies ciblées orales sont pourvoyeuses d'effets secondaires. L'apparition de ces effets indésirables reste moindre comparée aux chimiothérapies classiquement réalisées à l'hôpital.
En effet, les éventuels effets secondaires des thérapies ciblées peuvent survenir à tout moment, et dans ce cas, le patient se trouve démuni. Les premiers recours qui s'offrent à lui sont le médecin traitant et le pharmacien d'officine.

De ce fait, le rôle du pharmacien est important dans le suivi et la prise en charge de ces effets secondaires. Le pharmacien se doit d'informer le patient des mesures hygiéno-diététiques à mettre en place afin de limiter au mieux l'apparition d'éventuels effets secondaires. Il pourra également conseiller des soins de support adaptés à son traitement et sa pathologie. Enfin, en dernier recours, il orientera le patient vers un autre professionnel de santé (médecin traitant, médecin spécialiste ou infirmière coordinatrice) pour la prise en charge d'effets secondaires plus importants ne pouvant être résolus par le pharmacien d'officine.

Cette thèse peut faire l'objet de pistes de réflexion sur les moyens et outils à mettre en place ou à renforcer pour améliorer le suivi des patients et le travail du pharmacien d'officine. Le renforcement du lien ville-hôpital est primordial pour l'assurance d'une meilleure prise en charge des patients. Faciliter la communication entre la triade patient-prescripteur-pharmacien via un carnet de suivi ou encore les messageries sécurisées permettrait une amélioration de la qualité de suivi des patients. Par ailleurs, il faut encourager et promouvoir les formations auprès des pharmaciens afin de mettre à jour leurs connaissances sur ces thérapies ciblées.

Les pharmaciens ont un rôle à jouer lors de la délivrance, en matière d'écoute du patient mais également en tant que spécialiste du médicament. Il est essentiel pour tout pharmacien d'officine de se former régulièrement sur les nouveautés en matière d'oncologie. Dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien, des entretiens oraux anticancéreux vont être menés directement en officine, dans un espace de confidentialité.

La mise en place de ces entretiens va permettre aux pharmaciens d'avoir un rôle d'accompagnement et de suivi plus important auprès des patients. Pour cela, le pharmacien doit se munir de tous les outils possibles pour réaliser ces entretiens de façon optimale. Parmi les outils à sa disposition, de nombreuses fiches destinées aux professionnels de santé effectuées par les OMEDIT, la SFPO, l'INCa ou encore les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les traitements.

ANNEXES

Annexe 1 : Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules (UICC 2017)

Tumeurs (T)

Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). T1mi Adénocarcinome minimalement invasif (lépidique < 5 mm d'invasion). • T1a ≤ 1 cm • T1b > 1 cm et ≤ 2 cm • T1c > 2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm, ou avec au moins une des caractéristiques suivantes : - Envahissement de la plèvre viscérale, envahissement d'une bronche souche mais préservant la carène, - Existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive hilaire s'étendant à tout ou une partie du poumon. • T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm. • T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm.
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, ou avec au moins une des caractéristiques suivantes : - Atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - Atteinte du nerf phrénique, - Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde pariétal, - Nodule tumoral séparé dans le même lobe que la tumeur principale.
T4	Tumeur de plus de 7 cm, ou avec au moins une des caractéristiques suivantes : - Envahissement de : médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, - Présence de nodules tumoraux séparés dans un lobe différent de la tumeur principale, mais dans le même poumon.

Adénopathies (N)

Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
N0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérle(s) à la tumeur principale, péri-bronchique(s) ou hilaire(s) incluant une extension directe de la tumeur au ganglion.
N2	Métastase(s) ganglionnaire(s) médiastinale(s) homolatérale(s) à la tumeur principale ou sous-carénaire(s).
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) hilaire(s) ou médiastinale(s) contro-latérale(s), ou scalène(s), sus-claviculaire(s) homo- ou contro-latérale(s).

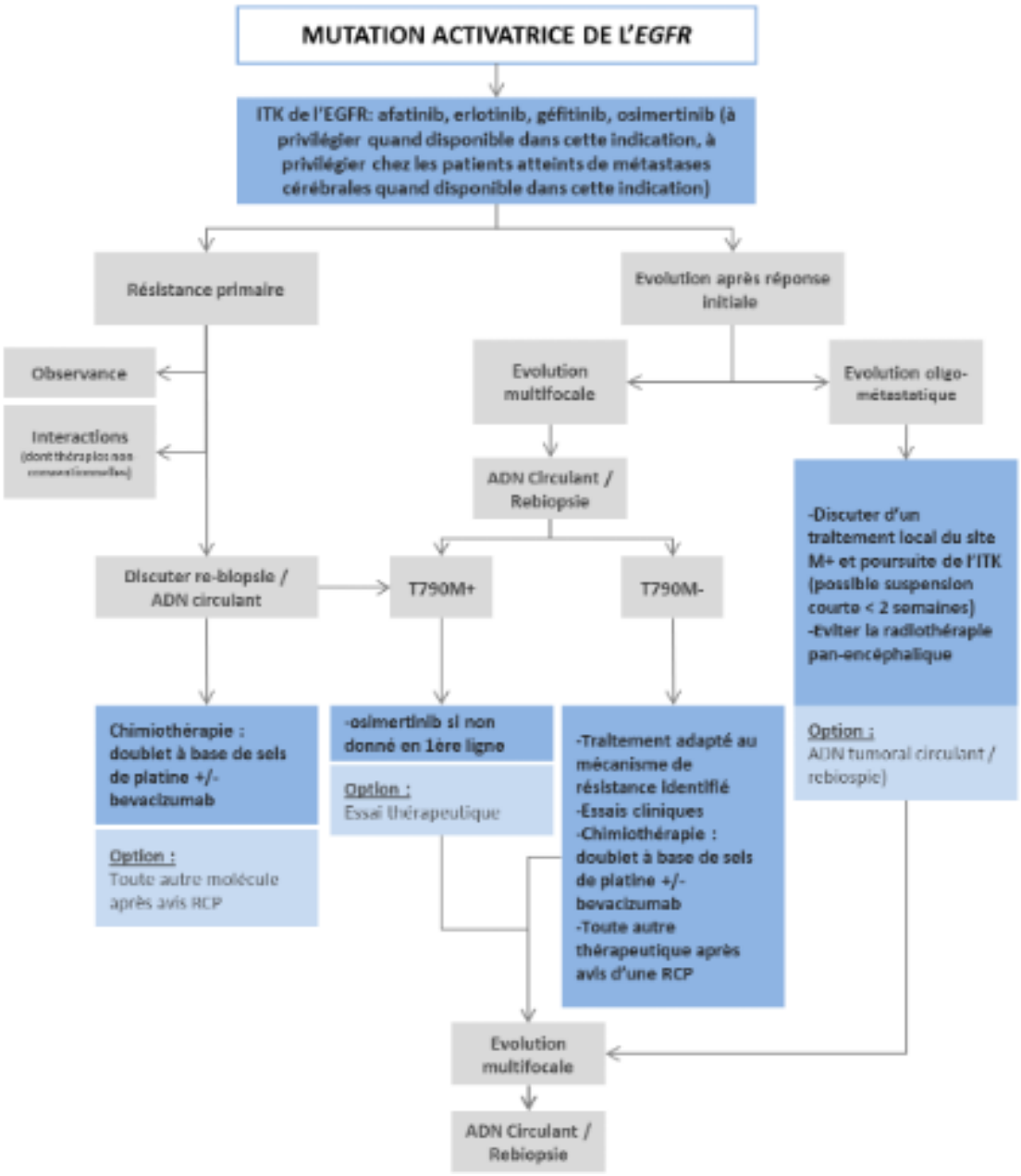
Métastases (M)

M0	Pas de métastase à distance.
M1	Présence de métastase(s) : • M1a : Nodule tumoral séparé de la tumeur principale dans un lobe controlatéral, ou nodule pleural ou pleurésie maligne ou péricardite maligne. • M1b : Une seule métastase extrathoracique dans un seul site anatomique. • M1c : Plusieurs métastases extrathoraciques, dans un seul ou plusieurs sites anatomiques.

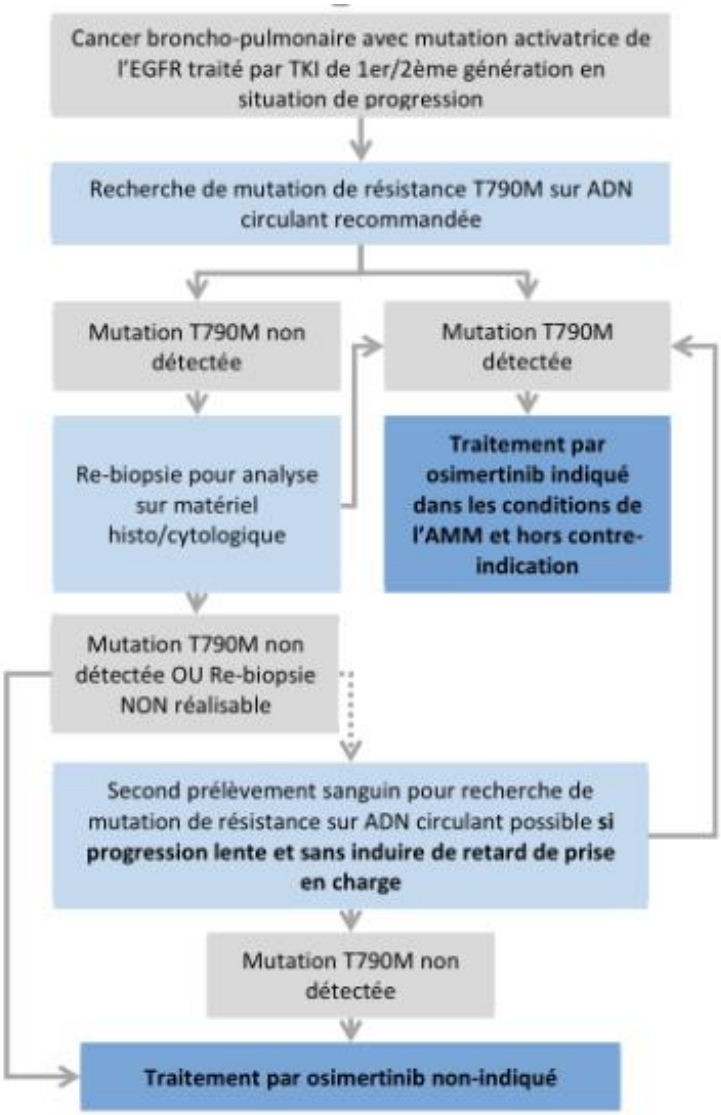
Annexe 2 : Classification par stades tumoraux (UICC 2017)

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

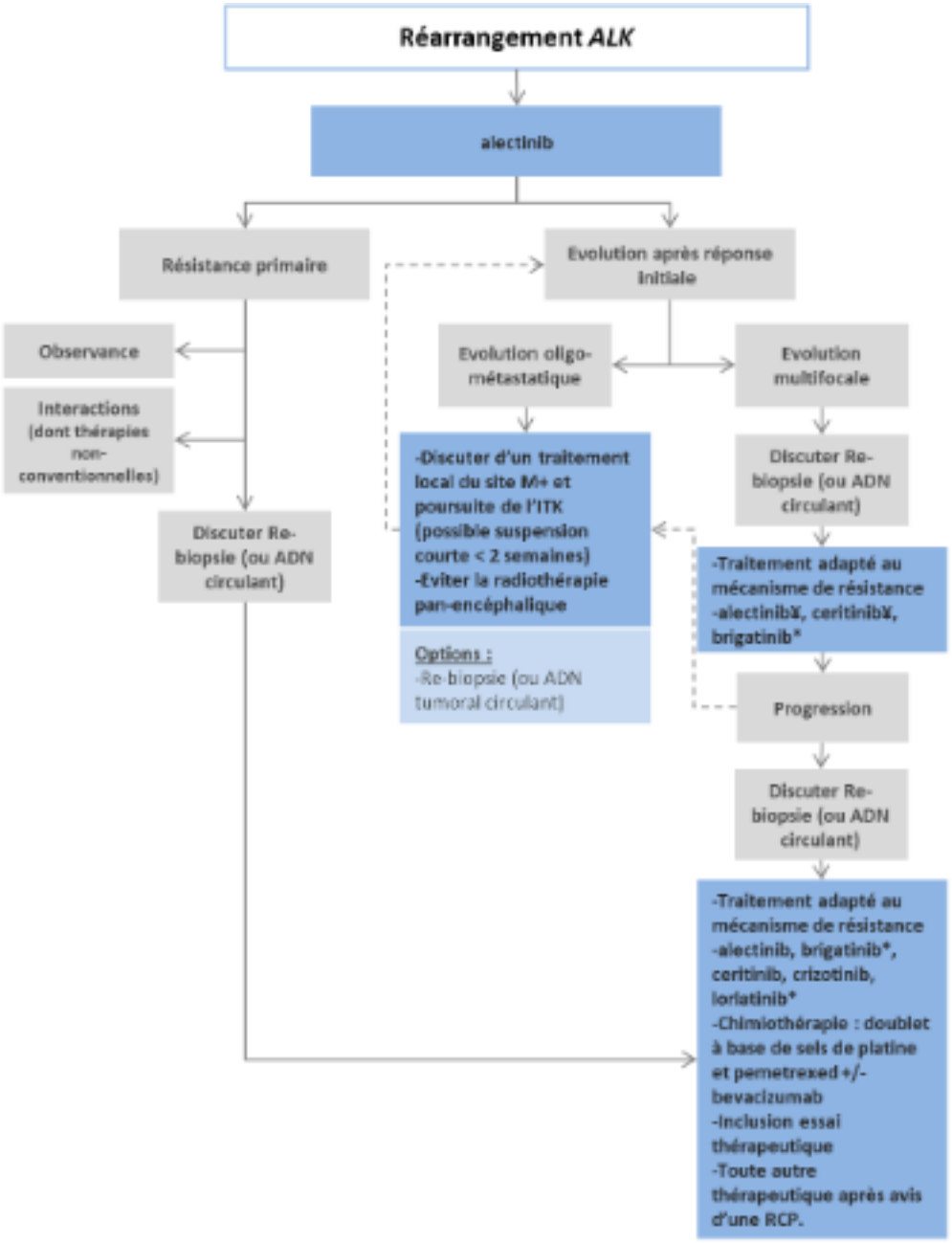
Annexe 3 : Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



Annexe 4 : Stratégie d'indication de l'analyse moléculaire sur ADN circulant en situation de diagnostic moléculaire de résistance aux ITK de l'EGFR de 1ère et 2ème génération



Annexe 5 : Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK



¥ Si non utilisé en 1ère ligne - * Disponible en ATU à la date de rédaction de ce document

Annexe 6 : Liste des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et des inducteurs puissants du CYP 3A4

Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 :

- Antihypertenseurs et antiarythmiques (amiodarone, diltiazem, verapamil)
- Antifongiques azolés (fluconazole, kétonazole, voriconazole)
- Antibiotiques macrolides (clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine))
- Antirétroviraux inhibiteurs de protéase (indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir …)
- Cimetidine

Les inhibiteurs du CYP 3A4 à base de plantes :

Jus de pamplemousse, Jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, Levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Les inducteurs puissants du CYP 3A4 :

- Antibiotiques (rifampicine)
- Antiépileptiques (Phénytoïne, carbamazepine, barbituriques)

Les inducteurs du CYP 3A4 à base de plantes :

Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Annexe 7 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents de l'erlotinib

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Eruption cutanée qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des régions exposées au soleil. Si vous vous exposez au soleil, des vêtements protecteurs, et/ou une protection solaire (par exemple à base de filtres minéraux) pourraient être recommandés.
- Infection
- Perte d'appétit, perte de poids
- Dépression
- Maux de tête, altération des sensations tactiles ou engourdissement des membres
- Difficulté à respirer, toux
- Nausée
- Irritation de la bouche
- Maux d'estomac, indigestion et flatulences
- Anomalies des analyses sanguines mesurant le fonctionnement du foie
- Démangeaisons, peau sèche et perte de cheveux
- Fatigue, fièvre, frissons

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10) :

- Saignements de nez
- Saignements de l'estomac ou des intestins
- Réactions inflammatoires autour de l'ongle du doigt
- Infection des follicules pileux
- Acné
- Peau craquelée (fissures de la peau)
- Altération de la fonction rénale (lorsque le médicament est pris en dehors des indications approuvées en association avec une chimiothérapie)

Annexe 8 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents du gefitinib

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Diarrhée
- Vomissements
- Nausées
- Réactions cutanées de type éruption acnéiforme, accompagnées parfois de démangeaisons avec sécheresse et/ou crevasse cutanée
- Perte d'appétit
- Faiblesse
- Bouche rouge ou douloureuse
- Augmentation d'une enzyme hépatique appelée alanine aminotransférase lors d'un bilan sanguin; si les taux sont trop élevés, votre médecin peut être amené à arrêter IRESSA.

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10) :

- Bouche sèche
- Sécheresse oculaire, yeux rouges ou avec démangeaison
- Paupières rouges et douloureuses
- Problèmes au niveau des ongles
- Perte de cheveux
- Fièvre
- Saignement (tel que saignement du nez ou sang dans vos urines)
- Protéines dans vos urines (révélées par un test urinaire)
- Augmentation de la bilirubine ou d'une autre enzyme hépatique appelée aspartate aminotransférase lors d'un bilan sanguin; si les taux sont trop élevés, votre médecin peut être amené à arrêter IRESSA, augmentation du taux de créatinine lors d'un bilan sanguin (en relation avec la fonction rénale)
- Cystite (sensation de brûlure lors des mictions et besoin fréquent et urgent d'uriner)

Annexe 9 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents du crizotinib

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Effets visuels (éclairs de lumière, vision floue ou vision double)
- Problèmes d'estomac, incluant vomissements, diarrhée, nausées.
- Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement des mains et des pieds).
- Constipation.
- Anomalies des tests sanguins hépatiques.
- Diminution de l'appétit.
- Fatigue.
- Étourdissements.
- Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement dans les articulationsou les extrémités).
- Altération du goût.
- Douleur abdominale.
- Réduction du nombre de globules rouges sanguins (anémie).
- Éruption cutanée.
- Ralentissement du rythme cardiaque

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10) :

- Indigestion.
- Augmentation de la créatininémie (taux de créatinine dans le sang, pouvant indiquer que les reins ne fonctionnent pas correctement).
- Hausse du taux d'enzyme phosphatase alcaline dans le sang (indicateur de lésion ou de dysfonctionnement d'un organe, en particulier du foie, du pancréas, des os, de la thyroïde ou de la vésicule biliaire)
- Hypophosphatémie (taux de phosphate faible, pouvant provoquer une confusion mentale ou une faiblesse musculaire)
- Poches de liquide dans les reins (kystes rénaux)
- Evanouissements
- Inflammation de l'œsophage

- Diminution du taux de testostérone, une hormone masculine.
- Insuffisance cardiaque.

Annexe 10 : Liste des inhibiteurs puissants et des inducteurs puissants de la P-gp et BCRP :

Les inhibiteurs puissants de la P-gp et de BCRP :

- Cardiovasculaires : Amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, nicardipine , nimodipine
- Antibiotiques : Fluconazole, kétoconazole, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, quinidine
- Antiviraux : Indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
- Antidépresseurs : fluoxétine, paroxétine, sertraline
- Autres : atorvastatine, ciclosporine, oméprazole, tacrolimus, tamoxifène

Les inducteurs puissants de la p-gp :

- Rifampicine
- Rifabutine
- Carbamazépine
- Névirapine
- Phénytoïne,
- Primidone
- Phénobarbital

Les inducteurs puissants de la P-gp à base de plantes :

Millepertuis, Yohimbine

Annexe 11 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents de l'afatinib :

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Irritation et inflammation dans la bouche
- Infection des ongles
- Diminution de l'appétit
- Saignement de nez

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10) :

- Douleur, rougeur, gonflement ou desquamation de la peau de vos mains et de vos pieds
- Augmentation de la quantité des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) lors de tests sanguins.
- Inflammation de l'intérieur de la vessie avec sensations de brûlure à la miction (en urinant) et besoin fréquent et urgent d'uriner (cystite)
- Sensations de goût anormales (dysgueusie)
- Maux d'estomac, indigestion, brûlures d'estomac
- Inflammation des lèvres
- Perte de poids
- Écoulement nasal
- Spasmes musculaires
- Fièvre

Annexe 12 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents du céritinib :

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Fatigue (fatigue et asthénie)
- Résultats anormaux des analyses de sang visant à contrôler la fonction hépatique (taux élevé de l'enzyme appelée alanine aminotransférase et/ou de l'aspartate aminotransférase et/oude lagamma glutamyltransféraseet/ou de la phosphatase alcaline sérique, taux élevé de bilirubine)
- Douleurs abdominales
- Diminution de l'appétit
- Perte de poids
- Constipation
- Rash
- Résultats anormaux des analyses de sang visant à contrôler la fonction rénale (taux élevé de créatinine)
- Brûlures d'estomac (signe potentiel d'un trouble de l'appareil digestif)
- Diminution du nombre de globules rouges, appelée anémie

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10) :

- Troubles de la vision
- Faible taux de phosphate dans le sang (ceci est détecté lors des analyses de sang)
- Taux élevé dans le sang des enzymes appelées lipase et/ou amylase(ceci est détecté lors des analyses de sang)
- Diminution du débit urinaire (signe potentiel d'un problème rénal)

Annexe 13 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents de l'alectinib :

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Résultats anormaux des tests sanguins pour vérifier des problèmes hépatiques (niveau élevé d'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et bilirubine)
- Vous pouvez vous sentir fatigué, faible ou essoufflé en raison d'une diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie)
- Vision floue, perte de la vision, points noirs ou taches blanches dans le champ de vision et vision double (trouble de la vision)
- Vomissement - si vous vomissez après avoir pris une dose de Alecensa, ne prenez pas de dose supplémentaire, prenez juste la prochaine dose à l'heure habituelle.
- Constipation
- Diarrhée
- Nausées
- Eruption cutanée
- Hypersensibilité au soleil – Ne vous exposez pas au soleil pendant toute la durée du traitement par Alecensa et jusqu'à au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Vous aurez besoin d'appliquer une protection solaire et un baume pour les lèvres avec un indice de protection de 50 ou plus pour vous aider à vous protéger des coups de soleil.
- Excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement (œdème).
-

Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10) :

- Résultats anormaux des analyses de sang visant à contrôler la fonction rénale (taux élevé de créatine).

Annexe 14 : Liste des substrats de P-gp et BCRP :

- Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran
- Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc
- Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus
- Anticancéreux : méthotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan
- Autres : loperamide, ondansetron, rosuvastatine, sulfasalazine

Annexe 15 : Liste des effets indésirables très fréquents et fréquents de l'osimertinib :

Effets indésirables très fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Diarrhée– peut apparaître et disparaître pendant le traitement. Informez votre médecin si votre diarrhée ne disparaît pas ou si elle devient sévère.
- Problèmes au niveau de la peau et des ongles – les signes peuvent notamment inclure des douleurs, des démangeaisons, une sécheresse de la peau, un rash, des rougeurs autour des ongles. Ces manifestations sont plus susceptibles de survenir au niveau des zones exposées au soleil. L'utilisation régulière de produits hydratants sur la peau et les ongles peut être utile. Informez votre médecin si vos problèmes au niveau de la peau ou des ongles s'aggravent.
- Stomatite - inflammation de la muqueuse interne de la bouche.
- Réduction du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes ou neutrophiles) dans le sang.
- Réduction du nombre de plaquettes dans le sang

Annexe 16 : Questionnaire destiné aux patients

QUESTIONNAIRE PATIENT

Première partie : Patient et mode de vie

1. Quel est le sexe du patient ?

- Féminin
- Masculin

2. Quel âge avez-vous ?

- Entre 0 et 25 ans
- Entre 25 et 50 ans
- Entre 50 et 75 ans
- Entre 75 et 85 ans
- Entre 85 et 95 ans

3. Avez-vous été exposé à l'amiante ou toute autre substance cancérigène ?

- Non
- Oui

4. Est-ce que vous fumez ?

- Non
- Oui

5. Que fumez-vous ?

- Tabac
- Cigarette électronique
- Autre

6. Si oui, depuis combien de temps fumez-vous ?

- Entre 0 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 20 ans
- Entre 20 et 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Plus de 40 ans

7. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

- Entre 0 et 10 paquets années
- Entre 10 et 20 paquets années
- Entre 20 et 30 paquets années
- Plus de 30 paquets années

8. Avez-vous essayé d'arrêter de fumer ?

- Non
- Oui

9. Si oui, par quels moyens ?

- Substituts nicotiniques (patch, gomme à mâcher, spray…)
- Hypnose
- Acuponcture
- Autres

10. Etes-vous totalement sevré du tabac ?

- Non
- Oui

11. Si oui, depuis combien de temps êtes-vous totalement sevré du tabac ?

- Entre 0 et 1 an
- Entre 1 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

12. Etes-vous d'un naturel anxieux ?

- Non
- Oui

13. Avant l'instauration du traitement, aviez-vous un régime alimentaire particulier ?

- Non
- Oui, lequel ?

……

Deuxième partie : Patient et traitement

14. Quel est le nom de votre thérapie ciblée ?

- Tarceva
- Iressa
- Giotrif
- Xalkori
- Tagrisso
- Autre

15. Est-ce votre première ligne de traitement ?

- Non
- Oui

16. Avez-vous eu une ou plusieurs autre(s) thérapie(s) ciblée(s) auparavant ?

- Non
- Oui,

17. Si oui, laquelle(s) ?

- Tarceva
- Iressa
- Giotrif
- Xalkori
- Tagrisso
- Autre

Troisième partie : Relation patient-pharmacien

18. Allez-vous toujours dans la même pharmacie ?

- Non
- Oui

19. Dans quelle pharmacie allez-vous habituellement ?

- Pharmacie de ville
- Pharmacie de campagne
- Pharmacie de centre commercial

20. Depuis combien de temps connaissez-vous votre pharmacien ?

- Entre 0 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 15 ans
- Entre 15 et 20 ans
- Plus de 20 ans

21. Faites-vous confiance à votre pharmacien ?

- Non
- Oui

22. Avez-vous reçu des conseils de la part du pharmacien lors de la première délivrance du traitement (les précautions d'emploi, les éventuels effets indésirables …) ?

- Non
- Oui

23. Pouvez-vous énumérer les effets indésirables explicités par le pharmacien ?

- Non
- Oui

24. Avez-vous reçu des conseils différents par le médecin et par le pharmacien ?

- Non
- Oui

25. Est-ce que vous prenez d'autres médicaments pour d'autres indications (maladies) ?

- Non
- Oui, pour quelle(s) indication(s) ?

  ……

Quatrième partie : Patients et effets secondaires : connaissance, vécu et prise en charge

26. Avez-vous eu des effets secondaires à la suite de l'instauration de votre traitement ?

- Non
- Oui

27. Si oui, quels types d'effets secondaires avez-vous eu ?

- Troubles gastro-intestinaux (Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, autre)
- Troubles cutanéo-muqueux (Eruption cutanée, sècheresse, prurit, acné, mycose, autre)
- Trouble du métabolisme et de la nutrition (Diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie)
- Troubles oculaires (Troubles de la vision, sècheresse oculaire, conjonctivite, kératite, autre)
- Autres troubles
- Aucun effet secondaire

28. Quelle a été la durée de ces effets secondaires ?

- Quelques minutes
- Plusieurs heures
- Plusieurs jours
- Plusieurs semaines
- Plusieurs mois

29. Quelle est le retentissement de ces effets secondaires sur votre qualité de vie au quotidien sur une échelle de 0 à 10 (0 = aucun retentissement, 10 = retentissement maximal) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

30. Comment l'avez-vous vécu (sur une échelle de 0 à 10 ; 0 = très bien vécu, 10 = très mal vécu) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

31. Suite à ces effets indésirables, vers qui vous êtes-vous orienté ?

- Médecin prescripteur du CHU
- Infirmière coordinatrice
- Infirmièr(e) libérale
- Pharmacien de ville ou rétrocession
- Personne
- Autre

32. Lors de l'instauration de votre traitement, le médecin vous a-t-il remis la fiche OMEDIT de votre médicament ?

- Non
- Oui

33. Quels ont été les différents moyens mis en œuvre par le médecin pour contrer ces effets secondaires ?

- Conseils hygiéno-diététiques
- Recours à des médicaments
- Diminution de la dose de la thérapie ciblée
- Arrêt de la thérapie ciblée
- Consultation en urgence au CHU

34. Le pharmacien vous a-t-il proposé un traitement en vente libre pour pallier à ces effets secondaires ?

- Non
- Oui

35. Si oui, pouvez-vous préciser quel type de traitement ?

- Allopathie
- Phytothérapie
- Aromathérapie
- Homéopathie
- Compléments alimentaires
- Autre

36. Avez-vous pris des médicaments pour pallier à ces effets secondaires, prescrits par le médecin ?

- Non
- Oui,

37. Si oui, pouvez-vous préciser quel type de traitement ?

- Allopathie
- Phytothérapie
- Aromathérapie
- Homéopathie
- Compléments alimentaires
- Autre

38. A l'heure actuelle, avez-vous encore des effets secondaires ?

- Non
- Oui, mais c'est en cours de traitement (en voie de résolution)
- Oui

39. Etes-vous allez chercher des renseignements sur votre traitement sur internet (mode d'action, prise du médicament, effets secondaires…) ?

- Non
- Oui

40. Avez-vous eu recours à l'automédication pour pallier à la survenue de ces effets secondaires ?

- Non
- Oui

41. Quel soin de support avez-vous pris en automédication ?

- Allopathie
- Phytothérapie
- Aromathérapie
- Homéopathie
- Compléments alimentaires
- Autre

Cinquième partie : Les souhaits du patient

42. Auriez-vous souhaité un entretien personnalisé avec le pharmacien lors de la première délivrance du traitement ?

- Non
- Oui

43. Que souhaiteriez-vous de la part du personnel soignant (médecin, infirmières, pharmacien) pour améliorer votre prise en charge ?

- Des rendez-vous plus réguliers
- Un groupe de discussion
- Plus de conseils
- Autres
- Rie

Annexe 17 : Questionnaire destiné aux médecins

QUESTIONNAIRE MEDECIN

1. Quel est le sexe du médecin ?

- Féminin
- Masculin

2. Quel âge avez-vous ?

- Entre 0 et 25 ans
- Entre 25 et 35 ans
- Entre 35 et 45 ans
- Entre 45 et 55 ans
- Entre 55 et 65 ans

3. Combien de patient avez-vous sous thérapies ciblées orales ?

- Entre 0 et 5 patients
- Entre 5 et 10 patients
- Entre 10 et 20 patients
- Entre 20 et 30 patients
- Plus de 30 patients

4. Combien de patients avez-vous sous :

- Tarceva :
- Iressa :
- Giotrif :
- Xalkori :
- Tagrisso :
- Autre :

5. Lors de la primo-prescription, délivrez-vous automatiquement la fiche de l'OMEDIT du médicament prescrit au patient ?

- Non
- Oui

6. Si oui, prenez-vous le temps de la lire avec le patient ?

- Non
- Oui

7. Quels conseils donnez-vous aux patients lors de la primo-prescription du traitement ?

- Moment de prise (pendant ou en dehors des repas)
- Que faire en cas d'oubli du comprimé
- Intéractions médicamenteuses majeures
- Effets secondaires les plus fréquents
- Autre

8. Demandez-vous au patient le nom de son médecin traitant ?

- Non
- Oui

9. Demandez-vous au patient le nom de sa pharmacie ou de son pharmacien d'officine ?

- Non
- Oui

10. Pensez-vous qu'il serait utile de plus impliquer le pharmacien d'officine dans le suivi du patient ?

- Non
- Oui

11. Quelles recommandations faites-vous au patient s'il est « victime » d'un effet secondaire ?

- Contacter le médecin prescripteur (vous-même)
- Contacter l'infirmière coordinatrice
- Contacter le médecin traitant
- Contacter le pharmacien d'officine
- Autre

12. Connaissez-vous les principales intéractions médicamenteuses des thérapies ciblées ?

- Non
- Oui

13. Connaissez-vous les plantes qui peuvent interagir avec le traitement ?

- Non
- Oui

14. Si oui, lesquelles ?

- Millepertuis
- Pamplemousse
- Curcuma
- Thé vert
- Chardon – marie
- Soja
- Ail
- Echinacée pourpre
- Ginseng
- Gingko biloba
- Extraits de pépins de raisin
- Autre

Annexe 18 : Questionnaire destiné aux pharmaciens

QUESTIONNAIRE PHARMACIEN

1. Quel est le sexe du pharmacien ?

- Féminin
- Masculin

2. Quel âge avez-vous ?

- Entre 0 et 25 ans
- Entre 25 et 35 ans
- Entre 35 et 45 ans
- Entre 45 et 55 ans
- Entre 55 et 65 ans

3. Où exercez-vous ?

- Pharmacie de ville
- Pharmacie de campagne
- Pharmacie de quartier
- Pharmacie de centre commercial

4. Depuis combien de temps exercez-vous en officine ?

- Entre 0 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 15 ans
- Entre 15 et 20 ans
- Plus de 20 ans

5. Combien de patients avez-vous sous thérapies ciblées orales ?

- Entre 0 et 5 patients
- Entre 5 et 10 patients
- Entre 10 et 20 patients
- Entre 20 et 30 patients
- Plus de 30 patients

6. Combien de patients avez-vous sous :

- Tarceva :
- Iressa :
- Giotrif :
- Xalkori :
- Tagrisso :
- Autre :

7. Connaissez-vous les principaux effets secondaires de ces thérapies ciblées ?

- Non
- Oui

8. Selon vous quand apparaissent les effets indésirables ?

- Dans les premiers jours suivant l'instauration du traitement
- Dans les semaines suivant l'instauration du traitement
- Dans les mois suivant l'instauration du traitement
- Des années suivant l'instauration du traitement
- A n'importe quel moment

9. Avez-vous des patients sous thérapies ciblées qui viennent pour des conseils, suite à la survenue d'effets indésirables ?

- Non
- Oui

10. Si oui, quel est votre conseil pour un effet secondaire d'ordre :

- Gastro-intestinal ?
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Allopathie
  - Phytothérapie
  - Aromathérapie
  - Homéopathie
  - Compléments alimentaires
  - Autre

- Cutanéo-muqueux ?
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Allopathie
  - Phytothérapie
  - Aromathérapie
  - Homéopathie
  - Compléments alimentaires
  - Autre

- Hématologique ?
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Allopathie
  - Phytothérapie
  - Aromathérapie
  - Homéopathie
  - Compléments alimentaires

- Métabolique et nutritif ?
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Allopathie
  - Phytothérapie
  - Aromathérapie
  - Homéopathie
  - Compléments alimentaires
  - Autre

- Oculaire ?
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Allopathie
  - Phytothérapie
  - Aromathérapie
  - Homéopathie
  - Compléments alimentaires
  - Autre

11. Savez-vous qu'il existe des fiches informatives (OMEDIT, oncolien…) sur ces thérapies ciblées, destinées aux professionnels de santé ?

- Non
- Oui

12. Connaissez-vous les principales recommandations concernant ces thérapies ciblées (moment de prise, précautions d'emploi, intéractions médicamenteuses…) ?

- Non
- Oui

13. Quels conseils donnez-vous aux patients lors de la délivrance du traitement ?

- Moment de prise (pendant ou en dehors des repas)
- Que faire en cas d'oubli du comprimé
- Intéractions médicamenteuses majeures
- Effets secondaires les plus fréquents
- Autre

14. Vous sentez-vous à l'aise lors de la première délivrance de ce type de médicaments ? Sur une échelle de 0 à 10 (0 = pas du tout à l'aise, 10 = aucun soucis lors de la délivrance)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

15. Pensez-vous avoir un rôle majeur dans l'accompagnement des patients sous thérapies ciblées ?

- Non
- Oui

16. Lors de la première délivrance du traitement, pensez-vous qu'il serait possible d'organiser un entretien avec le patient pour faire le point sur ses interrogations ?

- Non
- Oui

17. Si non, pourquoi ?

- Manque de temps
- Manque de moyen
- Manque de connaissance
- Réticence du patient
- Autre

18. A la suite d'un effet secondaire, vers qui orientez-vous le patient ?

- Le médecin traitant
- Le médecin prescripteur (hospitalier)
- L'infirmière
- Le spécialiste (suivant l'effet secondaire) : exemple : si troubles oculaires → ophtalmologiste

19. Quel soin de support conseillez-vous le plus souvent ?

- Allopathie
- Homéopathie
- Phytothérapie
- Aromathérapie
- Compléments alimentaires
- Autre

20. Selon vous, quelles plantes sont contre-indiquées avec ces thérapies ciblées ?

- Millepertuis
- Pamplemousse
- Curcuma
- Thé vert
- Chardon – marie
- Soja
- Ail
- Echinacée pourpre
- Ginseng
- Gingko biloba
- Extraits de pépins de raisin
- Autre

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Le cancer du poumon [Internet]. 2019 [consulté le 7 oct 2019]. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Types-de-cancer/Le-cancer-du-poumon

2. INCa. Les traitements des cancers du poumon [Internet]. 2017 [consulté le 7 oct 2019]. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-poumon

3. INVS. Cancer du poumon / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2018 [consulté le 14 janv 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-poumon

4. Colonna M. Epidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). Rev Mal Respir Actual. 1 sept 2016 ;8(5) :308- 18.

5. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. Clin Chest Med [Internet]. déc 2012 [consulté le 14 janv 2019];33(4). Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875302/

6. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers--a review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juin 2012;48(9):1299- 311.

7. HAS. Haute Autorité de Santé - Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin [Internet]. 2013 [consulté le 14 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin

8. INCA. Traitements des cancers du poumon : mise à jour du guide pour les patients - Actualités [Internet]. 2018 [consulté le 14 janv 2019]. Disponible sur : https://www.e-

cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Traitements-des-cancers-du-poumon-mise-a-jour-du-guide-pour-les-patients

9. UICC. 8th Edition of the UICC TNM classification of Malignant Tumors published | UICC [Internet]. 2017 [consulté le 28 janv 2019]. Disponible sur : https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published

10. Chassagnon G, Bennani S, Revel M-P. Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules. Rev Pneumol Clin. 1 févr 2017;73(1):34- 9.

11. Chassagnon G, Revel MP. Dépistage du cancer du poumon : état des lieux et perspectives. J Radiol Diagn Interv. 1 oct 2016;97(4):369- 74.

12. ESMO. Cancer Patient Guides in French | ESMO [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur : https://www.esmo.org/Patients/Patient-Guides/Patient-Guides-by-Language/Cancer-Patient-Guides-in-French

13. Leduc C, Besse B. Les thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules en 2014. Rev Mal Respir. 1 févr 2015;32(2):182- 92.

14. Berradi H, Kaanane H, El Kadmiri N, Nadifi S. Concomitance of EGFR mutations and ALK rearrangement in patients with Lung Cancer. Gene Rep. 1 juin 2018a;11:196- 204.

15. Éberlé F. Caractérisation des principaux biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées en oncologie thoracique. Ann Pharm Fr. 1 nov 2013;71(6):369- 75.

16. Berradi H, Kaanane H, El Kadmiri N, Nadifi S. Concomitance of EGFR mutations and ALK rearrangement in patients with Lung Cancer. Gene Rep. 1 juin 2018b;11:196- 204.

17. IASLC. The IASLC Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer | International Association for the Study of Lung Cancer [Internet]. 2017 [consulté le 28 janv 2019]. Disponible sur : https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-egfr-testing-lung-cancer

18. Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Rev. Mal. Respir. 1 avr 2011;28(4):565- 77.

19. Baldacci S, Gervais R, Cortot A. Les cancers bronchiques non à petites cellules EGFR-mutés. Rev Mal Respir Actual. 1 sept 2017;9(2):213- 23.

20. Zhang Q, Zhang X-C, Yang J-J, Yang Z-F, Bai Y, Su J, et al. EGFR L792H and G796R: Two Novel Mutations Mediating Resistance to the Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib. J Thorac Oncol. 1 sept 2018;13(9):1415- 21.

21. Emery M, Girard N. Réarrangements de ALK, diagnostic, traitement, perspectives. Rev Mal Respir Actual. 1 mai 2014;6(2):140- 3.

22. Berradi H, Kaanane H, El Kadmiri N, Nadifi S. Concomitance of EGFR mutations and ALK rearrangement in patients with Lung Cancer. Gene Rep. 1 juin 2018c;11:196- 204.

23. Moro-Sibilot D, McLeer Florin A, Toffart A-C, Lantuejoul S. Translocation EML4-ALK : Techniques de détection, variantes, implications thérapeutiques. Rev Mal Respir Actual. 1 oct 2012;4(6):599- 603.

24. Dorward DA, Walsh K, Oniscu A, Wallace WA. Molecular pathology of non-small cell lung cancer. Diagn Histopathol. 1 oct 2017a;23(10):450- 7.

25. Yu Y, Ou Q, Wu X, Bao H, Ding Y, Shao YW, et al. Concomitant resistance mechanisms to multiple tyrosine kinase inhibitors in ALK-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1 janv 2019;127:19- 24.

26. 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.

27. Dorward DA, Walsh K, Oniscu A, Wallace WA. Molecular pathology of non-small cell lung cancer. Diagn Histopathol. 1 oct 2017b;23(10):450- 7.

28. IASLC. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer | International Association for the Study of Lung Cancer [Internet]. 2016 [consulté le 28 janv 2019]. Disponible sur : https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer

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

30. Facchinetti F, Rossi G, Bria E, Soria J-C, Besse B, Minari R, et al. Oncogene addiction in non-small cell lung cancer: Focus on ROS1 inhibition. Cancer Treat Rev. avr 2017;55:83- 95.

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

32. Réseau Espace Santé Cancer. Référentiels appareil respiratoire : Cancer non à petites cellules | Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes [Internet]. 2019 [consulté le 28 janv 2019]. Disponible sur : https://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiel-cnapc.aspx

33. Jean-Lionel B. L'homéopathie, une réponse intéressante aux effets secondaires des thérapies ciblées. Rev. Homéopathie. 1 sept 2017;8(3):130- 6.

34. VIDAL - Erlotinib [Internet]. [consulté le 14 nov 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/22703/erlotinib/

35. Erlotinib – TARCEVA® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erlotinib-tarceva/

36. Thomann P, Gairard-Dory AC, Joret N, Mennecier B, Gourieux B, Quoix E. Évaluation de la polymédication des patients âgés atteints de cancers bronchiques. Pharm Hosp Clin. 1 avr 2018;53(2):81- 6.

37. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, Basappa N, Butts CA, Chu Q, et al. Gastric Acid Suppression Is Associated With Decreased Erlotinib Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 1 janv 2015;16(1):33- 9.

38. Tarceva, INN-erlotinib- Europa EU [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_fr.pdf

39. VIDAL - Géfitinib [Internet]. [consulté le 14 nov 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/22947/gefitinib/

40. Géfitinib - IRESSA® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://oncolien.sfpo.com/oncolien/gefitinib-iressa/

41. Iressa, INN-gefetinib- Europa EU [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_fr.pdf

42. VIDAL - Crizotinib [Internet]. [consulté le 15 nov 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/23471/crizotinib/

43. Crizotinib – XALKORI® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 oct 2019]. Disponible sur: https://oncolien.sfpo.com/oncolien/crizotinib-xalkori/

44. Xalkori, INN-crizotinib- Europa EU [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_fr.pdf

45. VIDAL - Afatinib [Internet]. [consulté le 15 nov 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/23909/afatinib/#mecanisme

46. Afatinib – GIOTRIF® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 oct 2019]. Disponible sur : https://oncolien.sfpo.com/oncolien/giotrif-afatinib/

47. Giotrif, INN-afatinib- Europa EU [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130925126644/anx_126644_fr.pdf

48. VIDAL - Céritinib [Internet]. [consulté le 15 nov 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/24279/ceritinib/#mecanisme

49. Céritinib – ZYKADIA® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur: https://oncolien.sfpo.com/oncolien/zykadia/

50. Zykadia, INN-céritinib- Europa EU, [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_fr.pdf

51. VIDAL - Alectinib [Internet]. [consulté le 12 nov 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/24566/alectinib/#mecanisme

52. Alectinib – ALECENSA® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://oncolien.sfpo.com/oncolien/alectinib-alecensa/

53. Alecensa, INN-alectinib- Europa EU, [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_fr.pdf

54. VIDAL - Osimertinib [Internet]. [consulté le 12 nov 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/24663/osimertinib/#mecanisme

55. Osimertinib – TAGRISSO® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://oncolien.sfpo.com/oncolien/osimertinib-tagrisso/

56. Tagrisso, INN-osimertinib- Europa, [Internet] [consulté le 10 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_fr.pdf

57. Descourt R, Perol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, et al. Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: A multicentric real-world study (BRIGALK study). Lung Cancer. 1 oct 2019;136:109- 14.

58. Umbela S, Ghacha S, Matuknauth R, Gause S, Joshee S, Deshmukh RR. Brigatinib: New-generation ALK inhibitor for nonsmall cell lung cancer. Curr. Probl. Cancer [Internet]. 6 mai 2019 [consulté le 12 oct 2019]; Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147027218304525

59. Basit S, Ashraf Z, Lee K, Latif M. First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: Clinical and designing strategy update of lorlatinib. Eur. J. Med. Chem. 7 juill 2017;134:348- 56.

60. 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.

61. Lorviqua, INN-lorlatinib- Europa, [Internet] [consulté le 22 dec 2019]; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_fr.pdf

62. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. 2018 [consulté le 22 sept 2019]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

63. Support Documentation | MedDRA [Internet]. [consulté le 19 nov 2018]. Disponible sur : https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation

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

65. Fougere É, Perrichon B, Buxeraud J. Une diarrhée chez un patient adulte. Actual. Pharm. 1 mars 2019;58(584, Supplement):27- 8.

66. Mennecier B, Dansin E. Évaluation, prévention et gestion des toxicités des inhibiteurs d'ALK et d'EGFR. Rev. Mal. Respir. Actual. 1 oct 2018;10(3):454- 65.

67. 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.

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

69. 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.

70. Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. Actual. Pharm. 1 mars 2014b;53(534):47- 52.

71. Gervais C. Constipation et cancer : stratégies actuelles. Bull. Cancer (Paris). 1 sept 2016;103(9):794- 804.

72. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer présentant des troubles digestifs. Actual. Pharm. 1 avr 2016;55(555):51- 4.

73. Ducrotté P. Ballonnement abdominal : où en est-on ? Gastroentérologie Clin. Biol. 1 oct 2009;33(10, Supplement):F94- 100.

74. Hantraye B, Leroux A, Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Actual Pharm. 1 déc 2015;54(551):22-7.

75. Zhang X, Ran Y-G, Wang K-J. Risk of severe rash in cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Future Oncol. Lond. Engl. déc 2016;12(23):2741- 53.

76. Battu C. L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds. Actual. Pharm. 1 juin 2018;57(577):57- 60.

77. Clause A-L, Vanderheyde K, Pieters T. Sécurité de la réintroduction de l'erlotinib à faible posologie après un syndrome main-pied induit par l'erlotinib dans une tumeur de Pancoast-Tobias. Rev Mal Respir. 1 sept 2014;31(7):628- 31.

78. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 1 mai 2004;100(9 Suppl):2026-46.

79. Eilers J, Million R. Clinical Update: Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. Semin Oncol Nurs. 1 nov 2011;27(4):e1-16.

80. Hello M, Barbarot S, Connault J. Manifestations cutanées des thérapies ciblées. Rev Médecine Interne. 1 mai 2012;33(5):273-8.

81. Goto A, Ozawa Y, Koda K, Akahori D, Koyauchi T, Amano Y, et al. Clinical impact of minocycline on afatinib-related rash in patients with non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. Respir Investig. 1 mars 2018;56(2):179-83.

82. Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: treatment strategies in patients with meta-static non-small cell lung cancer. J Am Acad Dermatol 2013;69(3):463-72.

83. Gyan E, Raynard B, Durand J-P, Guily JLS, Gouy S, Movschin ML, et al. Malnutrition in Patients With Cancer: Comparison of Perceptions by Patients, Relatives, and Physicians—Results of the NutriCancer2012 Study. J Parenter Enter Nutr. 2018;42(1):255-60.

84. La dénutrition : quand manger n'a plus de goût [Internet]. Ligue contre le cancer. [consulté le 27 nov 2018]. Disponible sur : /vivre/article/27888_la-denutrition-quand-manger-na-plus-de-gout

85. Moreau C, Clere N. Prise en charge de la dénutrition des patients cancéreux à l'officine. Actual Pharm. 1 mai 2017;56(566):41-3.

86. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Trichomegaly and other external eye side effects associated with epidermal growth factor. Cutan. Ocul. Toxicol. sept 2012;31(3):195- 7.

87. Bense M. Sécheresse oculaire et homéopathie. Rev. Homéopathie. 1 juin 2017;8(2):76- 81.

88. Creuzot-Garcher C. La sécheresse oculaire liée aux médications systémiques. /data/revues/01815512/v32i1/S018155120800003X/ [Internet]. 26 févr 2009 [consulté le 27 nov 2018]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/201995

89. Berthélémy S. Conseil à un patient se plaignant d'une conjonctivite d'origine allergique. Actual Pharm. 1 juin 2012;51(517):31-4.

90. Chiambaretta F, Gerbaud L, Fauquert J-L. La prise en charge de la conjonctivite allergique. Enquête observationnelle auprès des ophtalmologistes. J Fr Ophtalmol. 1 janv 2014;37(1):9-17.

91. Conjonctivite bactérienne aiguë - Troubles oculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [consulté le 27 nov 2018]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/troubles-conjonctivaux-et-scl%C3%A9raux/conjonctivite-bact%C3%A9rienne-aigu%C3%AB

92. Fiches de bon usage des produits de santé [Internet]. [consulté le 27 sept 2019]. Disponible sur : http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,3124,3454.html

93. Homepage [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [consulté le 27 sept 2019]. Disponible sur : https://oncolien.sfpo.com/

94. Prévention et gestion des effets indésirables : erlotinib - Molécules de E à M (d.c.i) [Internet]. [consulté le 27 sept 2019]. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables/Molecules-de-E-a-M-d.c.i/Erlotinib

95. Entretiens anticancéreux oraux : les modalités validées par l'INCa - 16/10/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [consulté le 20 oct 2019]. Disponible sur : https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/entretiens-anticancereux-oraux-les-modalites-validees-par-l-inca.html

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

AL SAFANDI Auda

Effets secondaires des thérapies ciblées en oncologie thoracique. Rôle du pharmacien d'officine.

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 176 p.

RESUME

Depuis quelques années, les traitements anticancéreux sont de plus en plus délivrés en officine, notamment une classe thérapeutique assez récente : les thérapies ciblées. Les patients continuent à être suivis en milieu hospitalier via les consultations et examens médicaux, mais, la délivrance du traitement se fait désormais en ville. Les patients sont donc amenés à voir le pharmacien une fois par mois dans le cadre de la délivrance de leur traitement. Lors de l'apparition d'un effet secondaire, le pharmacien se trouve donc aux premières loges pour conseiller et orienter le patient. Le pharmacien doit être en mesure de répondre efficacement à la demande et aux attentes des patients en apportant des conseils avisés à ceux-ci. Qu'en est-il réellement au comptoir ? Le patient reçoit-il toutes les informations nécessaires à la bonne observance de son traitement ?

MOTS CLES : Thérapies ciblées – Oncologie – Pharmacien – Effets secondaires

---

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur

Membres : Mr THIBERVILLE Luc, Professeur

Mr VIEREN Franck, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 12 février 2020