



HAL
open science

Rôle du pharmacien dans l'accompagnement de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules

Chloé Macaux

► **To cite this version:**

Chloé Macaux. Rôle du pharmacien dans l'accompagnement de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03617481

HAL Id: dumas-03617481

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03617481v1>

Submitted on 23 Mar 2022

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

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



THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DE
PATIENTS ATTEINTS DE CANCER BRONCHIQUE NON A
PETITES CELLULES

Présentée par
Chloé MACAUX

**Soutenue publiquement le 10 Décembre 2021
devant le jury composé de**

Monsieur Christophe Denoyelle

Président du jury

Monsieur Alexandre Valfer

Examineur

Thèse dirigée par Michel BOULOUARD

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique

KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR.....	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR.....	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR.....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier).....	Pharmacie clinique
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR.....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Merci à Monsieur Boulouard Michel qui a accepté d'endosser le rôle de directeur thèse. Il m'a apporté de précieux conseils dans l'élaboration de ce travail.

Merci à Monsieur Denoyelle Christophe ainsi qu'à Monsieur Valfer Alexandre d'avoir accepté de faire partis de mon jury. Je tenais à les remercier pour leur réactivité dans leur échange et pour leur soutien.

Merci à ma Maman et à mon frère pour leur soutien sans faille dans tout ce que j'entreprends. Ils sont un réel pilier dans mon quotidien.

Merci à mes deux grand-mères pour l'amour qu'elles m'apportent. J'ai également une grande pensée pour mes deux étoiles, mon grand-père et Clémence.

Merci à mes amis, ceux qui auront rendu ces années d'études si formidables, Élise, Clara R, Clara P, Emma, Manon, Camille C, Camille LB, Marie, Anais, Johanna, Matthieu et Thomas.

Merci à mes amis de Lyon, qui auront fait preuve d'un soutien lors de l'élaboration de cette thèse, Éléa et Bastien.

Enfin Merci à Cyril, qui m'accompagne au quotidien.

Merci pour tout.

Table des matières

INTRODUCTION	9
1. LE CANCER.....	11
1.1. LA CELLULE ET LE CYCLE CELLULAIRE	11
1.1.1. <i>La cellule.....</i>	11
1.1.2. <i>Le cycle cellulaire.....</i>	13
1.2. LA CELLULE CANCEREUSE ET LE CANCER	15
1.2.1. <i>Les différents types de tumeurs.....</i>	16
1.2.2. <i>Les proto-oncogènes et les anti-oncogènes</i>	17
1.2.3. <i>Evolution.....</i>	19
1.2.4. <i>Diagnostic et classification des tumeurs malignes solides.....</i>	22
1.2.5. <i>Bilan et diagnostic.....</i>	23
1.2.6. <i>Epidémiologie des cancers.....</i>	26
1.3. L'ANGIOGENESE.....	27
1.3.1. <i>L'angiogénèse physiologique.....</i>	27
1.3.2. <i>L'angiogénèse tumorale.....</i>	29
1.3.3. <i>Le VEGF.....</i>	30
1.4. LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX	30
1.4.1. <i>La chirurgie et la radiothérapie.....</i>	31
1.4.2. <i>Les traitements systémiques.....</i>	34
2 LE CANCER DU POUMON & EVOLUTION DES TRAITEMENTS DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES (CBNPC).....	40
2.1 ANATOMIE, PHYSIOLOGIE ET HISTOLOGIE	41
2.1.1 <i>Anatomie thoracique.....</i>	41
2.1.2 <i>Physiologie respiratoire.....</i>	45
2.1.3 <i>Histologie broncho-pulmonaire.....</i>	49
2.2 PHYSIOPATHOLOGIE	53
2.2.1 <i>Physiopathologie.....</i>	53
2.2.2 <i>Épidémiologie.....</i>	56
2.2.3 <i>Facteurs de risque.....</i>	58
2.2.4 <i>Les différents types histologiques.....</i>	60
2.3 DIAGNOSTIC & BILAN PRE-THERAPEUTIQUE.....	66
2.3.1 <i>Diagnostic.....</i>	66
2.3.2 <i>Bilan pré-thérapeutique.....</i>	71
2.3.3 <i>Recherche de biomarqueurs.....</i>	74
2.4 MODALITES DE TRAITEMENTS.....	76
2.4.1 <i>Traitements locorégionaux.....</i>	76
2.4.2 <i>Chimiothérapie.....</i>	78
2.4.3 <i>Thérapies ciblées anti-angiogéniques.....</i>	83
2.4.4 <i>Thérapies ciblées anti-EGFR.....</i>	83
2.4.5 <i>Thérapies ciblées anti-ALK.....</i>	90
2.4.6 <i>Immunothérapie.....</i>	92
2.5 PRISE EN CHARGE DU PATIENT.....	96
2.5.1 <i>Traitement des CBNPC de stade I et II.....</i>	96
2.5.2 <i>Traitement des CBNPC de stade III.....</i>	98
2.5.3 <i>Traitement des CBNPC de stade IV.....</i>	99
3 LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC.....	100
3.1. MISE EN PLACE D'UN BILAN DE MEDICATION	102
3.2. MISE EN PLACE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.....	102
3.2. ACCOMPAGNEMENT DANS LES EFFETS INDESIRABLES DE LA MALADIE	103
3.2.1. <i>Effets indésirables digestifs.....</i>	104
3.2.2. <i>Effets indésirables cutanés.....</i>	105
3.2.3. <i>Effets indésirables hématologiques.....</i>	106
3.2.4. <i>Effets indésirables cardio-pulmonaires.....</i>	106
Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de CBNPC – Chloé Macaux	5

3.2.6. Effets indésirables sur les phanères.....	107
3.2.7. Effets indésirables musculo-squelettiques.....	107
3.2.8. Effets indésirables sur les organes reproducteurs.....	108
CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
ANNEXES	112

Liste des figures

Figure 1 - Les différentes phases du cycle cellulaire.....	14
Figure 2 - Croissance d'une tumeur.....	20
Figure 3- Classification TNM du sein.....	25
Figure 4 - Circulation sanguine.....	27
Figure 5 - Capillaire sanguin.....	28
Figure 6 - Principes de la radiothérapie.....	32
Figure 7 - Evolution des différents anticorps monoclonaux.....	39
Figure 8 - Cage thoracique.....	41
Figure 9 - Scanner cage thoracique.....	42
Figure 10 – Poumon.....	43
Figure 11 - Ramification pulmonaire.....	44
Figure 12 - Échanges gazeux.....	48
Figure 13 - Structure histologique du poumon.....	49
Figure 14 - Histologie des poumons :.....	52
Figure 15 - Dissémination métastatique.....	55
Figure 16 - Incidence en fonction des régions.....	57
Figure 17 - Incidence de la mortalité en fonction du sexe.....	57
Figure 18 - Evolution de l'incidence en fonction des types histologiques en France.....	62
Figure 19 – Cancer bronchique à petites cellules (CBPC).....	63
Figure 20 - Carcinome épidermoïde.....	64
Figure 21 – Adénocarcinome.....	65
Figure 22 - Rôle de l'EGFR non muté.....	84
Figure 23 -Rôle de l'EGFR Muté.....	86
Figure 24 - Chromosome 2 avec les gènes ALK et EML4.....	90
Figure 25 - Échappement au contrôle immunitaire.....	93
Figure 26 - Réactivation d'un lymphocyte T inactivé par une cellule tumorale.....	94

Liste des annexes

Annexe 1 - Type de cancer bronchique en fonction du tissu atteint.....	112
Annexe 2 - Taux de survie en fonction des types de cancer du poumon	112
Annexe 3 - Questionnaire G8 pour évaluer le PS.....	112
Annexe 4 - Résumé des différentes chimiothérapies	113
Annexe 5 - Résumé des antinéoplasiques	113
Annexe 6 - Résumé des anti EGFR	113
Annexe 7 - Résumé des anti ALK	113
Annexe 8- Fiche de suivi patient.....	119
Annexe 9 - Bulletin d'adhésion	121
Annexe 10 - Accord du patient	122

Introduction

Le cancer est un enjeu majeur de santé publique car il représente aujourd'hui la première cause de décès chez l'homme et la deuxième cause chez la femme. En 2018, 382 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués. Le cancer de la prostate reste le plus fréquent chez l'homme et ceux du sein et du poumon chez la femme. Le cancer du poumon reste le cancer le plus meurtrier en France et c'est le 3^e plus fréquent.

Le cancer du poumon est un cancer au sombre pronostic avec une survie à 5 ans égale à 17% et à 10 ans égale à 10%.

Cependant, la cancérologie traverse une révolution profonde avec l'arrivée de la médecine personnalisée. Grâce aux thérapies ciblées, nous arrivons à un changement de paradigme dans la façon d'appréhender la prise en charge des patients.

Alors qu'hier nous avions tendance à accompagner les patients nouvellement diagnostiqués sur leur fin de vie, aujourd'hui les patients ont une espérance de vie nettement améliorée et la façon de les prendre en charge évolue considérablement.

Désormais, de nouvelles tendances se développent telles que la chirurgie ambulatoire et l'hospitalisation à domicile.

La radiothérapie tend à évoluer drastiquement avec des techniques plus ciblées et plus sécurisées en épargnant les zones saines en hyperfractionnant les doses.

La biologie moléculaire permet de mieux caractériser les tumeurs et permet le recours aux thérapies ciblées. Dorénavant, la biologie moléculaire prendra une place centrale dans le diagnostic et le choix de la thérapie en proposant des méthodes de plus en plus sophistiquées pour mettre en évidence les modifications moléculaires. Ainsi, de plus en plus de tumeurs se voient caractérisées et la prise en charge devient donc personnalisée en fonction du type de tumeur.

Enfin, de nouvelles formes galéniques arrivent sur le marché avec le développement de chimiothérapies et de thérapies ciblées orales, permettant d'être réalisées à domicile. La chimiothérapie orale représente aujourd'hui 25% des traitements pour tous les cancers confondus.

La prise *per os* des médicaments est un allié considérable dans le développement de l'hospitalisation à domicile, qui apporte au patient plus de confort et de flexibilité et ainsi une meilleure qualité de prise en charge.

Avec le développement, de toutes ces tendances, nous observons que la prise en charge du patient atteint de cancer du poumon et tout particulièrement de CBNPC est en pleine mutation.

Alors qu'auparavant le patient était soigné à l'hôpital pour accompagner sa fin de vie, il se retrouve avec une espérance de vie augmentée chez lui. Ainsi, le rôle du pharmacien d'officine et du médecin généraliste se retrouvent au centre de la prise en charge du patient car ils l'accompagneront et le conseilleront durant tout son parcours de soin.

Cette thèse d'exercice a donc pour objectif de mettre en avant les différentes thérapies qui s'offrent aujourd'hui au patient atteint de CBNPC et de montrer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces patients.

1. Le cancer

1.1. La cellule et le cycle cellulaire

1.1.1. La cellule

La cellule est l'unité structurale de la vie. Par définition, toute cellule dispose de trois propriétés fondamentales : la capacité d'effectuer les réactions biochimiques, les moyens de détecter les modifications ou les messages en provenance de son milieu et la faculté de se diviser et de se reproduire.

On distingue les organismes unicellulaires, constitués par des cellules isolées qui se multiplient par simple division cellulaire, des organismes pluricellulaires, constitués d'un nombre variable de cellules, regroupées en tissus, organes et appareils spécialisés dans une fonction. La reproduction cellulaire est dite sexuée dans les cellules pluricellulaires.

1.1.1.1. Structure et constituants

En plus de l'eau et des sels, une cellule est constituée de quatre grands types de molécules organiques : (Bassaglia 2004)¹

- Les **glucides** : ils représentent la principale source d'énergie pour la cellule.
- Les **lipides** : leur rôle et leur structure sont variables. Les principaux sont le **cholestérol** et ses **dérivés**, les **acides gras** et les **phospholipides**.
- Les **protéines** : leurs rôles sont différents en fonction de leur structure. On distingue les **protéines de structure**, qui ont pour rôle de maintenir la structure de la cellule ou des tissus, les **enzymes**, qui ont pour rôle de réaliser des réactions biochimiques et les **protéines messagers** qui délivrent l'information interne aux cellules ou entre les cellules.
- Les **acides nucléiques** : on distingue **l'ADN**, support de l'information génétique, de **l'ARN**, qui participe au passage de l'information portée par l'ADN au reste de la cellule.

Malgré leurs rôles différents, les cellules disposent toutes d'une structure générale et d'un mode de fonctionnement comparables.

La cellule est délimitée par une **membrane plasmique**, constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle sont enchâssées de nombreuses protéines, dispose d'un **cytoplasme**, constitué d'eau, de sels et de molécules organiques et d'un **noyau**, qui contient l'**ADN**.

L'ADN (Acide Désoxyribonucléique) est une macromolécule formée de deux brins correspondants chacun à l'enchaînement de **nucléotides**.

Les nucléotides sont les unités de base de l'ADN et correspondent à l'association d'une **base purique** (Adénine ou Guanine) ou **pyrimidique** (Cytosine ou Thymine), d'un **sucre** (désoxyribose) et d'**acide phosphorique**.

La conformation de l'ADN est en **double hélice** dans laquelle les deux brins sont maintenus par des liaisons fiables entre les bases des nucléotides qui se trouvent face à face.

Lors de la mitose, l'ADN se condense sous forme de **chromosomes**. Le **caryotype** représente alors l'ensemble des chromosomes. (Bassaglia 2004)¹

1.1.1.2. De l'information génétique à la fonction cellulaire

L'ADN supporte l'information génétique car il comporte les **gènes** dont l'expression réglera le fonctionnement général de la cellule.

Un gène correspond donc à une séquence déterminée de nucléotides.

L'ADN double brin dispose d'une petite taille, il reste donc dans le noyau, il sera alors **transcrit** en **ARN monobrin**, ira dans le **cytoplasme** et sera **traduit** en **protéines** qui auront une fonction cellulaire.

1.1.1.3. Conservation de l'information génétique : réparation et modification

La survie d'une espèce et de l'individu **exige la conservation intacte** de son ADN.

Cependant, lors de la traduction, des **mutations** peuvent survenir dans la structure de l'ADN, comme le remplacement d'une base par une autre, l'insertion ou la perte de plusieurs bases.

Il existe physiologiquement des **mécanismes de réparation de l'ADN** qui utilisent différentes enzymes capables de **reconnaître** la mutation, **d'exciser** les bases anormales et de les **remplacer** par les bases physiologiques.

Néanmoins, certaines mutations pourront passer inaperçues, modifiant la fonction de la protéine et seront inscrites dans le patrimoine génétique de l'individu, on dit que cette mutation est **héréditaire**.

Des **mutations acquises** pourront également survenir de façon **sporadique** ou dues à l'exposition à des **agents dits mutagènes**, capables de provoquer des altérations de l'ADN. Les agents mutagènes seront dits **cancérogènes** s'ils s'attaquent à des **gènes contrôlant la division cellulaire**.

Les agents mutagènes peuvent être des **agents chimiques** (benzène et ses dérivés par exemple), des **agents physiques** (radiations ionisantes ou rayons solaires par exemple) et certains **virus** (VIH, Papillomavirus par exemple).

1.1.2. Le cycle cellulaire

1.1.1.1. *Division et cycle cellulaire*

La division cellulaire permet de donner naissance à deux **cellules filles** identiques à la **cellule mère**, elles doivent donc disposer de la même information génétique afin de participer à l'**homéostasie cellulaire**.

La division est contrôlée par d'autres cellules de l'organisme, notamment grâce à des facteurs stimulant ou inhibant la prolifération cellulaire.

Au cours de sa vie, toute cellule passe par différentes phases constituant le cycle cellulaire.

Les cellules en **phase G0** sont dites quiescentes. Elles sont en dehors du cycle cellulaire et ne sont pas en activité. Elles peuvent cependant être recrutées en rentrant dans le cycle cellulaire pour se diviser, en présence de facteur stimulant la prolifération.

Une fois rentrée dans le cycle, la cellule passe en **phase G1** dont la durée est variable, pour effectuer ses fonctions physiologiques. Sous l'action de facteurs de prolifération, la cellule progresse dans le cycle cellulaire pour passer en **phase S** au cours de laquelle une réplication de son ADN aura lieu.

A la fin de cette phase, la cellule disposera de deux molécules d'ADN identiques dans son noyau.

Toujours sous l'action de signaux de prolifération, la cellule progresse et entre en **phase G2**, où elle disposera d'une activité métabolique importante car le matériel cellulaire double pour permettre la survie des cellules filles.

La cellule arrive enfin à l'étape ultime de la **phase M** où la mitose aura lieu. La cellule dispose alors de deux noyaux et l'ADN se condense sous forme de **chromosomes** afin de permettre une bonne ségrégation des deux molécules d'ADN : la cellule mère se divise en deux cellules filles. (Maillet 2006)² (Figure 1)

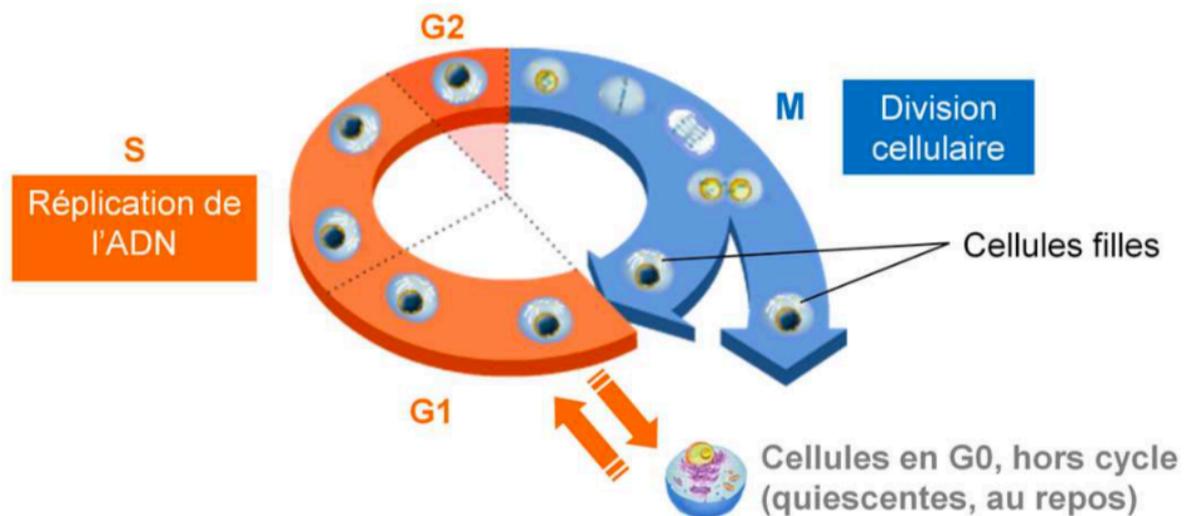


Figure 1 - Les différentes phases du cycle cellulaire

1.1.1.4. Fonctionnement général d'une cellule

Captation de l'information

Les **facteurs de croissance** ou « **growth factors** », se **fixent** sur leurs récepteurs spécifiques et délivrent un **message** de prolifération aboutissant à la division cellulaire. Les récepteurs sont des protéines transmembranaires.

Chaque facteur de croissance aura une **spécificité** pour un ou plusieurs types cellulaires.

Exemples : EGFR (« Epidermal Growth Factor Receptor ») et HER (« Human Epidermal Growth Factor Receptor ») pour les cellules épithéliales, CSFR (« Colony Stimulating Factor Receptor ») pour les cellules hématopoïétiques, PDGFR (« platelet-derived growth factor receptor ») pour les cellules mésenchymateuses, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales et VEGFR (« Vascular Endothelium Growth Factor Receptor ») pour les cellules endothéliales.

Transmission de l'information

Une fois le facteur fixé sur le récepteur, ce dernier change de configuration permettant l'activation du **domaine intracellulaire tyrosine kinase** du récepteur.

Il y a alors transduction du signal par des cascades de réactions, c'est ce qu'on appelle la **signalisation intracellulaire** pour permettre la transcription des gènes activés.

Ces gènes peuvent être des **proto-oncogènes** qui codent des protéines favorisant la division cellulaire ou des **anti-oncogènes** qui s'opposent à la division et favorisent la mort cellulaire. (Maillet 2006)²

Contrôle de la division cellulaire : prolifération et apoptose

L'apoptose correspond à la mort cellulaire contrôlée génétiquement.

La cellule provoque sa propre mort en activant les gènes de l'apoptose sous l'action de **facteurs pro-apoptotiques** ou en repérant des anomalies cellulaires sur son ADN.

Tandis que certaines voies **activent** l'apoptose, les voies **Bax et Bad** par exemple, d'autres **l'inhibent**, notamment la voie **bcl**.

Une fois qu'un signal d'apoptose est généré, la mort cellulaire est enclenchée par la **voie mitochondriale** en grande majorité et par la **voie membranaire**, dans une moindre mesure, en passant par l'activation de récepteurs membranaires dits de mort cellulaire. (Maillet 2006)²

Ces voies d'apoptose activées aboutissent à l'activation d'enzymes appelées **caspases** à activité protéolytique qui conduisent à l'autodestruction cellulaire.

L'équilibre entre prolifération, division cellulaire et apoptose est donc primordial afin de garantir le **maintien homéostatique**.

Ainsi, les cellules cancéreuses ont un défaut d'apoptose.

1.2. La cellule cancéreuse et le cancer

On vient de voir que la division cellulaire était une fonction physiologique des cellules régulée par des messages en provenance du reste de l'organisme.

Au cours de mécanismes pathologiques variés, des cellules peuvent se mettre à proliférer de façon anormale et donner ainsi naissance à des tumeurs.

La prolifération incontrôlée par l'environnement donne généralement naissance à des **tumeurs bénignes**, tels que les **adénomes** et les **kystes**.

En revanche, les **tumeurs malignes** présentent des anomalies génomiques provoquées à la suite de **mutations héréditaires** ou **acquises** touchant en premier lieu les gènes impliqués dans la division cellulaire. Ces mutations vont alors favoriser la prolifération cellulaire échappant à tout contrôle.

1.2.1. Les différents types de tumeurs

Les tumeurs bénignes ne disposent pas d'anomalies génomiques, cytologiques ou tissulaires. Elles ne se dissémineront pas au reste de l'organisme contrairement aux tumeurs malignes.

En effet, les cellules cancéreuses ou anaplasiques ne disposeront pas de caractère différencié, on parle alors de **dédifférenciation**, elles pourront infiltrer les tissus avoisinants, en créant des **métastases** et pourront créer des **néovaisseaux** nécessaires à leur survie et à la croissance tumorale. Cette néovascularisation pathologique appelée **néoangiogénèse** participe à la dissémination métastatique.

Les cellules cancéreuses développent de nouvelles propriétés qui s'expliquent par l'instabilité des cellules malignes qui accumulent les mutations et par leur prolifération qui échappe au contrôle de son environnement.

La cellule cancéreuse devient également capable de synthétiser ses propres facteurs de croissance ainsi que ceux d'autres cellules, comme les cellules endothéliales ce qui facilite alors la dissémination à distance.

Les cellules métastatiques quittent la tumeur initiale et provoquent l'apparition de tumeurs secondaires ou métastases dans le but de coloniser l'organisme.

Elles diminuent également leur adhésion au tissu physiologique auquel elles appartiennent et utilisent les néovaisseaux pour rejoindre la circulation systémique. Elles peuvent alors se fixer et se développer dans d'autres tissus à distance de la tumeur initiale.

Pour conclure, à la différence des tumeurs bénignes qui resteront locales, les tumeurs malignes disposent d'une **autosuffisance en facteurs de croissance**, d'une **insensibilité aux signaux anti-prolifératifs**, d'un **potentiel de réplification illimité**,

d'une **angiogénèse permanente**, d'un **défaut d'apoptose** et réalisent une **invasion tissulaire** grâce à l'adhésion des métastases. (Barrett 2008)³

1.2.2. Les proto-oncogènes et les anti-oncogènes

Comme toute fonction cellulaire, la division et la prolifération sont contrôlées par des gènes.

Les **proto-oncogènes** favorisent la division lorsqu'un message de prolifération périphérique arrive.

Les **anti-oncogènes** freinent et inhibent la division cellulaire lorsque celle-ci n'est pas nécessaire et que des messages inhibiteurs sont présents dans l'environnement de la cellule.

Dans une cellule normale, il existe donc un **équilibre** entre ces 2 types de gènes en fonction des messages environnementaux.

Les proto-oncogènes sont très nombreux et correspondent aux gènes codant pour des **facteurs de croissance** et pour leurs **récepteurs**, pour des **signaux de transduction du signal** comme **Ras** et **Raf**, pour des **facteurs de transcription du message de prolifération** comme **Myc** mais également pour les **cyclines** ou les **mTOR** («mammalian target of rapamycin ») .

Dans une cellule cancéreuse, ces proto-oncogènes physiologiques vont subir des mutations activatrices ou des amplifications qui facilitent la division cellulaire en rendant la cellule insensible aux messages régulateurs en provenance de son environnement. Ils deviennent alors des **oncogènes**.

Une cellule cancéreuse va se débarrasser des anti-oncogènes qui s'opposent à sa prolifération en induisant des **mutations inhibitrices** ou en les éliminant complètement de son génome par **délétion**.

Le **gène p53** est un anti-oncogène puissant souvent inhibé ou qui disparaît dans les cellules cancéreuses, surtout lorsqu'elles sont agressives.

D'autres anti-oncogènes ont été décrits en relation avec l'apparition d'une tumeur maligne comme des mutations des **gènes BRCA1** (« breast cancer 1 ») et **BRCA2** (« breast cancer 2 ») dans certains cancers du sein héréditaires ou le **gène PCA** (« Prostate Cancer ») dans le cancer de la prostate.

Des mutations ou des délétions acquises de **PTEN** (« Phosphatase and TENSin homolog »), dont le rôle est d'inhiber la **voie Akt** au cours de certains cancers du sein caractérisé par une surexpression du gène HER2 (Cancer HER2+ (« human epidermal growth factor receptor 2 ») sont également connues. (Mackinnell 2010)⁴

Au cours de son évolution, la cellule cancéreuse transforme de plus en plus de proto-oncogènes en oncogènes et inhibe ses anti-oncogènes. Elle dérégule alors la balance entre ces deux types de gènes.

Cette dérégulation toujours plus importante entraîne la cellule cancéreuse à proliférer de façon permanente sans se différencier physiologiquement. Cette prolifération cellulaire non contrôlée aboutira à l'apparition d'une tumeur maligne.

Au moment du diagnostic clinique du cancer, les cellules cancéreuses qui le constituent ont accumulé de nombreuses anomalies génétiques impliquées dans sa transformation.

La maladie cancéreuse est généralement une maladie plurifactorielle, en fonction du type de la tumeur et du nombre variable de « **facteurs de risque** » pour lesquels on peut calculer un risque relatif par rapport à la population générale.

Dans la majorité des cas, les anomalies génomiques à l'origine de la transformation maligne ne sont pas héréditaires mais elles surviennent au cours de la vie. On dit qu'elles sont **acquises** et on ne les retrouve que dans les cellules cancéreuses.

L'augmentation de l'espérance de vie dans les pays occidentaux et donc le **vieillissement** est un facteur de risque majeur de développer un cancer.

De façon générale, le nombre de cancer augmente avec l'âge, en particulier après 60 ans.

En dehors de l'âge et d'éventuelles anomalies héréditaires ou prédispositions familiales, l'impact de nombreux **facteurs environnementaux** sont bien connus. Leur connaissance est indispensable pour mieux prévenir la survenue des cancers.

En 1^{er} lieu, l'exposition à des **agents mutagènes** fait partie des facteurs environnementaux les plus impliqués dans l'émergence de cancers.

Les agents mutagènes sont capables de provoquer des mutations de l'ADN. Si ces mutations se produisent au niveau des proto-oncogènes et/ou des anti-oncogènes dans une cellule et modifient leur fonctionnement, elles peuvent favoriser la transformation maligne d'une cellule.

Il existe de nombreux agents mutagènes, les plus courants à l'heure actuelle sont le **tabac** et l'**alcool** qui sont à l'origine de plus de 50% des cancers.

Un certain nombre de cancers sont également en relation avec l'exposition à des agents mutagènes au cours d'une **activité professionnelles**. C'est le cas des métiers en contact avec les **hydrocarbures** ou des **métaux lourds**.

Des **radiations physiques** sont aussi des mutagènes et sont impliquées dans l'émergence de tumeurs. C'est le cas des **radiations ionisantes**, responsables **d'hémopathies malignes** et de **cancers de la thyroïde**.

La **radiothérapie anticancéreuse** peut être également à l'origine de **tumeurs secondaires** au traitement d'une première tumeur.

Le rôle des **radiations solaires** est aussi maintenant bien connu dans l'émergence **des cancers cutanés**.

Certains **virus** dits oncogènes ont la capacité d'intégrer leur matériel génétique dans l'ADN de la cellule hôte au niveau de gènes intervenant dans le contrôle de la division cellulaire.

Si cette insertion les dérégule, il existe un risque de transformation maligne de la cellule infectée par le virus et d'apparition de tumeur.

C'est le cas du virus de l'**hépatite B** dans le **cancer du foie**, du **VIH** dans les **lymphomes** et de certains **papillomavirus** dans les **cancers du col de l'utérus**.

Les **habitudes alimentaires** sont également de plus en plus incriminées et retrouvées comme facteurs de risque de développer certains cancers. Les **régimes alimentaires faibles en fibres** sont incriminés dans les **cancers coliques** et aussi dans les **cancers du sein**.

La consommation importante de **produits fumés ou cuits au feu de bois** est également un facteur de risque pour les **cancers des voies digestives supérieures** car ils contiennent de nombreux **hydrocarbures polycycliques aromatiques**.

Enfin, l'**obésité** est aussi un facteur délétère qui augmente le risque de développer des **cancers du sein**. (André 2016)⁵

1.2.3. Evolution

L'évolution du cancer n'est pas un phénomène de tout ou rien. La tumeur accumule les anomalies génétiques au fur et à mesure de son évolution. Elle passe d'abord par un stade de **dysplasie** avant de devenir **anaplasique**, c'est à dire cancéreuse.

A la radiographie celle-ci doit atteindre un diamètre d'environ **1 centimètre**. A cette taille, on sait que la tumeur est déjà constituée de plus d'un milliard de cellules cancéreuses.

Sur un modèle standard de croissance tumorale, le **diagnostic intervient donc tardivement** dans la vie de la tumeur. Cette phase est appelée **phase infraclinique**. Une fois que la tumeur est suffisamment grosse, la tumeur rentre en **phase clinique** et des symptômes peuvent apparaître accélérant alors le diagnostic. (Figure 2) (Barrett 2008)³

Ce diagnostic tardif laisse peu de temps au thérapeute pour mettre en place un traitement efficace. **Plus tôt sera réalisé le diagnostic, meilleure sera la prise en charge thérapeutique du patient.**

Malheureusement, dans la majorité des cas, surtout pour les tumeurs profondes comme les **cancers bronchiques** ou **certaines tumeurs digestives**, le diagnostic intervient encore plus tardivement sur des **signes cliniques** en relation avec une tumeur de taille importante de plusieurs centimètres.

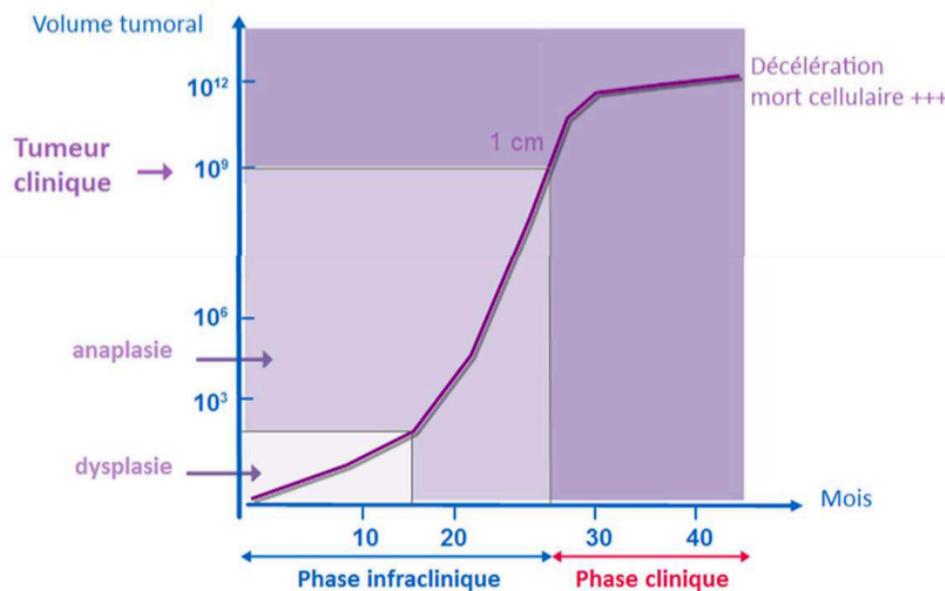


Figure 2 - Croissance d'une tumeur

Une fois que la tumeur est suffisamment grosse, la cellule cancéreuse va se disséminer dans les tissus environnant afin de créer des tumeurs secondaires.

Pour quitter son tissu d'origine, la cellule cancéreuse peut utiliser le **système lymphatique** ou la **circulation sanguine générale**.

Dans le système lymphatique, les cellules cancéreuses sont arrêtées dans leur progression par les **ganglions** du **système immunitaire**.

L'extension cancéreuse se fait de proche en proche, d'un ganglion au ganglion voisin. On parle alors **d'extension locorégionale**.

Dans la circulation sanguine générale, les cellules cancéreuses peuvent rapidement atteindre les organes situés à distance puisqu'il n'y a pas de relais ganglionnaire. Les **organes les plus vascularisés** et où le **flux sanguin est ralenti** seront les plus privilégiés par les cellules cancéreuses.

Elles sont souvent à l'origine de **métastases osseuses** et/ou **viscérales** et sont signe d'une généralisation de la maladie.

Les métastases viscérales les plus fréquentes sont le **foie**, le **poumon** et le **système nerveux central**. Ce processus métastatique est favorisé par la mise en place d'une **néoangiogénèse** tumorale.

L'apparition des différents types de métastases est variable en fonction du type de cancer, de son évolution et du moment où est réalisé le diagnostic. (Barrett 2008)³

Bien que la cellule cancéreuse soit encore localisée lorsque le diagnostic est posé rapidement, le processus métastatique est un événement précoce dans l'évolution de la maladie.

En effet, même si la taille de la tumeur est très réduite au moment du diagnostic, on sait que des cellules métastatiques peuvent diffuser hors de la tumeur initiale à un stade de développement précoce de cette tumeur.

Lorsque le traitement de la tumeur initiale est mis en place, les métastases existent déjà, mais ne peuvent pas être diagnostiquées car elles sont encore trop petites. On parle de **métastases infracliniques** ou de **micrométastases**. A ce stade, il est donc impossible de les localiser et de les traiter localement.

Le développement de ces métastases infracliniques justifie la mise en place d'un traitement dit **adjuvant**, visant à les traiter en plus du traitement locorégional de la tumeur initiale.

Ce traitement adjuvant doit utiliser des **traitements systémiques** comme la chimiothérapie puisqu'on traite en aveugle.

Si le traitement adjuvant n'est pas adéquat, ces métastases infracliniques vont continuer à se développer et être à l'origine d'une **rechute** du cancer qui sera alors considérée comme généralisée.

1.2.4. Diagnostic et classification des tumeurs malignes solides

La classification dépend du type de tissus dont elles dérivent.

Les **carcinomes** se développent à partir des **épithéliums** et sont les cancers les plus fréquents.

Les **carcinomes** pourront se développer à partir d'un **épithélium de revêtement**, comme la peau ou les cellules qui bordent les canaux excréteurs des glandes exocrines. Des cancers cutanés, des cancers du sein canaux, certains cancers bronchopulmonaires et des cancers coliques pourront se former.

Les carcinomes qui se développent à partir d'un **épithélium glandulaire**, c'est à dire à partir des cellules sécrétrices des glandes exocrines sont appelés **adénocarcinomes**. Des cancers du sein lobulaires, des adénocarcinomes bronchopulmonaires et de la prostate pourront se développer.

Les autres types de cancers sont plus rares.

Les tumeurs qui naissent des **tissus mésenchymateux** sont appelées des **sarcomes**. On parle également de cancers des « tissus mous ».

Ils sont dénommés en fonction du tissu atteint : on pourra distinguer les **fibrosarcomes**, les **myosarcomes** ou les **léiomyosarcomes**.

Les **tumeurs neuro-ectodermiques** sont très rares. Ce sont les tumeurs du système nerveux central. Elles dérivent soit de cellules nerveuses comme dans le **rétinoblastome** ou dans le **gliome**, soit des cellules du tissu de soutien, comme dans le **méningiome**.

Les **tumeurs germinales** comme le cancer du testicule ou séminome et les **tumeurs neuroendocrines** sont encore plus rares mais sont des tumeurs malignes. (Barrett 2008)³

1.2.5. Bilan et diagnostic

Le diagnostic du cancer est souvent tardif car le patient est asymptomatique lorsque la tumeur est infraclinique.

Les signes cliniques d'appel peuvent être très variés en fonction de la localisation de la tumeur et de sa taille. L'existence d'une masse tumorale sera confirmée à l'imagerie avec d'éventuelles métastases à distance.

Des études qualitatives ont indiqué que les patients atteints de cancer bronchique ont présenté des symptômes des mois avant le diagnostic mais ne les ont pas interprétés comme suffisamment graves pour demander des soins. (Shim 2013)⁶

En cas de tumeur de taille importante, des **signes compressifs**, des **occlusions** ou des **hémorragies** peuvent survenir.

Typiquement, les métastases osseuses sont à l'origine de **douleurs** et de **fractures** révélatrices.

L'altération de l'état général est souvent présente en cas de diagnostic tardif, comme dans la majorité des cancers bronchopulmonaires. Elle survient souvent lorsque la maladie est déjà métastatique. Elle se traduit par une **fatigue** intense, une **immobilisation** du patient et un **amaigrissement** intense aboutissant à une **cachexie**, stade terminal d'un cancer.

Des symptômes cliniques non reliés à l'extension tumorale mais en relation avec la synthèse par les cellules cancéreuses de **peptides anormaux** constituent un **syndrome para-tumoral**. Il est plus ou moins important et ses manifestations varient en fonction du type de tumeurs. C'est le cas de certaines **hypercalcémies** malignes apparaissant en dehors de la présence de métastases osseuses ou de **douleurs lombaires** comme dans les cancers bronchopulmonaires.

Lorsqu'un cancer est suspecté par la présence d'une masse à l'imagerie, une **biopsie** est pratiquée sur la tumeur lorsqu'elle est possible par un anatomo-pathologiste, qui mettra en évidence le **caractère anaplasique** de la masse, c'est à dire l'état cancéreux.

Il est ensuite essentiel de savoir à quel **stade d'évolution** se trouve la tumeur au moment du diagnostic. Cette information est importante car elle détermine le

pronostic vital du patient et de la **stratégie thérapeutique** qui sera mise ensuite en place.

Le bilan d'extension permet de classer la maladie selon le stade d'évolution pour chaque patient en fonction de trois critères repris dans le cadre d'une classification dite TNM spécifique pour chaque type de tumeur. (Figure 3) (Roche 2020)⁷

La **classification TNM** tient compte :

- **Du T pour Tumor** : correspond à la **taille** de la tumeur initiale mesurée dans son plus grand diamètre.
- **Du N pour Nodes** : décrit les **chaînes ganglionnaires atteintes**. Le nombre de ganglions envahis dans chaque chaîne est aussi important mais n'est pas toujours représenté dans le N.
- **Du M pour Metastasis** : recherche **l'existence de métastases** cliniques à distance, viscérales et/ou osseuses. Le risque d'avoir une métastase peut être mis en relation avec la taille de la tumeur et l'existence d'un envahissement ou non des ganglions.

En fonction du T, du N et du M, on définit des **stades d'évolution** qui vont déterminer le pronostic vital et de la stratégie thérapeutique.

La classification TNM a été mise en place pour mesurer l'extension des carcinomes. Chaque type de carcinome a sa propre classification TNM en fonction des caractéristiques de la tumeur initiale et des chaînes ganglionnaires atteintes qui sont variables en fonction de l'organe touché. (Roche 2020)⁷

Taille de la tumeur
TX: Détermination de la tumeur primitive impossible TO: pas de signe de tumeur primitive Tis: carcinome in situ T1: tumeur <2 cm dans sa plus grande dimension T1a <0,5 cm, T1b >0,5 cm et <1 cm et T1c >1 cm et < 2cm T2: tumeur >2 cm et <5 cm T3: tumeur >5 cm T4: tumeur de toute taille lorsqu'il y a extension à la paroi thoracique ou à la peau (T4a, T4b et T4c) T4d: carcinome inflammatoire caractérisé par un induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes habituellement sans tumeur sous-jacente palpable
Atteinte ganglionnaire
NX: appréciation impossible (exemple: exérèse antérieure) N0: absence d'envahissement ganglionnaire régional N1: ganglions axillaires cliniquement suspects mais homolatéraux mobiles N2: ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures N3: ganglions internes, ganglions sus-claviculaires
Métastases à distance
MX: détermination impossible de l'extension métastatique M0: absence de métastase à distance M1: présence métastases à distance

Figure 3- Classification TNM du sein

Les stades d'évolution sont décrits en fonction des différentes valeurs du T et du N. En ce qui concerne le M, il n'existe que deux possibilités, à savoir l'existence ou l'absence de métastases à distance. Les stades sont aussi variables en fonction du type de cancer.

De façon générale, les **stade I et II** sont considérés comme des stades localisés de **bon pronostic**.

Ils correspondent soit à des petites tumeurs avec une extension ganglionnaire, soit à des tumeurs plus importantes mais sans extension.

Le **stade III** est un **stade localement avancé**, avec des tumeurs et/ou des extensions ganglionnaires importantes mais sans qu'on ait mis en évidence l'existence de métastases cliniques.

Le stade III est scindé en 2 ou 3 sous-groupes en fonction de **l'opérabilité de la tumeur initiale**, qui est un facteur de pronostic essentiel.

Les tumeurs IIIA correspondent aux tumeurs opérables et les IIIB aux tumeurs inopérables quelles qu'en soit la raison.

C'est le cas des tumeurs trop grandes, souvent de plus de 5 à 7 centimètres ou parce qu'il existe une altération de l'état général ne permettant pas d'envisager un acte chirurgical étendu.

Le **stade IV** correspond aux tumeurs avec **métastases cliniques**, quel que soit le T ou le N. La maladie est alors considérée comme généralisée et incurable dans la majorité des cas. Le traitement sera alors palliatif.

1.2.6. Epidémiologie des cancers

Pour définir l'impact d'un type de cancer, on étudie un certain nombre de paramètres, dont les plus importants sont l'**incidence**, la **prévalence** et la **mortalité**.

L'**incidence** correspond au **nombre de nouveaux cas par an**, soit rapportés à la population générale, soit en nombre absolu.

La **prévalence** recense **tous les patients présentant un cancer**, c'est à dire les nouveaux cas et ceux qui ont été diagnostiqués antérieurement.

La **mortalité** correspond au **nombre de patients qui meurent de leur cancer dans l'année**. C'est un reflet du pronostic et des résultats des traitements.

A l'inverse, la **survie globale** évalue le **nombre de patients encore vivants**, qu'ils aient encore ou non le cancer.

Les facteurs de risques génétiques ou environnementaux permettent de définir les populations à risque de développer un cancer et de mettre en place des mesures de prévention.

La **prévention primaire** a pour but de limiter l'apparition de **nouveaux cas de cancers** en limitant un facteur de risque majeur. C'est le cas des campagnes de prévention anti-tabac dans les cancers bronchiques.

La **prévention secondaire** a pour but de **diminuer la mortalité** liée à un cancer grâce aux diagnostics précoces. C'est le cas des campagnes de dépistages systématisés pour les cancers du sein et des cancers coliques.

1.3. L'angiogénèse

1.3.1. L'angiogénèse physiologique

Nous avons déjà évoqué le moyen développé par les tumeurs pour se disséminer à distance dans d'autres organes : la **néoangiogénèse**. Commençons par regarder comment sont créés les vaisseaux dans les tissus normaux en détaillant le processus d'**angiogénèse**.

L'organisation du réseau sanguin pour ce qui est de la grande circulation débute par l'artère principale (**aorte**) qui se divise en **artères secondaires** puis en **artérioles** pour arriver au réseau des **capillaires** qui à leur tour se réunissent dans la partie veineuse. Les **veinules** deviendront des **veines** qui se rétracteront en **veine cave**. (Figure 4) (Roche 2020)⁷

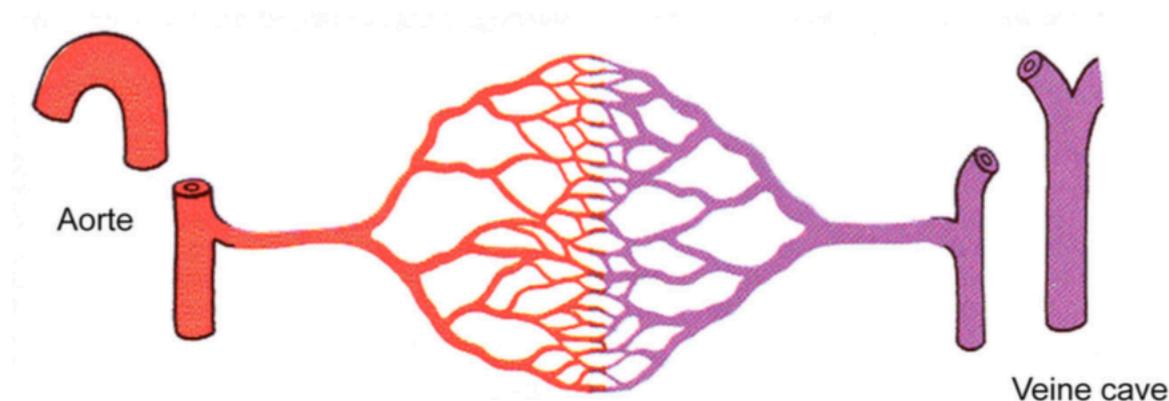


Figure 4 - Circulation sanguine

Les capillaires sont donc la partie la plus fine de l'arbre vasculaire localisés en périphérie dans les tissus entre la circulation artérielle et veineuse. Ils assurent les **échanges** entre le sang et les tissus.

Tout d'abord, nous allons nous intéresser à la constitution d'un vaisseau. Ils sont essentiellement constitués de **cellules endothéliales**. La **couche de soutien** des gros vaisseaux est composée de **l'intima**, en contact direct avec le sang, de la **média**, qui représente la tunique moyenne, plus épaisse, musculaire et élastique et de **l'adventice**, qui représente la tunique externe de l'artère, de nature fibreuse et plus rigide.

Cette couche de soutien, qui n'existe pas dans les capillaires, joue un rôle important dans l'**élasticité** des vaisseaux.

Au départ, le **capillaire immature** n'a pas de **péricyte** mais progressivement, l'arrivée des péricytes va stabiliser le réseau capillaire qui deviendra **mature** en formant une tunique extérieure autour. (Figure 5) (Roche 2020)⁷

L'angiogénèse physiologique correspond à la **création de nouveaux capillaires** par l'extension de l'arbre vasculaire à partir du réseau préexistant.

Cela permet **d'augmenter les apports en oxygène, en nutriments et d'améliorer l'évacuation des déchets.**

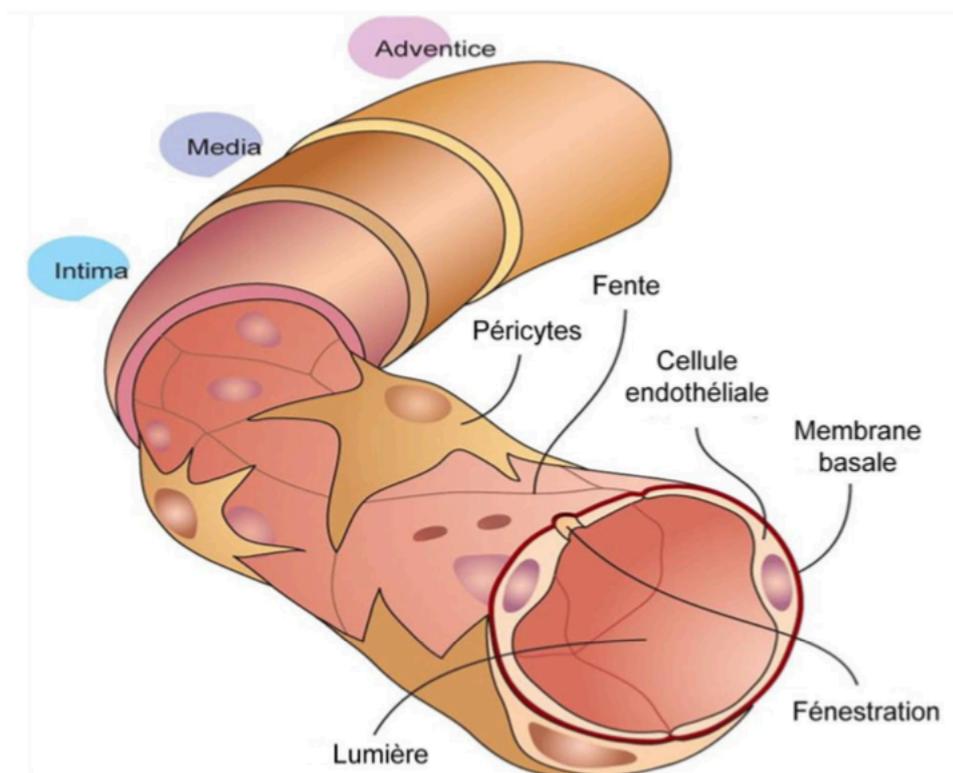


Figure 5 - Capillaire sanguin

La densité du réseau de capillaires dans un tissu est adaptée aux besoins du moment. La division de la cellule endothéliale peut être stimulée par des **facteurs pro-angiogéniques** ou inhibée par des **facteurs anti-angiogéniques**. Lorsque le réseau de capillaires existant est en adéquation avec les besoins du moment, l'**équilibre** entre ces deux facteurs se traduit par un très faible taux de cellules en division.

Un des principaux facteurs proangiogénique est le **VEGF** (« **Vascular Endothelial Growth Factor** ») qui peut être produit par des cellules de l'environnement. Par

exemple, suite à une lésion dans un tissu (chirurgie, traumatisme etc), la production locale de VEGF va accélérer la division de cellules endothéliales pour reconstituer la micro-vascularisation. (Barrett 2008)³

1.3.2. L'angiogenèse tumorale

Dans un premier temps, lorsque le diamètre de la tumeur est inférieur à **2 mm**, la vascularisation physiologique suffit à alimenter la tumeur en oxygène et en nutriments par **diffusion passive** et aucun nouveau vaisseau ne se forme. Les cellules endothéliales, constitutives de la paroi des vaisseaux, sont dites « **quiescentes** ». Il s'agit de la **phase dormante** ou **avasculaire**.

Dans un second temps, dès que la tumeur dépasse **2 mm**, elle se retrouve en manque d'oxygène autrement appelé « **hypoxie** ». Un facteur appelé **HIF α** ne peut donc plus être hydroxylé et va alors activer dans les cellules cancéreuses le gène du VEGF. L'hypoxie est donc un facteur essentiel à l'origine du **switch angiogénique**.

Le déclenchement de cette nouvelle angiogenèse permet le développement d'une nouvelle vascularisation tumorale.

Les cellules endothéliales entrent en **phase proliférative**. Les néovaisseaux vont permettre aux cellules cancéreuses de survivre puis de se développer et de passer dans le sang (d'où le risque de métastases). C'est la **phase vasculaire** du développement tumoral.

Les caractéristiques de ce nouveau réseau vasculaire tumoral sont bien spécifiques. Lors de l'**angiogenèse physiologique**, le réseau vasculaire est **organisé**, il présente une **perméabilité « normale »** et assure la **maturation** de ses vaisseaux et capillaires par l'intermédiaire de péricytes présents en nombre suffisant. Cette maturité des vaisseaux constitutifs lui confère une **autonomie de survie** et un flux sanguin régulier.

A l'opposé, le réseau vasculaire de la néovascularisation tumorale est composé de **capillaires dilatés** et **fragiles**, lui donnant un aspect fortement **désorganisé**. Sa **perméabilité est augmentée** et la maturation vasculaire est incomplète du fait d'un manque de péricytes. **La survie de ce réseau est dépendante du VEGF**. Le flux sanguin est également irrégulier. (Barrett 2008)³

1.3.3. Le VEGF

La famille des VEGF est constituée de différents types de glycoprotéines VEGF (VEGF-A notamment) qui agissent en se fixant sur différents **récepteurs à activité tyrosine kinase**.

Physiologiquement, c'est le péricyte qui contrôle la prolifération des cellules endothéliales en synthétisant les facteurs de croissance dont le VEGF.

La synthèse du **VEGF-A** est principalement régulée par l'hypoxie. Le VEGF-A se fixe sur deux types de récepteurs de surface appelées **VEGF-R1** et **VEGF-R2**, cette fixation étant à l'origine de l'activation des voies de transduction aboutissant à la division de la cellule.

1.4. Les traitements anticancéreux

Différentes armes thérapeutiques s'offrent au patient en fonction de la localisation de la tumeur. Les traitements pourront être **locorégionaux** grâce à la **chirurgie** ou la **radiothérapie**.

La chirurgie sert à **éradiquer la tumeur** et à la radiothérapie peut **stériliser le lit de la tumeur** et des ganglions atteints et **éliminer les cellules cancéreuses résiduelles** à l'origine d'une rechute.

Le traitement pourra également être réalisé de **façon systémique** grâce à l'utilisation de **néoadjuvants** afin de diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie, en **adjuvants**, pour éviter les rechutes dans les maladies localisées et en **palliatif** pour contrôler la progression de la maladie et améliorer les symptômes du cancer généralisé.

On pourra également utiliser la **chimiothérapie**, l'**hormonothérapie** dans le cadre de cancers hormonodépendants et la **thérapie ciblée**.

Dans les **tumeurs solides**, lorsque la maladie est encore localisée, l'objectif est **d'éradiquer la tumeur et son extension locale**. On utilise alors un traitement locorégional à l'aide de **chirurgie** et **radiothérapie**. Afin de réduire au maximum la taille de la tumeur et faciliter l'opération, on peut avoir recours à un **traitement néoadjuvant**. Une fois l'opération réalisée, on pourra utiliser un **traitement adjuvant**

supplémenté ou non d'une **radiothérapie**. Cette radiothérapie pourra être réalisée en même temps ou de façon séquencée.

Si le cancer progresse et que des métastases apparaissent ou lors d'une rechute du cancer, l'objectif sera **d'améliorer la qualité de vie du patient et d'augmenter sa survie**. On utilisera alors un **traitement palliatif en première ligne** et si la progression continue, on pourra utiliser un autre traitement en **deuxième ligne**.

1.4.1. La chirurgie et la radiothérapie

La chirurgie à **visée curative** est la première arme thérapeutique. Le but est d'éradiquer la tumeur initiale et les territoires ganglionnaires atteints. On réalise une **exérèse complète** de la tumeur et des **ganglions environnants**. Un curage ganglionnaire insuffisant peut être à l'origine de rechute. Les règles d'exérèse sont fonction de la taille de la tumeur.

Le **degré d'opérabilité** de la tumeur est un facteur pronostic important, c'est pourquoi la mise en place d'un **traitement néoadjuvant** est souvent nécessaire.

De nombreux facteurs sont limitants dans l'opérabilité de la tumeur, notamment l'accessibilité de la tumeur, l'état général du patient et l'assurance de la survie dans de bonnes conditions de ce dernier. (Roche 2020)⁷

Lors du diagnostic, une première classification TNM est réalisée grâce à l'imagerie. Une fois l'exérèse faite, l'anatomopathologiste confirme sur la biopsie la classification TNM.

Cependant, la chirurgie est rarement exclusive, on l'associe dans de nombreux cas à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie.

La chirurgie peut avoir d'autres objectifs que la visée curative.

La **chirurgie diagnostique** est réalisée en vue de **poser un diagnostic** de malignité. On réalise une biopsie de la tumeur et éventuellement des ganglions suspects.

Dans le cadre d'une **chirurgie préventive**, on réalise l'**exérèse des lésions précancéreuses ou dysplasiques** et cancéreuses. On intervient avant l'apparition d'une authentique tumeur. La chirurgie préventive est très fréquente dans les cancers du côlon et de l'endomètre.

La chirurgie peut également être **palliative** où le but est alors de limiter les symptômes. Cette opération est réalisée lorsque la taille de la tumeur est importante

(cytoréduction), lorsqu'il y a présence de **sténoses** et de **compressions médullaires**, pour réaliser des **dérivations biliaires et digestives** et lors de **complications hémorragiques et occlusives**. (Roche 2020)⁷

La radiothérapie est régulièrement associée à la chirurgie afin de stériliser le lit de la tumeur. La radiothérapie agit de façon directe et de façon indirecte, via la formation de radicaux libres, des **modifications biochimiques déstabilisant l'ADN**.

La radiothérapie touche préférentiellement les **cellules en cycle cellulaire**, surtout en fin de phase G2 et début de phase M et particulièrement sur les **tissus et les cellules bien oxygénées**.

Selon le dosage, en **quelques heures** on pourra observer l'**apoptose** de nombreuses cellules. Cela pourra devenir toxique pour le patient car les cellules saines seront autant lésées que les cellules tumorales. Au dosage adéquat, des **lésions sublétales** apparaissent.

En quelques semaines, on pourra observer une **mort différée** des cellules ou des **réparations cellulaires**, qui permettront aux tissus sains de récupérer en quelques années. Si les réparations cellulaires ne sont pas suffisantes, des **cancers secondaires** pourront survenir. (Figure 6) (Roche 2020)⁷

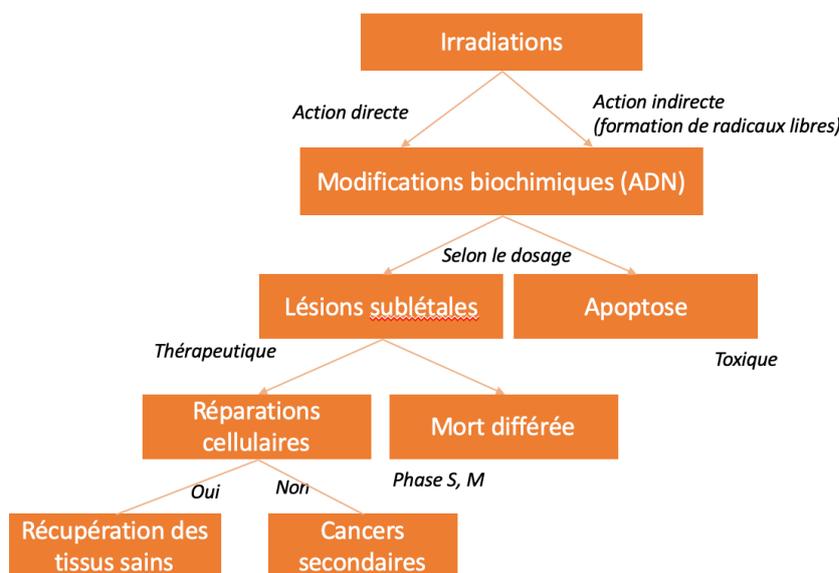


Figure 6 - Principes de la radiothérapie

Il existe différents types de radiothérapies.

La **radiothérapie transcutanée** consiste à envoyer des **rayons X ou γ** à l'aide d'un **accélérateur de particules**. On utilise pour cela différents types d'accélérateurs qui utiliseront des particules de forte ou faible énergie en fonction de la profondeur de la

tumeur. Ce type de radiothérapie permet de cibler la tumeur, ce qui peut s'avérer très utile, notamment pour les tumeurs cérébrales. (Barrett 2008)³

La **curiethérapie** utilise une source radioactive implantée directement ou projetée à proximité de la tumeur. On utilise ce type de radiothérapie lorsque la **tumeur est difficilement accessible** par la radiothérapie transcutanée, notamment dans le cas de tumeurs des voies aérodigestives supérieures, l'utérus et le sein. (Barrett 2008)³

La **radiothérapie métabolique** consiste elle en l'administration par voie générale d'un radioélément couplé avec une molécule permettant une fixation préférentielle aux cellules lésées. (Barrett 2008)³

La radiothérapie consiste alors à fractionner la dose totale appliquée en un certain nombre de fractions. La dose totale est fonction du type de tumeur et ira de **30 à 70 grays**. Le fractionnement permet d'étaler dans le temps la dose totale administrer. Le nombre de séances est également fonction de la tumeur, il ira de **2/3 à 5 séances par semaine** avec une dose de **1,5 à 2,5 grays par séance**. La durée est donc en général comprise **entre 4 à 6 semaines de traitement**.

La **radiothérapie exclusive** est rare et concerne uniquement les petites tumeurs très localisées, notamment dans le cas de certains lymphomes ou dans de petits cancers ORL.

La radiothérapie est donc très souvent **associée au traitement chirurgical** en participant au traitement locorégional grâce à la **stérilisation du lit tumoral** et des territoires ganglionnaires.

Elle peut également être **associée à la chimiothérapie**. L'association sera le plus couramment **séquentielle**. On réalisera alors la radiothérapie puis la chimiothérapie après une petite phase de récupération entre les deux traitements.

La radio-chimiothérapie pourra cependant également être **alternée** ou **concomitante**. La radio-chimiothérapie concomitante est gage d'efficacité mais elle provoque des problèmes de tolérance. (Barrett 2008)³

On peut également avoir recours à de la **radiothérapie palliative** pour lutter contre des métastases osseuses ou cérébrales. Cependant, on ne l'utilisera pas sur des atteintes viscérales car elle risquerait de provoquer trop de fibroses.

La radiothérapie a des effets toxiques sur les différents organes qui s'ajoutent à la toxicité de la chimiothérapie. On risque d'observer chez le patient des **effets indésirables** sur la **peau** (érythèmes, brûlures, nécroses), sur la **moelle osseuse** avec une insuffisance médullaire (neutropénie, anémie, thrombopénie), au niveau du **tube digestif** (nausées et vomissements), **hépatique** (atrophie et nécrose), **pulmonaire** (fibroses), sur le **système nerveux central** (hémiplégie) et sur le **cœur** (fibrose).

La balance bénéfice risque doit donc toujours être analysée de manière rigoureuse et le fractionnement des doses sera fonction de l'état général du patient. (Roche 2020)⁷

1.4.2. Les traitements systémiques

Le traitement systémique a l'avantage d'agir de façon générale mais présente également le désavantage de ne pas être spécifique des cellules tumorales. Il est **donc toxique à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules saines**.

1.4.2.1 *La chimiothérapie*

Le principe de la chimiothérapie est d'administrer des drogues cytotoxiques ou cytostatiques actives **uniquement sur les cellules en cycle**, en ciblant principalement l'ADN.

Il est rare d'utiliser un seul principe actif, on parlera dans ce cas de **monochimiothérapie**. Elle est plutôt privilégiée en deuxième ou troisième ligne, lorsque l'état général du patient ne laisse pas d'autres alternatives.

On associe généralement donc plusieurs principes actifs entre eux pour bloquer l'ADN sous forme d'un protocole bien spécifique.

Il sera donc nécessaire de prendre en considération les **modalités d'administration** avec l'ordre et les délais spécifiques entre les cures et le **respect des toxicités respectives**. Il ne faut jamais associer deux principes actifs ayant une toxicité sur un même organe, à l'exception de la toxicité hématologique.

Les facteurs intervenant dans la chimiosensibilité sont le **type de tumeur**, son **histologie**, le **nombre de cellules en cycle** (les tumeurs les plus agressives se divisant de façon très incontrôlée seront les plus sensibles), les **sanctuaires pharmacologiques**, et notamment ceux du SNC et **l'état général du patient** avec présence ou non de comorbidités.

Il existe plusieurs voies d'administration qui pourront orienter le choix de l'oncologue. Les perfusions par **voie intraveineuses** peuvent être lentes (entre 1h et 5h) ou rapides. On utilise alors un cathéter ou une chambre implantable.

On peut également avoir recours à **la voie sous-cutanée** et à **la voie orale**.

La voie orale est de plus en plus utilisée notamment parce qu'elle apporte au patient plus de flexibilité. Elle peut être aisément utilisée en ambulatoire, à domicile ou en hôpital de jour. (Roche 2020)⁷

La polychimiothérapie a une meilleure réponse tumorale comparée à la monochimiothérapie. On associe en règle générale 1 à 4 cytotoxiques. Le choix est fonction du type de tumeur.

Dans le **protocole** de chimiothérapie, on distingue plusieurs **cycles** composés de **cures** suivies **d'intercures**.

Une cure correspond à l'administration de la drogue. Un cycle correspond à une cure suivie d'une intercure. L'intercure permet d'assurer la récupération hématologique du patient.

Dans les schémas classiques, l'intercure dure de 21 jours à 28 jours.

1.4.2.1.1 Les principaux agents cytotoxiques

On distingue les agents à **phase-dépendants** des **agents à cycle-dépendants**.

Les agents à phase-dépendants nécessitent que la cellule soit à une phase déterminée du cycle cellulaire. Les **antimétabolites** agissent sur la synthèse des bases de l'ADN et seront donc dépendants de la phase S tandis que les **poisons du fuseau** agissent lors de la phase M en déstructurant le fuseau mitotique de l'ADN.

Les agents à cycle-dépendants agissent sur les cellules en cycle quelque soit la phase. On distinguera alors les **agents alkylants**, les **sels de platine** et les **agents intercalants**.

Parmi les principaux agents à phase-dépendant interférant avec la synthèse des bases et agissant donc en phase S, on différencie les **antimétabolites**, les **fausses bases** et les **inhibiteurs des topo-isomérases**.

Les **antimétabolites inhibent la synthèse de novo des bases**, nécessaire à la réplication de l'ADN au cours de la phase S. Les **fausses bases inhibent la synthèse des bases puriques et pyrimidiques** de l'ADN et **créent des anomalies** de l'ADN ou de l'ARN.

Les **inhibiteurs des topo-isomérases** peuvent inhiber celles de type II ou celles de type I. Pour rappel, la topoisomérase est l'enzyme capable de dérouler l'ADN au cours de sa réplication et de sa réparation.

Des agents à phase-dépendants peuvent être spécifiques de la **phase M** en formant la grande catégorie des **poisons du fuseau**.

Les **vinca-alcaloïdes de la pervenche** inhibent la formation du fuseau mitotique, les **taxanes**, dérivées de l'If inhibent la dépolymérisation du fuseau et les **dérivés d'Halichondrie** (éponge marine) inhibent les microtubules.

Au cours de la mitose, la formation du fuseau mitotique est pourtant indispensable à la bonne séparation des paires de chromosomes. Ainsi, la cellule tumorale ne peut plus se diviser.

Parmi les principaux **agents à cycle-dépendants**, on distingue les **agents alkylants**, qui créent des groupements anormaux sur l'ADN entraînant des cassures et des mutations, les **sels de platine** qui agissent comme agents alkylants et les **agents intercalants**, comme les **anthracyclines** qui créent des ponts entre les 2 brins d'ADN. Les agents à cycle-dépendants provoquent donc des lésions sur l'ADN préformé. Toutes les cellules en cycles sont donc touchées. (Roche 2020)⁷

1.4.2.1.2 Toxicité de la chimiothérapie

La toxicité est le principal facteur limitant de l'utilisation de la chimiothérapie.

La **toxicité aiguë** est réversible et concerne la **toxicité hématologique** et la **toxicité digestive**.

Des atteintes des **cellules souches hématopoïétiques (CSH)**, une **neutropénie**, une **thrombopénie** et une **anémie** viendront altérer la fonction hématologique. On pourra prévenir ou corriger ces effets par l'administration de CSF ou d'érythropoïétine (EPO).

La toxicité digestive provoquera des **nausées**, des **vomissements** pendant la première semaine après la cure et des **diarrhées**.

La **neutropénie** apparaît pendant la première ou la deuxième semaine suivant la cure et provoque une importante **diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles**. Le taux normal est compris entre 2500 et 3500/mm³, le risque infectieux devient important lorsqu'il est inférieur à 500/mm³ et devient majeur lorsqu'il est inférieur à 200/mm³.

La récupération du patient a lieu vers le 21^e jour, d'où la nécessité de laisser 3 semaines d'intervalle entre les cures. On n'administre pas de nouvelle chimiothérapie si la neutropénie persiste.

La **thrombopénie** se met en place après la neutropénie et correspond à la **diminution du nombre de plaquettes**. Le seuil physiologique est compris entre 150 000 et 450 000/mm³, puis il y a un risque hémorragique lorsqu'il est inférieur à 50 000 mm³ et devient majeur lorsqu'il est inférieur à 20 000/mm³

L'**anémie** survient après la thrombopénie et correspond à la **diminution du taux d'hémoglobine** dans le sang. Le seuil physiologique est compris entre 12 et 15 g/dl, on réalisera une prise en charge s'il devient inférieur à 10 g/dl et le risque sera majeur s'il devient inférieur à 6,5 g/dl.

L'anémie entraîne une fatigue importante. On pourra utiliser de l'érythropoïétine EPO ou des transfusions afin d'en limiter les impacts.

La **toxicité retardée** est parfois irréversible. Des **atteintes des phanères** provoquant des alopecies, des **atteintes des muqueuses** induisant des mucites, des chéilites et des **atteintes viscérales** cardiaques, pulmonaires, rénales et neurologiques pourront survenir.

L'alopecie est généralement réversible et n'est pas visible avec tous les cytotoxiques. Les mucites et les chéilites sont provoquées notamment avec le méthotrexate et les étoposides.

Les atteintes viscérales sont plus graves car elles sont souvent irréversibles. Le méthotrexate provoque des toxicités hépatiques et pulmonaire, les poisons du fuseau provoquent des atteintes neurologiques, les anthracyclines provoquent des effets cardiaques et les sels de platine sont responsables d'atteintes rénales.

Il ne faut donc pas associer des principes actifs présentant la même toxicité viscérale.

La toxicité infectieuse est liée à l'immunosuppression car de nombreux cytotoxiques sont toxiques vis-à-vis des lymphocytes (myélotoxicité). (Roche 2020)⁷

1.4.2.2. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée dans les **tumeurs hormonosensibles** en **néoadjuvant**, en **adjuvant** ou en **métastatique**.

Dans le cancer du sein, on pourra utiliser des **antioestrogènes** tels que **Nolvadex®** (Tamoxifène) ou **Faslodex®** (Fulvestrant).

On pourra également utiliser des **inhibiteurs de l'aromatase**. Lors de la ménopause, les oestrogènes ne sont plus sécrétés par les ovaires mais les surrénales continuent à en produire à partir de l'androgène qui est transformé en oestrogènes grâce à l'aromatase. On pourra utiliser le Femara®(Létrozole), l'Arimidex® (Anastrozole) ou l'Aromasine® (Exemestane).

Les **progestatifs** peuvent aussi être utilisés mais dans une moindre mesure.

L'hormonothérapie détient l'**avantage de ne pas être anémiant**. (Roche 2020)⁷

1.4.2.3 Les thérapies ciblées

Avant de pouvoir avoir recours aux thérapies ciblées, il faut avant tout identifier les cibles.

Une fois identifiées, les cibles présentent l'avantage d'être **accessibles et sont présentes tout au long de la maladie**. On pourra alors agir via un mécanisme d'action extra ou intracellulaire à l'aide d'anticorps monoclonaux recombinant ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

1.4.2.3.1 Les anticorps monoclonaux recombinants

La nomenclature concernant les **anticorps monoclonaux recombinants** attribue à leur nom (dénomination commune internationale) une terminaison en **-mab** pour « monoclonal antibody ». Leurs cibles sont les récepteurs aux facteurs de croissance (EGF-R, HER etc) et les facteurs de croissance, eux-mêmes. Ces anticorps peuvent être administrés par voie IV et en SC.

En 1975, les premiers anticorps recombinants **murins** ont été créés (DCI avec terminaison est en **-momab**). Cependant, étant exclusivement créés à partir de souris, ils étaient responsables d'une grande **immunogénicité** chez l'Homme.

En 1984, des **anticorps chimériques** sont nés (DCI avec terminaison est en **-ximab**). Ils sont constitués à **60% d'origine humaine**. Les chaînes constantes de l'anticorps sont d'origine humaine et sont greffées à des chaînes variables d'origine murine.

Ensuite, des **anticorps humanisés** ont vu le jour vers 1988 (terminaison de leur DCI en **-zumab**). Ils sont constitués à 90% d'origine humaine. Des parties hypervariables d'origine murine sont greffées à des immunoglobulines humaines. Ils sont ainsi bien mieux tolérés et le risque immunogène est limité.

Enfin, les premiers **anticorps humains** ont été mis sur le marché en 1994 (DCI avec terminaison en **-mumab**) et sont à 100% d'origine humaine. Ils sont ainsi très bien tolérés. (Figure 7)

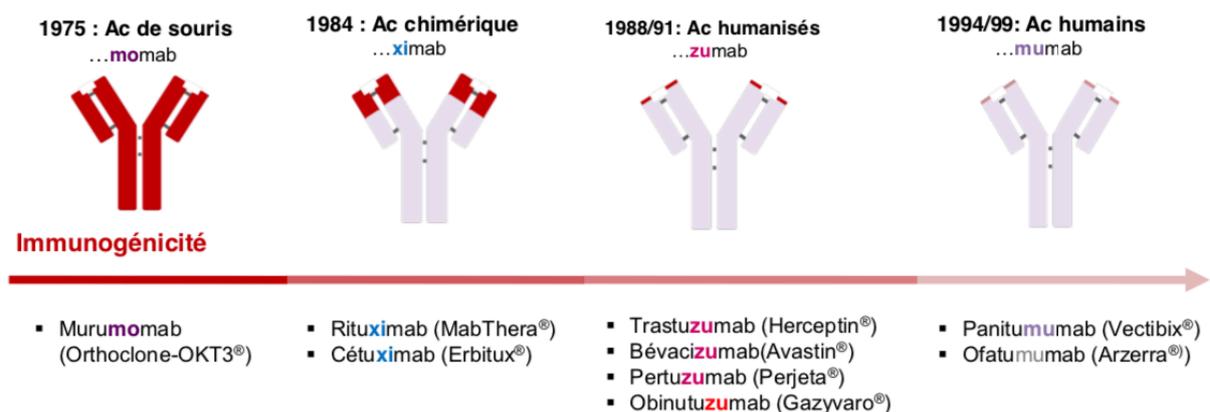


Figure 7 - Evolution des différents anticorps monoclonaux

Des **anticorps conjugués** peuvent également être utilisés, notamment dans le cadre de la **radio-immunothérapie** (RIT) et l'**immunochimiothérapie**.

La radio-immunothérapie couple un anticorps avec un radioélément de faible rayonnement fixé sur le fragment court de l'immunoglobuline.

L'immunochimiothérapie associe un anticorps avec un principe actif chimiothérapique fixé sur son fragment court qui permet de délivrer la chimiothérapie uniquement dans les cellules qui portent la cible souhaitée. C'est le cas des médicaments tels que Kadcycla® (trastuzumab/emtansine). Ce médicament allie spécificité antitumorale en se fixant sur le récepteur HER 2 et activité cytotoxique par l'action du DM1 (dérivé de la maytansine), un inhibiteur de microtubules, au sein des cellules malignes surexprimant le récepteur HER 2. L'anticorps est lié de façon covalente au DM1 grâce à l'agent de liaison thioéther stable MCC (4- [N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-

carboxylate). L'emtansine fait référence au complexe MCC-DM1. **Les thérapies ciblées ne sont également pas anémiantes.** (Roche 2020)⁷

1.4.2.3.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les **inhibiteurs de tyrosine kinase** ont une terminaison en **-inib**. Ce sont des inhibiteurs enzymatiques qui prennent la place de l'ATP sur les tyrosines kinases. Leur métabolisme est hépatique notamment grâce au cytochrome P450. Ils pourront donc être responsables d'interactions médicamenteuses importantes et devront être utilisés avec prudence chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux.

Ils pourront être administrés *per os*.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) peuvent être **monocibles** en s'attaquant aux cellules tumorales HER1 comme l'Erlotinib (Tarceva®) et Gefitinib (Iressa®) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou **multicibles** comme Imatinib (Glivec®), le Sunitinib (Sutent®) et le Lapatinib (Tuverb®).

Chaque signal impliqué dans les messages de prolifération constitue une cible potentielle. Il existe donc d'autres classes de thérapies ciblées.

On pourra citer les **inhibiteurs de la mTOR** comme la sérine-thréonine kinase faisant partie de la **voie PI3k-Akt**. Cette voie de signalisation joue un rôle dans l'entrée de la cellule dans son cycle cellulaire. La voie PI3k-Akt se voit dérégulée dans de nombreux cancers. Le Temsirolimus est impliqué dans le cancer du rein et l'Évérolimus est impliqué dans le cancer du sein, du pancréas et du rein.

D'autres cibles existent également, comme d'autres sérine-théonine kinases, les **anticycline** et **anti-Cdk** et les **anti-Met**. (Roche 2020)⁷

2 Le cancer du poumon & évolution des traitements du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Les cancers bronchopulmonaires sont communément appelés cancer du poumon ou encore cancer bronchique. Ces trois termes sont utilisés indifféremment pour désigner une tumeur maligne qui prend naissance dans l'organe du poumon.

Lorsque l'on parle de cancer du poumon, on parle bien de **tumeurs malignes primitives pulmonaires**, et non pas de métastases pulmonaires secondaires à un cancer situé dans un autre organe.

Les cancers du poumon ont donc pour origine une cellule dans le poumon, ils se développent localement aux dépens des structures environnantes et se disséminent par voie lymphatique et par voie sanguine.

2.1 Anatomie, physiologie et histologie

2.1.1 Anatomie thoracique

Nous disposons de deux poumons, situés dans la **cage thoracique**. Ils sont de consistance spongieuse tandis que la cage thoracique est rigide et les protège.

La cage thoracique est constituée de la **paroi thoracique**, **des corps vertébraux** et du **diaphragme** qui est le muscle respiratoire principal.

La paroi thoracique à proprement parler entoure les poumons. Elle comprend le **sternum** en avant, et les côtes avec les **muscles intercostaux** qui vont du sternum aux vertèbres en arrière.

A noter que les côtes sont formées par du cartilage en avant (en bleu sur la Figure 8) qui leur donne une certaine mobilité au cours des mouvements respiratoires.

Les corps vertébraux sont quant à eux en arrière.

Le diaphragme, en bas est un muscle en forme de coupole qui joue un rôle primordial dans la respiration. (Figure 8) (Nataf s.d.)⁸

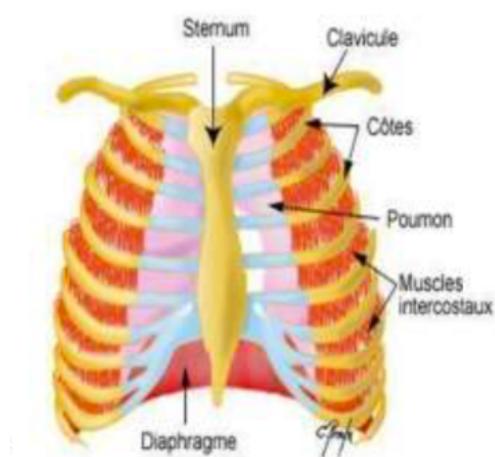


Figure 8 - Cage thoracique

Sur la Figure 9 de scanner thoracique, on reconnaît une **vertèbre dorsale**, **les côtes** et **les muscles intercostaux** en noir entre les côtes et le sternum. (Nataf s.d.)⁸

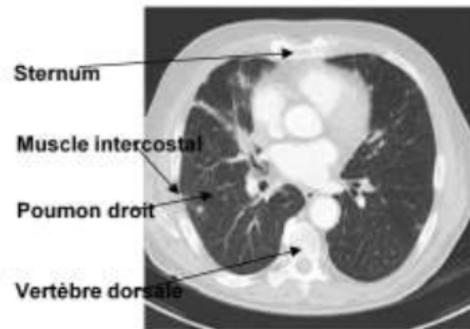


Figure 9 - Scanner cage thoracique

Les poumons sont situés dans la cage thoracique, de part et d'autre du médiastin.

Le **médiastin** est donc l'espace entre les deux poumons. Il contient de nombreux éléments qui peuvent être en contact ou très proches de la face interne des poumons :

- Le cœur et le péricarde
- La trachée
- L'œsophage
- Les gros vaisseaux tels que l'aorte et la veine cave
- Les ganglions médiastinaux
- Les nerfs phréniques
- Le nerf récurrent gauche

Toutes ces structures anatomiques peuvent être envahies en cas d'extension médiastinales d'un cancer du poumon.

Chaque poumon est entouré par la **plèvre**, fine membrane à double feuillet, qui tapisse l'extérieur des poumons et la paroi interne de la cavité thoracique.

Le feuillet interne de la plèvre, celui qui adhère au poumon, est appelé **feuillet viscéral** (ou plèvre viscérale) car il est en contact direct avec le poumon qui est un viscère.

Le feuillet externe de la plèvre est appelé **plèvre pariétale** pour la partie qui adhère à la paroi thoracique et la **plèvre médiastinale** pour la partie du côté du médiastin.

Grâce à cette plèvre, le poumon est uni à la paroi thoracique. (Rouvière s.d.)⁹

Au cours des mouvements respiratoires, les deux feuillets de la plèvre glissent l'un sur l'autre grâce à la présence d'un liquide lubrifiant sécrété dans l'**espace interpleural** (entre les 2 feuillets).

Les poumons sont des organes de couleur rosée, en forme de cône ou de pyramide, avec chacun un sommet appelé « **Apex** » et une base qui repose sur le diaphragme.

Le poumon droit est divisé en **3 lobes** (supérieur, moyen et inférieur). Le poumon gauche est plus petit que le poumon droit en raison de la présence du cœur, il est donc divisé en seulement **deux lobes**.

Les lobes sont séparés par des scissures qui correspondent à des invaginations de la plèvre viscérale.

Chaque lobe est lui-même divisé en plusieurs segments, eux-mêmes divisés en **lobules**.

Les subdivisions des poumons correspondent aux subdivisions des voies aériennes qui ventilent les poumons, c'est-à-dire qui conduisent l'air dans les poumons. (Figure 10) (Rouvière s.d.)⁹

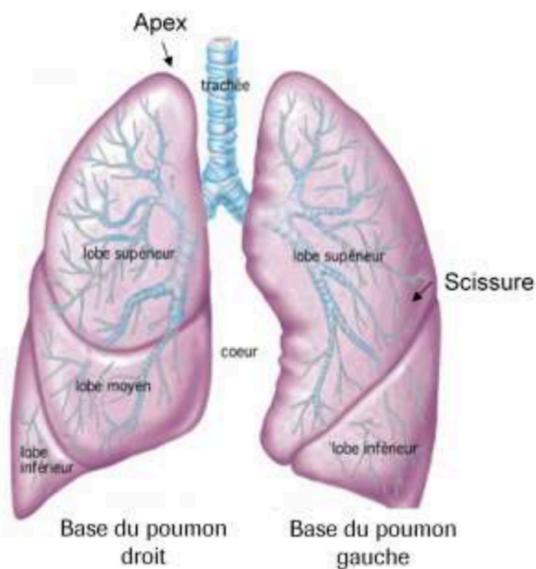


Figure 10 – Poumon

Les divisions successives des voies aériennes forment l'arbre trachéo-bronchique aux ramifications de plus en plus fines. (Rouvière s.d.)⁹

La **trachée** est un tube souple d'environ 11 cm de long et un peu plus de 2 cm de diamètre.

Elle se divise dans le médiastin au niveau de la **carène** en deux bronches souches : la bronche droite se situe dans le prolongement de la trachée alors que la bronche gauche réalise un angle marqué avec la trachée.

Chaque bronche souche chemine dans le médiastin avant de pénétrer dans le poumon au niveau du **hile pulmonaire**, région par où passent les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Une fois dans les poumons, les bronches souches se subdivisent en bronches lobaires. Il y a trois **bronches lobaires** à droite, une pour chaque lobe du poumon droit et deux bronches lobaires à gauche, une pour chaque lobe du poumon gauche. Les bronches lobaires donnent naissance aux **bronches segmentaires** destinées aux différents segments de chaque lobe.

Les bronches segmentaires se ramifient en bronches de plus en plus petites jusqu'aux **bronchioles**.

Les bronchioles sont des conduits aériens mesurant moins de 1mm de diamètre, elles pénètrent dans les lobules pulmonaires et se subdivisent en **bronchioles terminales**. Les bronchioles terminales se divisent en **bronchioles respiratoires microscopiques** qui mènent aux **alvéoles pulmonaires**.

Les alvéoles sont des évaginations microscopiques en forme de sacs, généralement regroupées à l'extrémité des bronchioles respiratoires, ou parfois isolées le long des bronchioles respiratoires. Elles sont entourées d'un réseau de capillaires sanguins.

Les **lobules** sont les unités fonctionnelles de base du poumon, ils sont formés des bronchioles terminales, des bronchioles respiratoires, des alvéoles et des vaisseaux sanguins associés. (Figure 11) (Rouvière s.d.)⁹

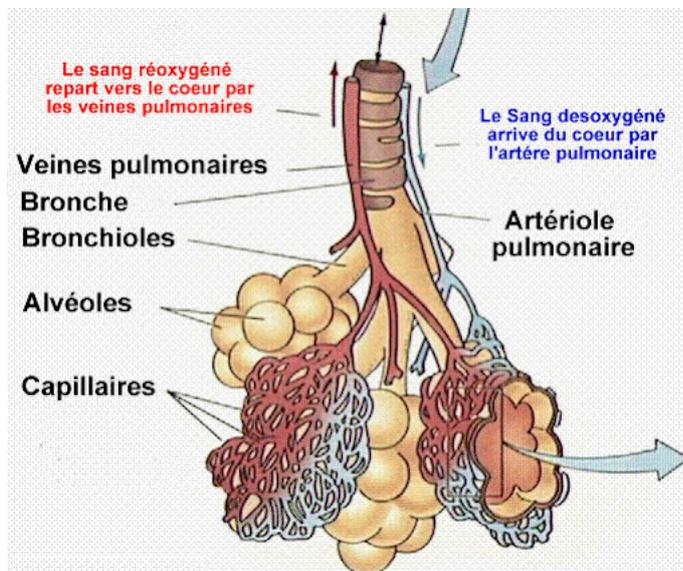


Figure 11 - Ramification pulmonaire

C'est au niveau des lobules et plus particulièrement des alvéoles, que se font les **échanges gazeux**. En effet, les alvéoles ont de fines parois permettant le passage aisé des gaz entre l'espace aérien et les capillaires sanguins.

Des **vaisseaux lymphatiques** drainent le poumon, de la périphérie jusqu'au canal thoracique qui rejoint la circulation sanguine.

La circulation lymphatique pulmonaire comporte de très nombreux relais ganglionnaires dans le poumon, le médiastin et dans la région basse du cou.

Le **drainage lymphatique** du poumon débute dans les **ganglions intrapulmonaires** (petits ganglions situés en périphérie des lobules pulmonaires), vers les **ganglions péribronchiques** le long des bronches à l'intérieur de chaque lobe pulmonaire, puis à l'extérieur des lobes pulmonaires au niveau du hile, puis à l'extérieur du poumon, au niveau médiastinal (autour de la trachée, sous la carène, autour de l'œsophage, en bas au niveau du ligament triangulaire du diaphragme, en haut autour de l'aorte) et enfin à l'extérieur du médiastin dans la région basse du cou (au-dessus de la clavicule et au niveau d'un petit muscle du cou appelé scalène).

Les ganglions pathologiques sont visibles au scanner thoracique, mais il faudra réaliser une biopsie pour savoir s'ils sont envahis par les cellules tumorales et déterminer le statut N dans la classification TNM d'un cancer bronchique. (Rouvière s.d.)⁹

2.1.2 Physiologie respiratoire

Le système respiratoire est l'ensemble des organes dont la fonction essentielle est d'assurer les échanges gazeux entre les milieux extérieur et intérieur (oxygénation du sang et élimination du gaz carbonique), au cours de la respiration.

C'est essentiellement le **diaphragme** qui active le processus de la respiration.

A l'**inspiration**, le diaphragme se contracte et s'abaisse vers l'abdomen, ce qui **augmente le volume de la cage thoracique** et crée un appel d'air dans les poumons.

A l'**expiration**, la sortie de l'air se fait sans effort musculaire, en se relâchant, le diaphragme se soulève, les poumons se rétractent et refoulent l'air vers l'extérieur.

La respiration est un phénomène automatique, indépendant de la volonté, mais que l'on peut temporairement contrôler (en bloquant sa respiration ou en respirant vite). La fréquence respiratoire chez l'adulte au repos est de 12 à 16 cycles d'inspiration/expiration par minute.

On distingue classiquement les voies aériennes supérieures (en dehors du thorax) des voies aériennes inférieures qui sont, elles, intra-thoraciques.

Les voies aériennes supérieures comportent les fosses nasales, le pharynx et le larynx. Ce dernier obture les voies respiratoires pendant la déglutition, il est également

l'organe de la phonation et il est innervé par le nerf récurrent. (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)

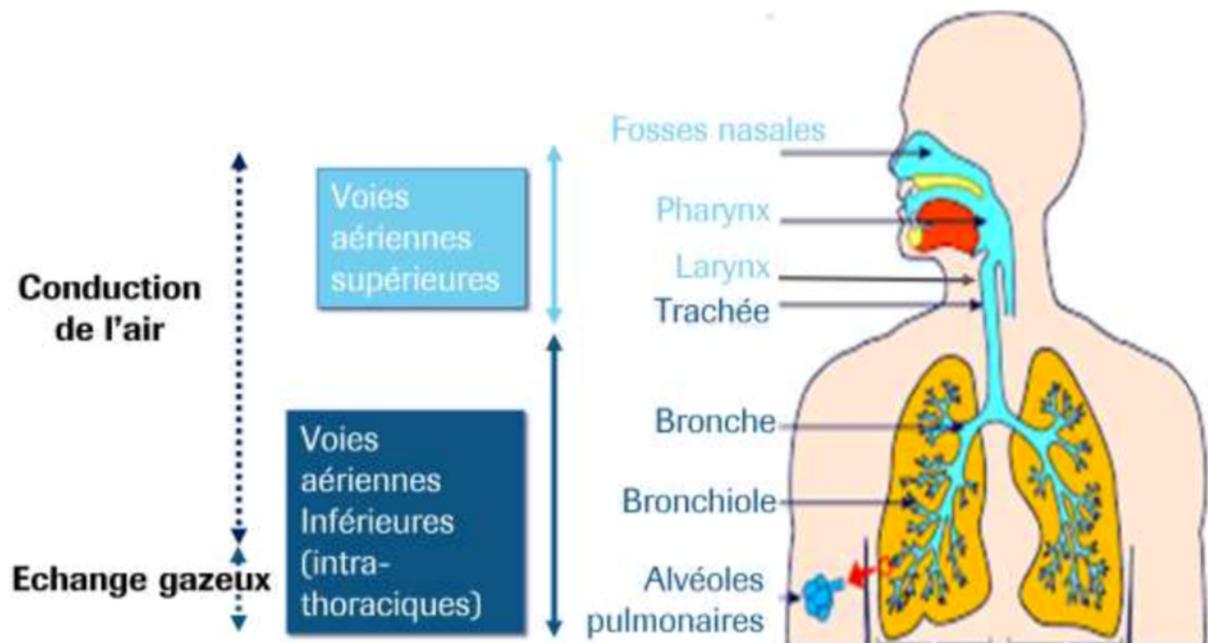


Figure 12 - les voies aériennes

Du point de vue fonctionnel, on distingue les zones de conduction des zones dites respiratoires où ont lieu les échanges gazeux.

Les **voies aériennes de conduction** vont des voies aériennes supérieures jusqu'aux bronchioles tandis que les zones où ont lieu les échanges gazeux vont de la bronchiole terminale aux alvéoles pulmonaires. Ces zones correspondent aux lobules pulmonaires.

Outre la conduction de l'air, la fonction des voies aériennes est de **réchauffer**, **d'humidifier** et de **filtrer** l'air inspiré en l'acheminant jusqu'aux régions d'échanges gazeux du poumon, qui sont en contact avec les capillaires sanguins.

Ainsi, les particules comme les corps étrangers, les acariens, les pollens sont arrêtés plus ou moins haut dans les voies respiratoires en fonction de leur taille.

Cependant, les **particules de moins de 3,5 µm**, comme les particules des gaz d'échappement de moteur diesel peuvent s'insinuer au fond des poumons et certaines fibres minérales comme l'amiante peuvent aller jusqu'à la plèvre. (Rouvière s.d.)⁹

Dans le poumon, on distingue deux secteurs anatomiques qui diffèrent par leur fonction.

Le premier secteur est **l'arbre bronchique**, qui correspond aux voies aériennes intrapulmonaires allant des bronches lobaires à la bronchiole. L'arbre bronchique

conduit et conditionne l'air inspiré pour l'acheminer vers les zones périphériques d'échanges gazeux.

Le deuxième secteur est dit « **poumon périphérique** », il s'étend de la bronchiole terminale à l'alvéole et correspond aux **lobules pulmonaires**. C'est dans les lobules pulmonaires qu'ont lieu les échanges gazeux. (Rouvière s.d.)⁹

Le poumon a la particularité d'avoir une **circulation fonctionnelle** qui assure la fonction des poumons, c'est-à-dire les échanges gazeux avec l'air et une circulation nourricière.

La circulation fonctionnelle est la circulation pulmonaire autrement appelée **petite circulation** par opposition à la **grande circulation** ou circulation systémique issue de l'aorte.

La circulation pulmonaire fonctionnelle est issue du cœur droit qui contient du sang désoxygéné. Le ventricule droit éjecte le sang riche en dioxyde de carbone dans le tronc pulmonaire. Celui-ci se divise en artères pulmonaires droite et gauche, destinées aux poumons. Les **artères pulmonaires sont les seules artères transportant du sang désoxygéné**, elles pénètrent dans les poumons au niveau du hile.

Dans les poumons, les artères pulmonaires se subdivisent en vaisseaux de plus en plus petits, formant le **réseau capillaire adjacent** aux parois des alvéoles où vont avoir lieu les échanges gazeux. Les capillaires se réunissent, formant des **veinules** et des **veines**, puis les **veines pulmonaires droite et gauche**. Les veines pulmonaires transportent le sang oxygéné jusqu'à l'oreillette gauche. Le sang passe dans le ventricule gauche, puis est éjecté dans l'aorte pour entrer dans la circulation systémique.

La circulation systémique distribue le sang alors dans tout l'organisme par l'intermédiaire de **branches artérielles issues de l'aorte**. Parmi les branches de l'aorte, les artères bronchiques pénètrent dans les poumons au niveau du hile, se ramifient à la surface des bronches pour leur apporter oxygène et nutriments. Elles constituent avec les veines bronchiques la circulation nourricière du poumon. Figure

12

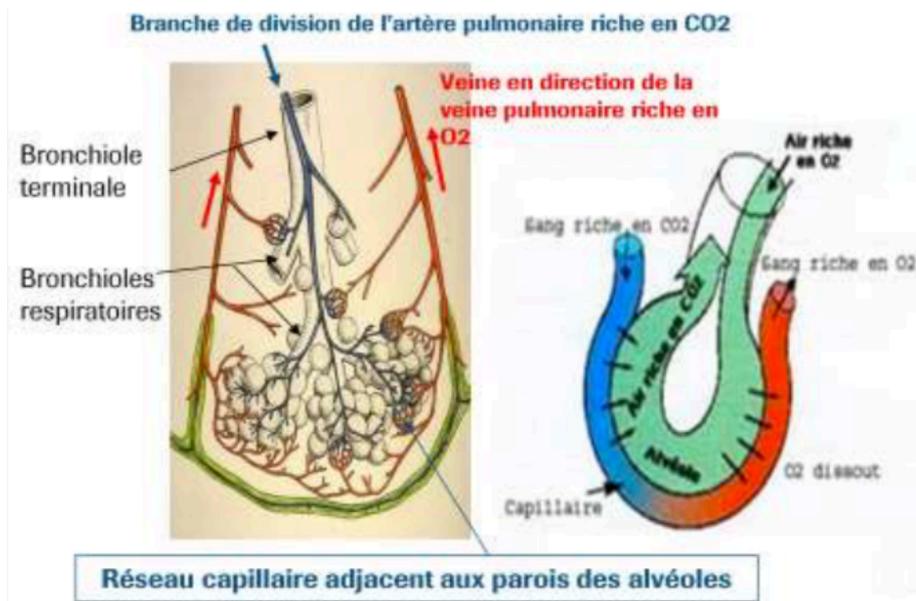


Figure 12 - Échanges gazeux

Les parois des alvéoles accolées aux parois des capillaires sanguins forment ce qu'on appelle la membrane alvéolo-capillaire.

L'hémostase est le processus d'échanges gazeux entre l'air et le sang qui se fait à travers la membrane alvéolo-capillaire au sein des lobules, unités fonctionnelles du poumon.

Les poumons contiennent environ 300 millions d'alvéoles pulmonaires, ce qui représente une surface d'échange d'environ 70 m².

Les échanges gazeux se font de manière passive, par **diffusion** selon les gradients de concentration (du plus concentré vers le moins concentré). Ainsi, **le gaz carbonique diffuse depuis les capillaires dans les alvéoles et est exhalé hors des poumons tandis que l'oxygène inhalé diffuse depuis les alvéoles dans les capillaires.**

La fonction respiratoire est explorée au cours d'un examen appelé **EFR** pour Epreuves Fonctionnelles Respiratoires. Dans le cancer du poumon, des EFR sont demandées lorsqu'une chirurgie pulmonaire est envisagée. (Rouvière s.d.)⁹

Trois paramètres sont à connaître :

- Le **VEMS (Volume Expiratoire Maximum par Seconde)** est mesuré par spirométrie, examen qui explore les volumes et les débits de l'air inspiré et expiré. LE VEMS est le volume d'air expiré en 1 seconde au cours d'une expiration forcée effectuée après une inspiration maximale. Le résultat est interprété après comparaison avec les valeurs de références obtenues chez les sujets ayant une fonction respiratoire normale.

- Le **DLCO** ou **diffusion libre du monoxyde de carbone**, explore la perméabilité aux gaz de la membrane alvéolo-capillaire. Après une expiration complète, le sujet effectue une inspiration rapide et complète d'un mélange d'air contenant une faible fraction de CO et d'un gaz inerte (hélium ou méthane). Après une apnée de 10 secondes, il expire lentement et la fraction de CO et de gaz inerte est mesurée dans l'air exhalé.
- La **VO₂ maximale est le débit maximum d'oxygène consommé lors d'un effort**. Elle est mesurée au cours d'un test d'effort sur bicyclette ergométrique et représente la capacité d'effort maximale du patient.

2.1.3 Histologie broncho-pulmonaire

Les poumons sont constitués de la portion intrapulmonaire de l'arbre bronchique et surtout des cavités que forment les alvéoles (environ 300 millions d'alvéoles chez l'adulte), soutenus par du tissu conjonctif élastique (**interstitium**). Dans l'interstitium passent les vaisseaux et capillaires sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les fibres nerveuses du système nerveux végétatif destinées aux glandes séro-muqueuses et aux muscles lisses péri-bronchiques. Figure 13 (Rouvière s.d.)⁹

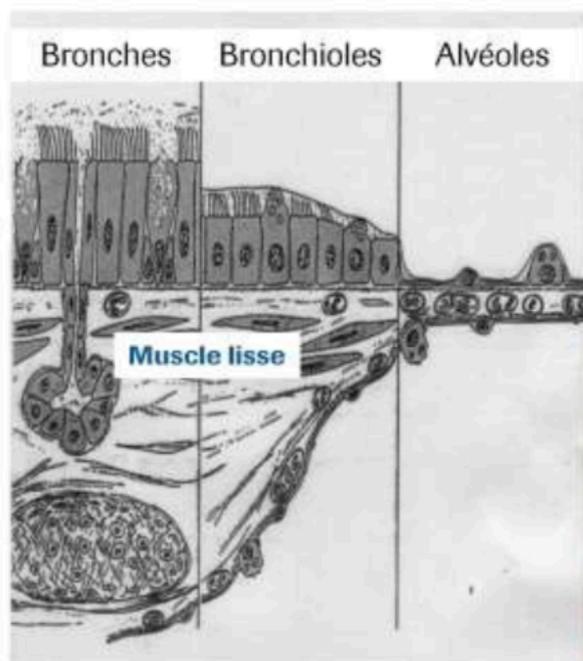


Figure 13 - Structure histologique du poumon

La structure histologique du poumon varie en fonction de la localisation bronchique, bronchiolaire ou alvéolaire, pour s'adapter au mieux à sa fonction.

L'épithélium est le tissu de revêtement interne en contact avec la lumière des voies aériennes. Il recouvre les bronches, les bronchioles ainsi que les alvéoles mais les **cellules diffèrent en fonction de la localisation.**

Comme tous les épithéliums, l'épithélium repose sur une **membrane basale**. Sous la membrane basale, le **chorion** est un tissu conjonctif constitué de fibres de collagène et de fibres élastiques dans lequel circulent les capillaires sanguins et lymphatiques. L'ensemble épithélium + chorion forme la **muqueuse**.

Dans la sous-muqueuse des bronches, on retrouve des **glandes exocrines** qui déversent leurs sécrétions dans la lumière bronchique et des fibres musculaires lisses contractiles. La couche périphérique de la paroi des bronches comporte des plaques de cartilage en continuité avec les anneaux cartilagineux de la trachée.

Au niveau des bronchioles, ces plaques de cartilage disparaissent tout comme les glandes exocrines dans la sous-muqueuse, mais les fibres musculaires lisses sont plus abondantes. Enfin, les alvéoles ne présentent qu'un épithélium formé d'une seule couche de cellules.

La majorité des cancers du poumon prennent naissance dans une cellule épithéliales. Un épithélium est un ensemble de cellules juxtaposées jointives et séparées du tissu conjonctif sous-jacent par une lame basale.

Selon leur fonction, on distingue les **épithéliums de revêtement** qui recouvrent la surface du corps (épiderme) et les cavités internes (épithélium respiratoire, endothélium des vaisseaux, mésothélium de la plèvre...) et les **épithéliums glandulaires** dont les cellules élaborent un produit de sécrétion.

Ces cellules peuvent être regroupées en organe, ou associées à un épithélium de revêtement, ou isolées dans un épithélium de revêtement. (Nataf s.d.)⁸

Parmi les épithéliums de revêtement, selon le nombre de couches cellulaires, on distingue les **épithéliums stratifiés**, qui comportent plusieurs couches de cellules superposées et dont une seule couche repose sur la membrane basale, les **épithéliums pseudostratifiés** qui paraissent avoir plusieurs couches de cellules mais dont toutes les cellules sont en contact avec la membrane basale et les **épithéliums simples** qui ne comportent qu'une seule couche de cellules.

Enfin, la forme des cellules permet de distinguer les **épithéliums prismatiques ou cylindriques, cubiques ou pavimenteux**.

La structure histologique des grosses bronches est très similaire à celle de la trachée. L'épithélium respiratoire est **pseudo-stratifié, cylindrique**, composé essentiellement des **cellules ciliées** avec des **cellules caliciformes** qui secrètent du mucus.

On y trouve également des **cellules basales indifférenciées** (petites cellules dans la partie profonde de l'épithélium contre la membrane basale, ce sont les cellules souches qui permettent le renouvellement de l'épithélium) et des **cellules neuro-endocrines** en petit nombre (3 à 5% plus nombreuses dans les bronches de petit calibre), elles sont sensibles à l'hypoxie et capables de synthétiser des neuromédiateurs et des hormones.

Les cellules ciliées et le mucus sécrétés par les cellules caliciformes jouent un rôle important dans la purification de l'air inspiré. Le **mucus** permet d'emprisonner les impuretés de l'air inspiré et les cils vibratiles tel un tapis roulant entraînent vers le pharynx, mucus et particules.

Dans la sous-muqueuse, on retrouve les **glandes séro-muqueuses** qui s'ouvrent dans la lumière bronchique. Elles contribuent au conditionnement de l'air, notamment à son humidification grâce à leurs sécrétions.

Enfin, plus en périphérie, les plaques de cartilage assurent la rigidité des voies aériennes et évitent l'occlusion complète des lumières bronchiques.

Au fur et à mesure que le calibre des bronches diminue, des bronches souches aux bronchioles, l'épithélium respiratoire devient plus bas, les cellules caliciformes et les glandes sous-muqueuses se raréfient, tout comme les amas cartilagineux, tandis que le muscle lisse lui va s'épaissir.

A partir des bronchioles, il n'y a plus de plaque de cartilage ni de glande séro-muqueuses.

L'épithélium n'est plus pseudostratifié et devient au fur et à mesure **simple cylindrique** puis **cubique** dans les bronchioles terminales. Les cellules ciliées sont toujours présentes mais il n'y a plus de cellules caliciformes.

On retrouve en revanche des **cellules de Clara** dans les bronchioles terminales. Les cellules de Clara sécrètent entre autres des anti-protéases et forment le type cellulaire principal de l'épithélium des bronchioles respiratoires.

La **tunique musculaire lisse** se présente sous forme d'une structure spiralée formant un anneau autour des bronchioles. Elles sont innervées par le système nerveux végétatif et leur contraction entraîne une bronchoconstriction permettant de réguler le flux aérien.

Les cellules musculaires deviennent discontinues au niveau des bronchioles terminales pour disparaître au niveau des alvéoles.

Au niveau des alvéoles, l'armature n'est plus constituée que de **fibres de collagènes** et de **fibres élastiques** qui permettent aux alvéoles de s'élargir lors de l'inspiration.

L'épithélium alvéolaire est **pavimenteux simple**, il est composé de deux types de cellules appelées **pneumocytes de type I et II**. La cloison conjonctive séparant les deux épithéliums alvéolaires et dans laquelle circulent les capillaires sanguins et lymphatique forme l'**interstitium**.

Les **pneumocytes de type I** sont des cellules plates qui couvrent 95% de la surface des sacs alvéolaires. Perméables aux gaz, ce sont les cellules des échanges gazeux. Elles assurent également le transport des macromolécules entre la cavité alvéolaire et l'espace septal et éliminent les particules indésirables.

Les **pneumocytes de type II** couvrent 5% de la surface des sacs alvéolaires. Ce sont des cellules globuleuses qui sécrètent le surfactant pulmonaire. Ce dernier est un mélange de phospholipides et de protéines. Il recouvre la surface alvéolaire et diminue la tension de surface. Ainsi, la force d'inspiration nécessaire pour dilater l'alvéole est moins grande. En son absence, les alvéoles ont tendance à se collaber.

A l'état normal, des **macrophages** sont présents dans la lumière alvéolaire et se déplacent sur la paroi dans le surfactant. (Nataf s.d.)⁸ Figure 14

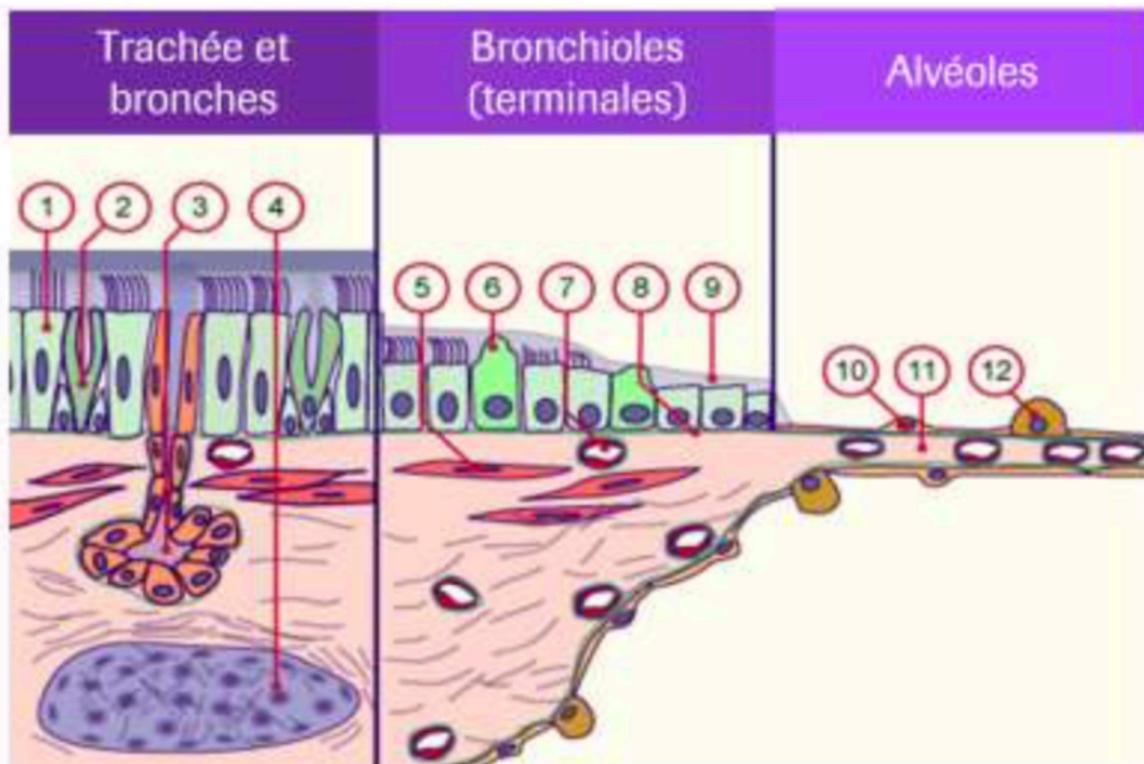


Figure 14 - Histologie des poumons :

Légende :

- 1 : épithélium cilié
- 2 : Cellules caliciformes
- 3 : glande séromuqueuse

- 4 : cartilage
- 5 : muscle lisse
- 6 : cellules de Clara
- 7 : capillaires
- 8 : membrane basale
- 9 : surfactant
- 10 : pneumocytes de type I
- 11 : septa alvéolaire
- 12 : pneumocyte de type II

2.2 Physiopathologie

Rare avant le XXe siècle, le cancer bronchique est aujourd'hui le plus meurtrier des cancers, en France et dans le monde.

Son principal facteur de risque est le tabac, même si environ 11% des cas surviennent chez des non-fumeurs. (CPHG 2010)¹⁰

Le cancer du poumon se développe à la suite d'altérations génétiques multiples dans la majorité des cas à partir de l'épithélium broncho-pulmonaire.

Il existe plusieurs types histologiques de cancer du poumon classés en carcinome bronchique à petites cellules et en carcinome bronchique non à petites cellules, qui reste le plus fréquent.

2.2.1 Physiopathologie

La majorité des cancers primitifs du poumon sont des **carcinomes**, c'est-à-dire qu'ils proviennent de la **transformation maligne de cellules de l'épithélium**. Les autres types histologiques représentent moins de 1% des cancers du poumon.

Dans environ **85% des cas**, il s'agit d'un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** et dans **15 à 20% des cas**, d'un **cancer bronchique à petites cellules (CBPC)**.

Le cancer bronchique à petites cellules, caractérisé par la petite taille au microscope des cellules qui le composent, est d'évolution et de traitement bien distincts du cancer bronchique non à petites cellules. (INCa, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules - Référentiel national de RCP 2015)¹¹

Le cancer bronchique non à petites cellules est donc le plus fréquent des cancers du poumon. Il est lui-même divisé en plusieurs sous-types histologiques dont les deux principaux sont les **adénocarcinomes** et les **carcinomes épidermoïdes**.

Historiquement, les sous-types histologiques du CBNPC étaient regroupés sous l'entité CBNPC car leur mode évolutif, leur pronostic et leurs traitements étaient voisins.

Ce n'est plus le cas depuis 2008 puisque certains traitements comme la chimiothérapie à base de **pemetrexed** ne sont indiqués que lorsque l'histologie est à **prédominance non épidermoïde**.

L'épithélium broncho-pulmonaire normal est constitué de cellules dont la croissance est régulée par les **gènes régulateurs de croissance**. Sa croissance est harmonieuse, les cellules nouvelles remplacent les cellules mortes.

Le cancer du poumon se développe lorsque ces mécanismes de régulation sont déréglés suite à de multiples altérations géniques.

La dysplasie bronchique est une lésion précancéreuse qui peut devenir un cancer *in situ*.

Au stade de cancer *in situ*, les cellules cancéreuses n'envahissent pas le tissu avoisinant.

L'accumulation successive d'altérations géniques sous l'effet des carcinogènes (en particulier ceux contenus dans la fumée du tabac), étalée sur des dizaines d'années, va transformer les cellules qui **acquièrent alors un caractère invasif**.

La maladie reste localisée tant que les cellules invasives restent dans la région où elles ont émergé.

D'autres altérations géniques vont permettre aux cellules de pouvoir se disséminer dans les ganglions lymphatiques et dans d'autres organes (**stade métastatique**).

Figure 15 (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

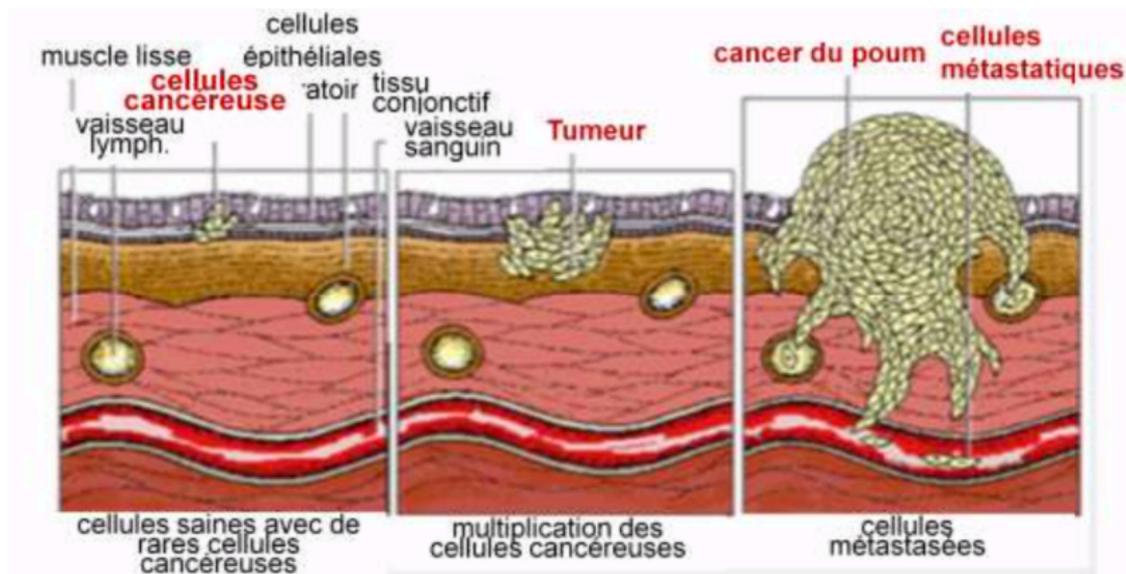


Figure 15 - Dissémination métastatique

Au fur et à mesure de la croissance tumorale, les structures voisines du poumon sont envahies.

L'envahissement direct des structures voisines telles que la plèvre, les gros vaisseaux, le cœur, l'œsophage, le diaphragme ou la paroi thoracique vont définir le **statut T** de la classification TNM du cancer bronchique non à petites cellules.

Le cancer du poumon est un cancer **lymphophile**. Sa dissémination métastatique se fait majoritairement par le **drainage lymphatique** des cellules tumorales vers la circulation sanguine.

Les cellules tumorales empruntent les **vaisseaux lymphatiques péribronchiques intrapulmonaires** qui se poursuivent le long de la trachée dans le médiastin et s'abouchent dans les confluents veineux cervicaux pour enfin rejoindre la circulation sanguine.

Les vaisseaux lymphatiques traversent des ganglions ou nœuds lymphatiques où les cellules tumorales sont en général retenues pour y être détruites. La colonisation des ganglions constitue les premières métastases dans l'évolution de la maladie. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes)¹³

Le développement de la tumeur primitive est longtemps asymptomatique car le poumon n'est innervé que par le système nerveux végétatif.

Aussi, **au moment du diagnostic, la majorité des patients présente déjà un cancer localement avancé ou métastatique, ce qui impacte fortement la survie.**

Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, le cerveau, les os, le poumon controlatéral et les glandes surrénales.

2.2.2 Épidémiologie

Aujourd'hui, le cancer bronchique est la maladie mortelle évitable la plus fréquente. Son incidence est en relation étroite avec le développement du tabac manufacturé. En 2012 l'incidence du cancer bronchique dans le monde était de **1,8 millions** (13% de tous les cancers incidents), avec une mortalité au cours de la même année de **1,6 millions** (20% de la mortalité par cancer tous cancers confondus).

L'Asie est la région la plus touchée avec plus d'un tiers des nouveaux cas en Chine. Dans la population mondiale, le cancer bronchique est la **1^{ère} cause de mortalité par cancer, chez les hommes et chez les femmes**.

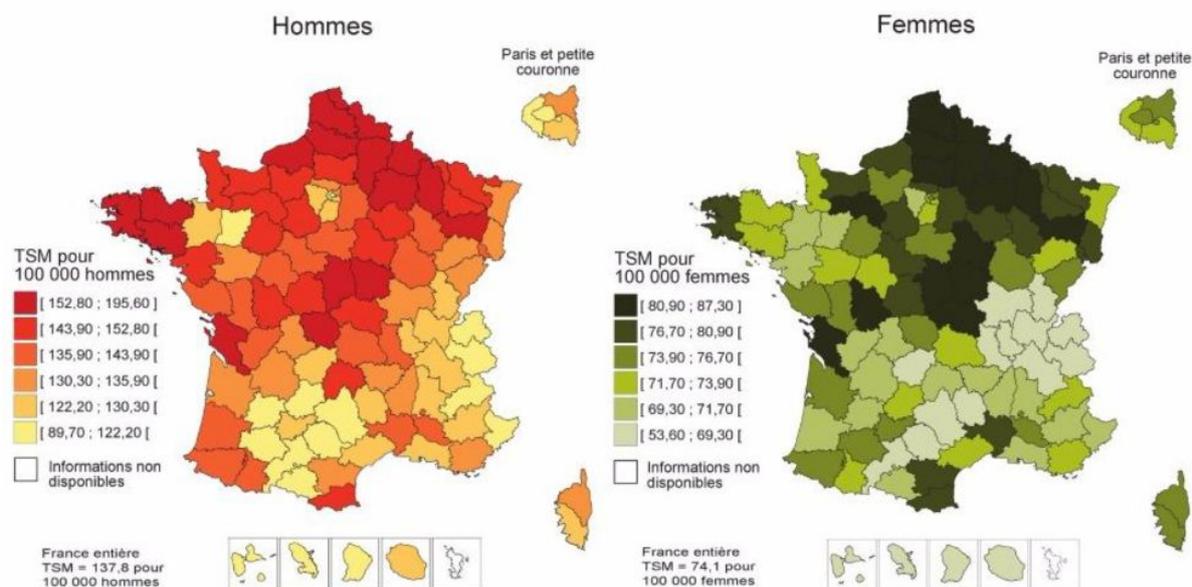
Selon les estimations de 2015, environ 45200 nouveaux cas de cancers du poumon ont été diagnostiqués en France, 30400 chez les hommes et 14800 chez les femmes. Le cancer du poumon est le **deuxième cancer incident chez l'homme** après le cancer de la prostate et le **troisième cancer chez la femme** après le cancer du sein et le cancer colorectal.

En raison de l'allongement de l'espérance de vie dans les pays occidentaux, on dénombre de plus en plus de cancers du poumon chez le patient âgé.

En 2012, l'âge médian au diagnostic était de **66 ans** chez l'homme et de 65 chez la femme, ce qui veut dire que **50% des cancers bronchiques surviennent chez un sujet âgé de plus de 65 ans**. (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

L'incidence varie selon les régions. Elle est plus élevée dans le Nord et le Nord-Est que dans le Sud. (Figure 17)

[Figure 4] Taux de mortalité standardisés sur la population mondiale « tous cancers » à l'échelle départementale [2011-2013]



Sources : CépiDc/Inserm, Insee [CépiDc-Inserm, 2016]. Traitement INCa, 2016

Figure 16 - Incidence en fonction des régions

Selon les dernières estimations, près de 21000 hommes et environ 9600 femmes sont décédées d'un cancer du poumon en 2015.

Le cancer du poumon est donc la **première cause de décès par cancer tous sexes confondus**. (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

Chez l'homme, l'incidence du cancer du poumon est quasiment stable depuis 1980 avec une légère décroissance de -0,3% par an amorcée en 2005.

L'incidence et la mortalité par cancer du poumon amorcent donc une baisse chez les hommes depuis 2005, alors qu'elles ne cessent d'augmenter chez les femmes. (Figure 18)

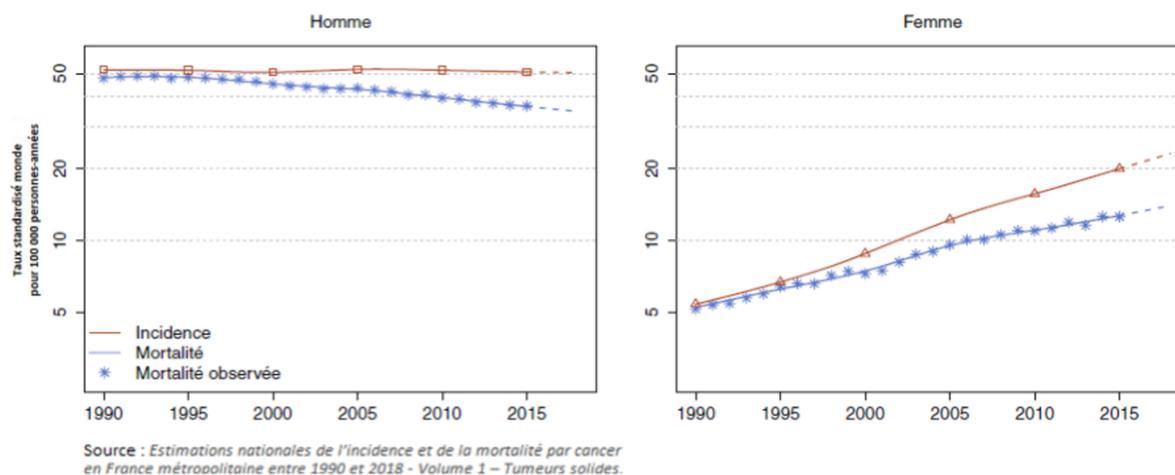


Figure 17 - Incidence de la mortalité en fonction du sexe

En effet, chez les femmes, l'incidence est en forte augmentation depuis 1980, avec une évolution de +5,3% par an entre 1980 et 2012 avec pour conséquence, une augmentation également très forte de la mortalité. (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

Ces évolutions différentes sont essentiellement liées au principal facteur de risque de ce cancer : le tabac. La consommation tabagique a augmenté chez la femme et diminué chez l'homme. Une tendance similaire a été constatée dans d'autres pays développés comme aux États-Unis où le pic du taux d'incidence chez la femme a été atteint en 2006. (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

Le cancer du poumon est un cancer de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans (tous stades et toutes histologies confondus) qui reste inférieure à 20%.

Néanmoins, une **amélioration de la survie à 5 ans a été observée, passant de 13% pour les cas diagnostiqués dans les années 1990 à 17% pour les cas diagnostiqués en 2005/2010.**

Bien que n'ayant pas bénéficié de cette amélioration, la survie à 5 ans chez les femmes est légèrement supérieure que chez l'homme.

La **survie dépend essentiellement du stade au diagnostic.** Selon les données américaines, 52,3% des patients diagnostiqués à un stade précoce sont encore en vie à 5 ans alors que le taux de survie à 5 ans des patients diagnostiqués au stade métastatique n'est que de 3,5%. (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

Seul un **diagnostic précoce autorise une chirurgie curative** du cancer du poumon. Malheureusement, le diagnostic est souvent réalisé à un stade trop avancé de la maladie. (INCa, Les cancers en France 2015)¹²

2.2.3 Facteurs de risque

Le tabac est le 1^{er} et principal facteur de risque de cancer du poumon. **90% des cancers bronchiques sont liés au tabagisme.** (Rouquet 2009)¹⁴

La fumée de cigarette paralyse les cils qui évacuent le mucus des voies respiratoires, permettant ainsi aux irritants et agents pathogènes de s'accumuler.

Dans la fumée du tabac, près de **15 agents cancérigènes et des radicaux libres** sont présents et causent, à la longue, le cancer du poumon.

Le tabagisme actif est responsable de 80% des cancers bronchiques et le risque n'a pas diminué malgré les changements des caractéristiques des cigarettes (teneur en goudrons, nicotine...).

Le risque existe même pour un faible nombre de cigarettes.

Le tabagisme passif dans les lieux de vie augmente le risque de cancer du poumon de 15 à 30% par rapport à un non-fumeur. (Rouquet 2009)¹⁴

Le risque est d'autant plus important que l'exposition est prolongée. La durée de l'exposition est en réalité 4 fois plus déterminante que la quantité.

On estime aujourd'hui que 92% des décès dus au cancer bronchique chez l'homme et 71% des décès chez la femme sont attribuables au tabac. (Rouquet 2009)¹⁴

Certains sous-types histologiques sont quasi exclusivement causés par le tabac (CBPC, CBNPC épidermoïdes), d'autres sont surtout liés au tabac mais peuvent se voir aussi chez les non-fumeurs (adénocarcinomes). Certaines mutations comme les mutations activatrices de l'EGFR se voient quasi exclusivement chez le non-fumeur.

Il est donc important de définir le statut fumeur ou non-fumeur du patient.

Un fumeur est une personne qui fume ou qui a arrêté de fumeur il y a moins d'un an.

Un ex-fumeur est une personne ayant fumé plus de 100 cigarettes dans sa vie mais ayant arrêté de fumeur il y a plus d'un an.

Un non-fumeur est une personne n'ayant jamais fumé ou moins de 10 cigarettes par jour.

Le **paquet-année (PA)** représente le nombre de paquet/jour multiplié par la durée en années. Il est une représentation pratique mais mauvaise du risque.

Par exemple, pour 20 PA, consommer un demi paquet par jour pendant 40 ans est beaucoup plus risqué en termes de cancer bronchique qu'un paquet par jour pendant 20 ans. (Rouquet 2009)¹⁴

Cependant, la consommation de tabac n'est pas le seul facteur de risque quant à la survenue de cancer bronchique.

L'exposition professionnelle est à l'origine d'environ 15% des cancers bronchiques. Elle doit être recherchée systématiquement pour une éventuelle déclaration.

L'exposition à l'amiante est la première cause de cancer de la plèvre et de cancer bronchique professionnel.

Il s'agit d'un minéral très isolant qui a été utilisé dans les produits d'isolation thermique, de protection anti-incendie, d'isolation acoustique, de toiture, de sol et intégré dans d'autres matériaux de construction. Son utilisation est aujourd'hui interdite en Europe. L'exposition professionnelle à d'autres carcinogènes comme **l'arsenic**, les **goudrons**, le **nickel** ou le **radon** sera également à rechercher. (e-cancer s.d.)¹⁵

La toxicité est synergique avec celle de la fumée de tabac, avec un risque multiplié de 20 à 50% chez les fumeurs exposés à des carcinogènes dans le cadre de leur profession.

Enfin, parmi les autres facteurs de risque de cancer du poumon, il est important de citer l'usage régulier de **cannabis** dont la fumée contient 4 fois plus de goudrons que celle de la cigarette (environ 50 mg de goudrons dans un joint contre 12 mg dans une cigarette) et davantage de cancérigènes. (Ligue contre le cancer 2021)¹⁶

De plus, la substance active de cannabis, le **THC**, dilate les bronches, ce qui facilite la pénétration de la fumée et ses toxiques.

Le **radon** est un gaz radioactif produit par la désintégration naturelle de l'uranium. Ce gaz est omniprésent à des niveaux très faibles dans l'air extérieur et peut s'accumuler à l'intérieur des bâtiments par des fissures dans les planchers, les murs ou les fondations.

Cependant, l'exposition au radon domestique dépend beaucoup de la manière dont les maisons sont construites et ventilées.

Des études sont actuellement menées sur un éventuel **impact de la pollution atmosphérique** sur l'apparition de cancers du poumon mais aucune relation cause à effet n'a pour l'instant été démontrée.

La pollution de l'air intérieur est suspectée de favoriser le cancer du poumon non lié au tabagisme chez la femme.

L'existence de gènes de protection ou de prédisposition au cancer du poumon est également envisagée, mais non démontrée à ce jour. (Ligue contre le cancer 2021)¹⁶

2.2.4 Les différents types histologiques

Les cancers du poumon se développent à partir de cellules de l'épithélium bronchique des voies respiratoires larges et moyennes et des alvéoles pulmonaires, pour aboutir suite à de multiples altérations génétiques à un **carcinome à petites cellules, un carcinome épidermoïde, un adénocarcinome ou à un carcinome indifférencié classé NOS (« not otherwise specified ») ou carcinome à grandes cellules.**

Le carcinome épidermoïde se développe à partir de l'épithélium bronchique pseudo-stratifié par un processus de métaplasie épidermoïde. Une **métaplasie** est une anomalie acquise résultant de la transformation d'un tissu en un tissu de morphologie et de physiologie différentes. Sous l'effet de facteurs externes ou de processus

inflammatoires, l'épithélium respiratoire cylindrique pseudo-stratifié devient un épithélium malpighien, c'est-à-dire pavimenteux pluristratifié qui résiste à l'abrasion et ressemble à celui de l'épiderme.

Les adénocarcinomes, eux, se développent à partir de cellules glandulaires comme les cellules de Clara et les pneumocytes.

A noter que les **mutations activatrices de l'EGFR et les translocations ALK sont le plus souvent retrouvées dans les adénocarcinomes.**

Enfin, les rares cellules neuroendocrines retrouvées dans l'épithélium bronchique seraient à l'origine des cancers bronchiques à petites cellules.

Seul l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic de cancer. L'anatomopathologiste reçoit les prélèvements et prépare les lames qu'il examine au microscope.

Il peut s'aider de différentes colorations et de l'immunohistochimie pour distinguer un carcinome à petites cellules d'un carcinome non à petites cellules épidermoïdes ou adénocarcinome.

Le carcinome à petites cellules se distingue par la taille de ses cellules « en grain d'avoine », la présence de mitoses fréquentes et l'expression de marqueurs neuroendocrines révélés en immunohistochimie.

Le carcinome épidermoïde, également appelé carcinome malpighien est reconnaissable à l'examen microscopique lorsque la tumeur est bien différenciée, par la présence de kératine dans le cytoplasme et/ou des ponts intercellulaires. Ils sont mis en évidence à l'immunohistochimie par des anticorps anti CDK5/6 et surtout par des anti-P40.

Les adénocarcinomes sont reconnaissables à l'examen microscopique par leur architecture glandulaire et/ou la présence de mucines. Ils sont mis en évidence à l'IHC par des anticorps anti-TTF1 (« thyroïd transfection factor 1 »).

Le carcinome à grandes cellules et le CBNPC NOS sont des carcinomes non à petites cellules indifférenciés. Ils ne présentent pas les caractéristiques cytologiques et structurelles du carcinome à petites cellules, ni de différenciation glandulaire ou épidermoïde. A l'immunohistochimie, ils sont TTF-P40- ou TTF1+P40+. (Anabelle s.d.)¹⁷

Depuis les années 1980, on assiste à une progression des adénocarcinomes aux dépens des épidermoïdes. Aux USA, à partir des années 1985, l'incidence des adénocarcinomes surpasse celles des carcinomes épidermoïdes.

Cette augmentation de l'incidence des adénocarcinomes est reliée au changement de comportement des fumeurs, en particulier des jeunes et à l'arrivée des cigarettes avec filtre light ou ultra-light.

L'incidence des adénocarcinomes a augmenté depuis l'apparition de ces cigarettes légères dont la fumée est inhalée profondément du fait de leur plus faible teneur en nicotine (figure 19).

Chez les hommes, depuis les années 1990, les adénocarcinomes ont surpassé les carcinomes épidermoïdes en raison de la plus forte consommation de tabac brun et aux cigarettes sans filtre.

Chez les femmes, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent depuis les années 1975.

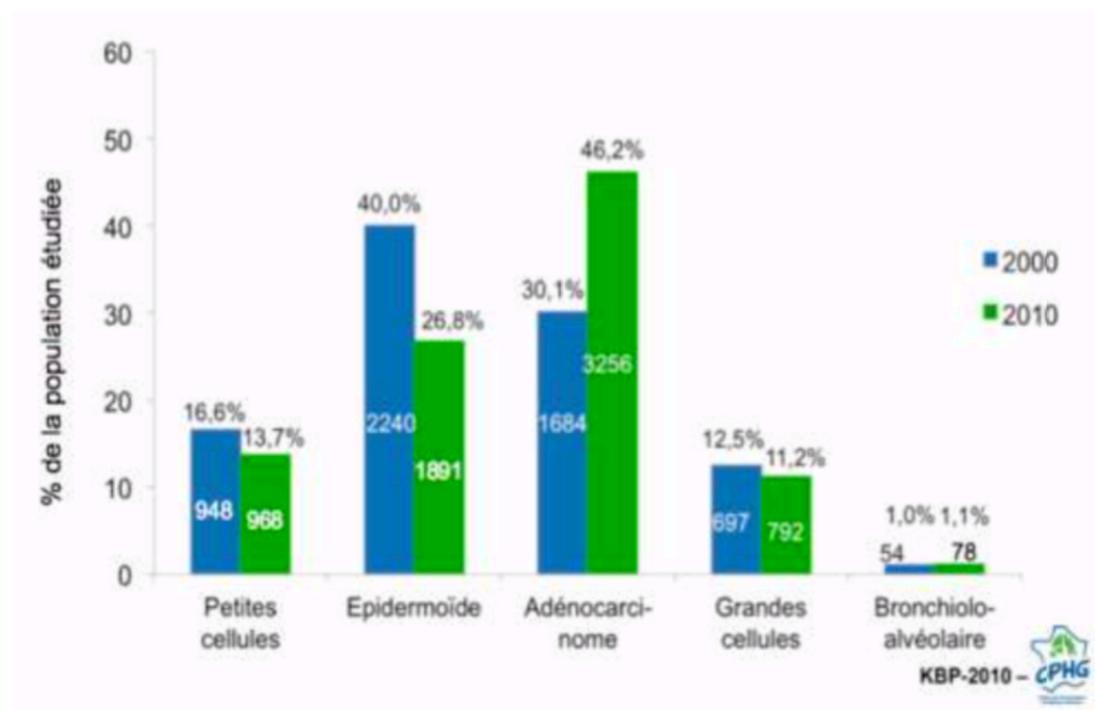


Figure 18 - Evolution de l'incidence en fonction des types histologiques en France

En France, plus de 45% des cancers bronchiques sont des adénocarcinomes.

Les données comparatives de l'étude française KBP menée tous les 10 ans montrent l'augmentation nette de l'incidence des adénocarcinomes qui deviennent la forme histologique du cancer du poumon la plus fréquente. (CPHG 2010)¹⁰

Comme aux USA, les adénocarcinomes augmentent aux dépens des carcinomes épidermoïdes en raison du changement du comportement tabagique de la population.

Le cancer du poumon à petites cellules (CBPC) représente environ 15% de tous les cancers du poumon. Il est plus agressif et de traitement différent du CBNPC.

La lésion est typiquement centrale et l'envahissement des ganglions hilaires et médiastinaux est très rapide, de même que la dissémination métastatique, souvent cérébrale. Figure 19 (Health s.d.)¹⁸

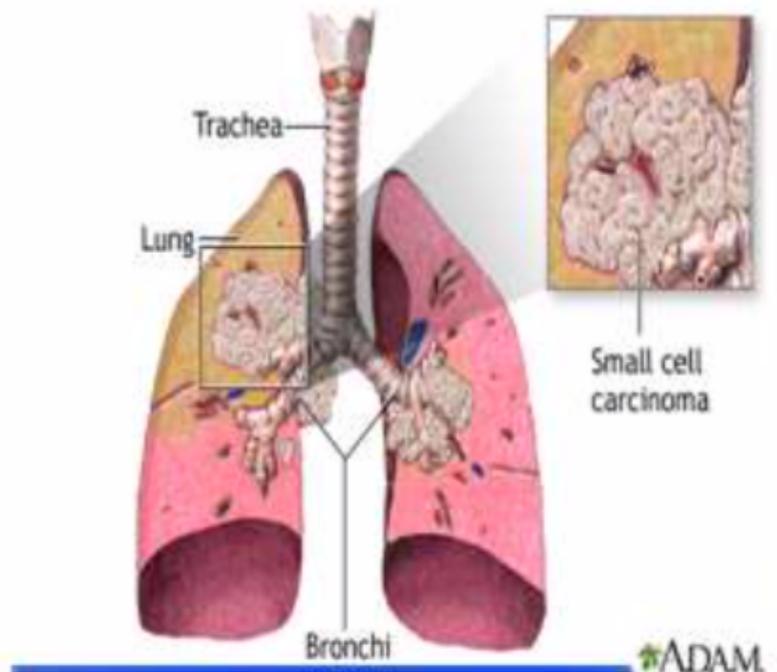


Figure 19 – Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

Le CBPC est plus sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie car un grand nombre de cellules se retrouve en division. Cependant, malgré une réponse initiale importante, les rechutes sont rapides.

Du fait de la rapidité de l'évolution de la maladie, le traitement des carcinomes à petites cellules est une urgence.

Le traitement des formes localisées au thorax repose sur la chimiothérapie associée à la radiothérapie thoracique, systématiquement suivie d'une irradiation prophylactique cérébrale en cas de réponse au traitement initial. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Le **carcinome épidermoïde** est le cancer bronchique le plus fortement lié au tabagisme. Plus de 90% de carcinomes épidermoïdes surviennent chez des fumeurs. La localisation est plus souvent centrale que périphérique. Il se développe dans l'épithélium des grosses bronches lobaires ou segmentaires.

La tumeur apparaît en chou-fleur, obstruant la lumière bronchique. L'obstruction bronchique et le défaut de ventilation provoquent des **atélectasies** (rétraction d'un

lobe pulmonaire visible à la radiographie) ou des infections pulmonaires. Les **hémoptysies** sont plus fréquentes qu'en cas de carcinome à petites cellules. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Des cavitations (formation de cavités intra-tumorales) avec des zones de nécroses intra-tumorales sont également typiques des carcinomes épidermoïdes, notamment en cas de localisation périphérique. Figure 20 (Health s.d.)¹⁸

Son agressivité est surtout locale.

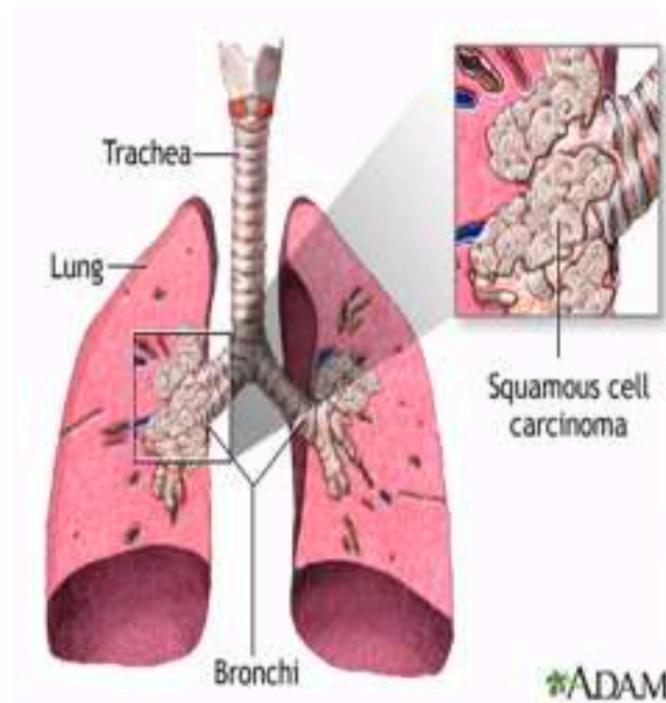


Figure 20 - Carcinome épidermoïde

L'adénocarcinome, cancer du fumeur et du non-fumeur, est aujourd'hui le plus fréquent des cancers du poumon.

Il représente la forme la plus fréquente chez les non-fumeurs et chez les femmes.

Il s'agit d'une classe de tumeurs hétérogènes sur les plans cliniques, radiologiques, histologiques, pronostiques et thérapeutiques. C'est dans les adénocarcinomes que l'on retrouve le plus fréquemment des **mutations activatrices de l'EGFR** ou des **translocations ALK**.

Les adénocarcinomes sont plutôt localisés en périphérie des poumons (bronchioles terminales et alvéoles).

Le poumon périphérique étant richement vascularisé, **les adénocarcinomes métastasent relativement rapidement**, avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux et des métastases cérébrales fréquentes.

Au scanner, les nodules sont décrits en « verre dépoli », semi-solides ou solides (nodules denses). Les cavitations sont rares. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³ Figure 21

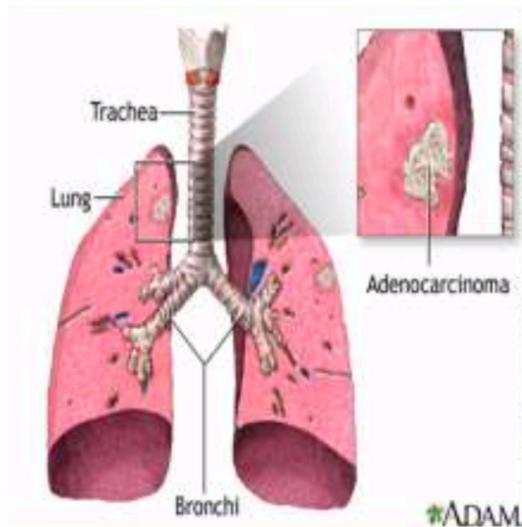


Figure 21 – Adénocarcinome

L'examen anatomopathologique permet de les classer en **adénocarcinomes *in situ*, mini-invasifs et invasifs**. Ces derniers sont le plus souvent mixtes et doivent être classés selon l'architecture du type cellulaire prédominant : adénocarcinome à prédominance lipidique, à prédominance acinaire, à prédominance papillaire ou à prédominance micro-papillaire ou solide. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³ Le carcinome à grandes cellules et les NOS sont des diagnostics d'exclusion. Ils correspondent à des tumeurs indifférenciées qui n'ont pas les caractéristiques d'un carcinome à petites cellules et qui n'ont pas de différenciation épidermoïde ni de différenciation glandulaire.

En immunohistochimie, on ne retrouve pas le marquage d'un adénocarcinome ni d'un carcinome épidermoïde.

Les carcinomes indifférenciés sont aujourd'hui traités comme des carcinomes épidermoïdes ou comme des adénocarcinomes selon leur marquage à l'immunohistochimie à un marqueur P40 :

- TTF1-P40+ : considéré comme un carcinome épidermoïde
- TTF1+P40- : considéré comme un adénocarcinome
- TTF1+P40+ ou TTF1-P40- : classés comme NOS et pris en charge comme un adénocarcinome (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Enfin, les taux de survie des carcinomes à petites cellules et non à petites cellules dépendent du stade de la maladie, du sous-type histologique du CBNPC, de la

présence de biomarqueur permettant d'administrer une thérapie ciblée ou non et de l'état général du patient.

On peut néanmoins noter certains taux de survie à titre indicatif. (Annexe 2 - Taux de survie en fonction des types de cancer du poumon)

2.3 Diagnostic & bilan pré-thérapeutique

Nous venons de voir que le cancer du poumon était souvent diagnostiqué à un stade avancé car il n'y a pas de vraie stratégie de dépistage recommandée aujourd'hui en France et les symptômes sont non spécifiques au début de la maladie.

Devant toute suspicion de cancer du poumon, il faut d'abord localiser la tumeur par imagerie, puis faire des prélèvements pour examen anatomopathologique qui posera alors le diagnostic de cancer du poumon et déterminera le type histologique de cancer. Le traitement dépend ensuite du type histologique de la tumeur, de son extension, de l'état général du patient et de la présence de biomarqueurs, repérés grâce à une analyse moléculaire autorisant la prescription d'une thérapie ciblée.

2.3.1 Diagnostic

Pour le cancer du poumon, il n'y a pas de stratégie de dépistage systématique recommandée aujourd'hui en France.

Le cancer du poumon peut être découvert fortuitement, à l'occasion d'une radiographie pulmonaire réalisée pour un autre motif, mais cette circonstance de découverte n'est pas fréquente.

Dans la majorité des cas, ce sont des symptômes qui alertent et la maladie est alors à un stade avancé. En effet, les symptômes les plus fréquents comme la **toux** et la **dyspnée** sont souvent négligés au début, surtout chez un fumeur.

Aussi, il est important de noter que toute **hémoptysie** (crachat de sang) ou tout autre symptôme thoracique persistant ou résistant au traitement, en particulier chez un patient ancien fumeur doit faire rechercher un cancer bronchopulmonaire. Bien évidemment, l'absence de facteur de risque n'exclut pas l'éventualité d'un cancer bronchique.

Les symptômes fréquents au diagnostic sont souvent liés à l'appareil respiratoire ou à une atteinte pariétale.

L'apparition ou la majoration d'une toux persistante est le symptôme le plus fréquent avec l'apparition ou l'aggravation d'un essoufflement.

L'hémoptysie doit être un signal d'alarme même si elle ne survient qu'une fois.

Des infections pulmonaires à répétition peuvent également être révélatrices d'un cancer du poumon. Elles peuvent être accompagnées de fièvre, de douleurs thoraciques, d'une toux et d'une dyspnée.

Les douleurs thoraciques sont liées à l'envahissement de la paroi thoracique.

Des signes généraux sont fréquents au diagnostic également et de mauvais pronostic. Ils traduisent l'existence d'une maladie localement avancée ou métastatique.

Le patient présente alors une altération inexpliquée de l'état général avec anorexie, perte de poids pouvant aller jusqu'à la cachexie (fonte musculaire) et une asthénie liée à l'anémie associée. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Enfin, il faut savoir que la maladie veineuse thrombo-embolique est très fréquente et peut être révélatrice d'un cancer du poumon. Elle complique souvent l'évolution.

Des signes ou symptômes en relation avec une extension locorégionale doivent être recherchés à l'interrogatoire et à l'examen clinique :

- Dysphagie (difficulté à avaler) par compression de l'œsophage
- Dysphonie (enrouement de la voix) due à la paralysie d'une corde vocale par atteinte du nerf laryngé récurrent gauche dans son trajet médiastinal
- Syndrome de cave supérieur lié à l'obstruction de la veine cave qui se manifeste par un œdème de la base du cou et des paupières
- Turgescence des veines du cou
- Syndrome de Pancoast Tobias lié à une tumeur de l'apex responsable d'une lyse de la première ou de la deuxième côte
- Névralgie par atteinte du plexus brachial et de signes oculaires (syndrome de Claude Bernard Horner) par atteinte des ganglions sympathique cervicaux
- Weezing (sifflement aigu à l'inspiration comme à l'expiration) dû au rétrécissement du calibre de la trachée ou d'une bronche souche
- Difficulté à respirer liée à un épanchement pleural qui peut être simplement inflammatoire en réaction à la tumeur mais s'il contient des cellules cancéreuses il est alors considéré comme une atteinte métastatique
- Épanchement péricardique consécutif à un envahissement du péricarde

D'autres signes ou symptômes seront également à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique en relation avec une extension métastatique. Leur présence au

diagnostic permet d'emblée d'évaluer le stade de la maladie dans la classification TNM.

Les localisations osseuses (surtout vertébrales mais aussi au niveau des os proximaux) sont à l'origine de **douleurs osseuses, de fractures et de compressions nerveuses**.

Les métastases cérébrales peuvent entraîner des **céphalées** accompagnées ou non de vomissements en cas d'hypertension intracrânienne, des crises convulsives et/ou des signes ou symptômes neurologiques selon la localisation cérébrale.

Les métastases hépatiques sont, elles, moins parlantes et les métastases surrénaliennes sont le plus souvent asymptomatiques.

Tous les signes et symptômes que nous venons de voir nécessitent des investigations complémentaires. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

En cas de suspicion de cancer du poumon, il faut d'abord **localiser la tumeur**, puis faire des prélèvements pour examen anatomopathologique car seul cet examen confirme le diagnostic de cancer.

La démarche diagnostique comprend donc l'examen clinique suivi d'une imagerie initiale pour localiser la tumeur en vue d'une biopsie. Les deux examens de première intention sont une **radiographie du thorax** de face et de profil et un **scanner thoracique** avec injection.

Une fois la lésion localisée, le choix de la technique de prélèvement dépend de la localisation de la lésion. La **fibroscopie bronchique** et la **ponction transthoracique** sont les techniques les plus fréquemment employées.

L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et précise les caractéristiques histologiques qui guideront le traitement (petites cellules, non à petites cellules épidermoïdes ou non épidermoïde). Cet examen sera complété dans certains cas par une **analyse moléculaire** comportant des tests génétiques à la recherche de biomarqueurs permettant au patient de bénéficier d'une thérapie ciblée. (HAS 2013)¹⁹

Devant une suspicion clinique de cancer broncho-pulmonaire, une **imagerie** doit être réalisée dans les meilleurs délais.

La **radiothérapie du thorax** a des performances limitées mais à l'avantage d'être facile d'accès. Elle peut détecter des cancers primitifs ainsi qu'une pneumonie ou une atélectasie secondaire au cancer.

Les limites de la radiographie thoracique sont importantes, les lésions pulmonaires de taille inférieure à 1 cm sont difficiles à détecter sauf si elles sont calcifiées.

Compte tenu de sa mauvaise sensibilité, elle est toujours complétée par un scanner thoracique.

Le **scanner thoracique** avec injection de produit de contraste iodée est l'examen essentiel. Il permet de visualiser de petites lésions de taille inférieure à 1 cm et fournit une description anatomique détaillée avec notamment la localisation précise de la tumeur, la proximité des autres organes (en particulier les gros vaisseaux) et l'existence de ganglions médiastinaux anormaux.

Si un fort doute existe sur une dissémination métastatique, le scanner thoracique sera complété par un **scanner de l'abdomen** à la recherche de métastases hépatiques ou surrénaliennes dans le cadre du bilan d'extension qui sera fait dans le même temps.

Enfin, le **PET-Scan ou TEP** pour Tomodensitométrie par Emission de Positons est un scanner couplé à l'injection de glucose radioactif.

La TEP permet de visualiser l'augmentation de la consommation de glucose (hypermétabolisme) alors que la tomodensitométrie (scanner) permet de visualiser la masse physique de la tumeur.

Le PET-Scan n'est pas recommandé dans le cadre de l'imagerie initiale, il est surtout utilisé dans le bilan d'extension.

En présence de plusieurs nodules, il permet de sélectionner le nodule à ponctionner pour la biopsie diagnostique.

Par ailleurs, lorsqu'une tumeur est inaccessible à la ponction et à la fibroscopie, ou lorsque la ponction est contre indiquée du fait de l'état du patient, on ne peut pas avoir de diagnostic anatomopathologique sans avoir recours à la chirurgie. Si le nodule fixe au PET-Scan, il a de forte chance d'être malin et conforte l'acte chirurgical prévu. Il faudra alors faire une **chirurgie** pour pouvoir le retirer et l'examiner. Si le PET-Scan est négatif, le nodule est probablement bénin et doit être surveillé. (HAS 2013)¹⁹

Lorsqu'un cancer du poumon est suspecté sur des signes cliniques et radiologiques pulmonaires, il faut impérativement réaliser une biopsie pour un examen histologique ou tout au moins ponctionner des cellules cancéreuses pour un examen cytologique, afin de pouvoir établir le diagnostic de certitude par examen anatomopathologique.

La quantité et la qualité des prélèvements sont importantes car une analyse moléculaire comportant des tests génétiques viendra dans certains cas compléter l'examen anatomopathologique à la recherche de biomarqueurs.

Les prélèvements peuvent être réalisés à **partir de la tumeur et/ou d'adénopathies associées, d'un site métastatique accessible ou encore d'un épanchement pleural.**

La fibroscopie bronchique est l'examen de première intention réalisée par le pneumologue. L'endoscope est introduit par la bouche ou le nez sous anesthésie locale et est descendu dans les bronches pour les explorer.

La bronchoscopie permet très souvent d'atteindre la tumeur pour la visualiser et surtout faire des prélèvements biopsiques de la tumeur. Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 3 et idéalement à 5.

Si la tumeur n'est pas visualisée, le recueil de cellules est possible par un brossage des parois bronchiques, suivi d'un lavage alvéolaire par injection de sérum physiologique puis par aspiration. (HAS 2013)¹⁹

La **bronchoscopie** permet également, en s'aidant de l'échographie, de ponctionner une tumeur péribronchique ou des ganglions, par ponction-biopsie transbronchique. Pour effectuer cela, on passe à travers la paroi bronchique et à l'intérieur de la tumeur ou des ganglions lymphatiques adjacents pour obtenir un échantillon de cellules.

Si la fibroscopie est négative ou si la lésion n'est pas accessible à la fibroscopie car trop distale, la recherche de la preuve histologique sera obtenue par **ponction biopsie transpariétale sous scanner**. Cet examen est effectué par le radiologue. (HAS 2013)¹⁹

La stratégie des prélèvements dépend donc de la localisation tumorale. En cas de tumeurs proximales, la fibroscopie bronchique sous anesthésie locale avec biopsies multiples sera la méthode de choix. En cas de tumeurs distales, la fibroscopie bronchique est réalisée mais sera souvent négative pour le diagnostic. Un lavage broncho-alvéolaire permettra éventuellement un diagnostic cytologique mais la méthode de choix reste la biopsie transpariétale. Pour les tumeurs à développement médiastinal, l'échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique permet une analyse cytologique et plus ou moins histologique selon la technique employée. Un abord chirurgical par médiastinoscopie est parfois pratiqué notamment pour l'examen des ganglions médiastinaux non accessibles à la fibroscopie. Cette exploration chirurgicale à visée diagnostique se fait sous anesthésie générale au bloc opératoire. Enfin, en cas de tumeurs disséminées, le prélèvement se fait par biopsie d'un site métastatique facilement accessible.

L'examen anatomopathologique et l'immunohistochimie confirment le diagnostic de cancer primitif du poumon. Le résultat histologique est normalement rapidement disponible, en 48h.

L'immunohistochimie réalisée au laboratoire permet de distinguer les CBNPC épidermoïdes des carcinomes non épidermoïdes. Ces derniers sont dans la majorité des cas des adénocarcinomes et plus rarement des CBNPC NOS.

L'analyse moléculaire comportant des tests génériques ne se fait pas au laboratoire mais dans les plateformes de génétique moléculaire, dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. (HAS 2013)¹⁹

2.3.2 Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique vise à évaluer les possibilités de traitement. Ce dernier dépend avant tout de l'extension de la maladie.

Si à l'évaluation initiale, notamment au scanner, la tumeur est localisée, accessible à un traitement locorégional, le bilan d'extension sera complet pour s'assurer de l'absence de métastases et la question principale est alors de savoir si le patient est opérable ou non. Pour cela, un **bilan cardiaque et respiratoire** sont nécessaires. Des antécédents d'infarctus du myocarde ou de troubles du rythme constituent un facteur de risque opératoire non négligeable. Par ailleurs, les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent de prédire si la survie du patient est possible avec un lobe ou un poumon en moins. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Si à l'évaluation initiale, la tumeur est non accessible à un traitement locorégional ou si le patient n'est pas opérable, le bilan d'extension sera un bilan à minima en fonction des signes cliniques d'appel car le traitement principal sera de toute façon un traitement par voie générale. La question primordiale est alors de savoir si le patient peut bénéficier d'une thérapie ciblée. Pour cela, une **analyse moléculaire** permettra de rechercher la présence de biomarqueurs.

Enfin, dans tous les cas, l'état général et l'impact des comorbidités du patient seront évalués car ils influencent la prise en charge thérapeutique du patient.

On déterminera notamment le **score de performance** et l'âge physiologique du patient par évaluation gériatrique car l'âge civil n'est pas à lui seul une contre-indication au traitement curatif.

Le bilan d'extension va conduire à la **classification TNM** de la tumeur puis à sa stadification. Il doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation du traitement.

Différents examens sont réalisés pour évaluer l'extension locorégionale et métastatique de la maladie. L'indication des différents examens dépend donc de

l'accessibilité à un traitement locorégional après l'évaluation initiale par l'examen clinique, la fibroscopie bronchique et le scanner thoracique incluant les surrénales.

Pour les patients potentiellement opérables et pour ceux relevant d'une radiothérapie curative, un TEP-Scan est systématiquement demandé pour l'évaluation de l'extension.

Le TEP-Scan permet de dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intra-thoraciques et osseuses mais elle n'explore pas le cerveau. L'examen pour rechercher les métastases cérébrales est l'IRM.

Le bilan d'extension aboutit à la **classification TNM** (Tableau 1 - Classification TNM du cancer du poumon) qui est capitale pour déterminer le stade de la maladie et mettre en place la stratégie thérapeutique. Cette classification est propre aux cancers bronchiques. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Tableau 1 - Classification TNM du cancer du poumon

T pour Taille de la tumeur	
Tx	La tumeur ne peut être évaluée ou présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique, sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
TO	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur < 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon et la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire
	T1a: Tumeur < 2 cm
	T1b: Tumeur > 2 cm
T2	Tumeur > 3 cm sans dépasser 7 cm ou présentant une atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène, une invasion de la plèvre viscérale ou la présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon
	T2a: Tumeur > 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
	T2b: Tumeur > 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 7 cm ou envahissant directement la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou péricarde ou tumeur présente dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou tumeur associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ou tumeur présentant un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'oesophage, le corps vertébral ou la carène ou tumeur présentant un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint
N pour Ndes	
NX	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
NO	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux y compris par envahissement direct
N2	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo ou controlatéraux
M pour Métastases	
Mx	Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
MO	Absence de métastases à distance
M1	Métastases à distance
	M1a: Métastases confinées au thorax dans le lobe controlatéral ou dans les nodules pleuraux
	M1b: Métastases à distance

La classification TNM permet de déterminer le stade du cancer du poumon allant du stade I au stade IV qui correspond au stade le plus avancé de la maladie. (Tableau 2 - Stadification du cancer du poumon)

La classification en stade à une valeur pronostique car plus le stade est élevé, moins bon est le pronostic mais elle est surtout primordiale pour la décision thérapeutique.

De façon schématique, les tumeurs de stade IA à IIA sont généralement accessibles à un traitement locorégional et à partir du stade IIIB elles ne le sont plus.

L'importance de l'envahissement local à partir du stade IIIB et l'existence de métastases au stade IV contre-indiquent l'intervention chirurgicale à ces stades de la maladie. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Tableau 2 - Stadification du cancer du poumon

Stade		T	N	M
Stade I	Stade IA	T1a, T1b	N0	M0
	Stade IB	T2a	N0	M0
Stade II	Stade IIA	T1a, T1b	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N0	M0
	Stade IIIB	T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Stade III	Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
		T4	N0, N1	M0
	Stade IIIB	T4	N2	M0
		Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	

Dans la majorité des cas, le cancer du poumon est diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. On parle couramment de stade localisé pour les stades I et II, de localement avancé pour le stade III et de stade métastatique pour le stade IV. **40 à 50% des patients atteints de CBNPC ont des métastases au moment du diagnostic dont 90% sont symptomatiques.** Le taux de survie à 5 ans de ces patients est inférieur à 4%. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Après le stade de la maladie, le **Score de Performance** (« Performance Status ») (PS) est un facteur pronostique essentiel en cancérologie thoracique.

- **PS0** correspond à une activité physique identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction

- **PS1** correspond à une activité physique diminuée mais en ambulatoire et le patient reste capable de mener un travail
- **PS2** correspond à un patient pris en charge en ambulatoire et capable de prendre soins de lui-même mais il n'est pas capable de continuer son activité professionnelle à 100%
- **PS3** correspond au patient capable de réaliser seulement quelques activités et il se retrouve alité ou en chaise plus de 50% de son temps
- **PS4** correspond à un patient incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

Les patients ayant un PS supérieur à 2 ont un plus mauvais pronostic et une moins bonne tolérance à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Aujourd'hui, il n'y a pas de score gériatrique validé en cancérologie thoracique. Le **questionnaire G8** a été validé dans le cadre de l'**essai ONCODAGE** promu par l'institut national du cancer. Il s'agit d'un questionnaire de dépistage du recours au gériatre pour la prise en charge des patients âgés.

La détermination du score G8 chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé.

Chez les patients dont le score est supérieur à 14, la prise en charge est la même que celle des patients plus jeunes et chez ceux dont le score est inférieur à 14, une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge médicale du patient. (Annexe 3 - Questionnaire G8 pour évaluer le PS) (INCa, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules - Référentiel national de RCP 2015)¹¹

2.3.3 Recherche de biomarqueurs

L'entité du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) est un ensemble de tumeurs distinctes avec des anomalies moléculaires spécifiques à l'origine de la cancérogenèse.

Depuis 2005, la découverte des **mutations activatrices de l'EGFR** et du **réarrangement du gène ALK** a accéléré les projets et les progrès dans la connaissance et la prise en charge des malades présentant un cancer bronchique. Les AMM des thérapies ciblées (hors anti-angiogéniques) sont conditionnées à la mise en évidence d'une anomalie biologique.

Chez les malades présentant une anomalie génétique, ces thérapies sont **deux à trois fois plus efficaces en termes de taux de réponse, de médiane de survie sans**

progression de la maladie et de médiane de survie globale. (INCa, Cancer Bronchique à Petites Cellules - Référentiel national de RCP 2015)¹¹

La majorité des altérations génétiques pour lesquelles nous disposons d'une thérapie ciblée concerne les adénocarcinomes.

Pour comprendre chez quels patients il est recommandé de faire une analyse moléculaire pour rechercher un biomarqueur, nous allons étudier l'épidémiologie moléculaire des adénocarcinomes et des CBNPC en fonction des populations.

L'étude Biomarqueurs France de l'Intergroupe Français de Cancérologie Thoracique (IFCT) a concerné tous les patients porteurs d'un CBNPC pour lesquels un test moléculaire a été effectué en routine par l'une des 28 plateformes de génétique moléculaire, entre Avril 2012 et Avril 2013. Au final, 17 664 patients ont été inclus dans cette étude publiée dans le journal Lancet. (Barlési 2016)²⁰

Une anomalie moléculaire a été détectée dans la tumeur de 50% des patients. Une mutation de l'EGFR a été retrouvée dans 11% des cas et un réarrangement ALK dans 5% des cas.

Dans la cohorte, 76% des CBNPC étaient des carcinomes. Une mutation de l'EGFR a été retrouvée dans 12% des adénocarcinomes et un réarrangement ALK dans 5% des adénocarcinomes.

Dans la cohorte de biomarqueurs, 35% des patients étaient des femmes.

Une mutation EGFR a été retrouvée dans 21% des CBNPC chez les femmes et un réarrangement ALK dans 6% des CBNPC des femmes.

Les mutations EGFR et les translocation ALK sont plus fréquemment rencontrées chez les non-fumeurs.

Ces derniers représentaient 19% des patients de la cohorte.

Une mutation de l'EFGR a été retrouvée dans 44% des CBNPC des non-fumeurs et un réarrangement ALK dans 14% des CBNPC des non-fumeurs.

Ainsi, pour le cancer bronchique, il est recommandé actuellement de rechercher systématiquement chez tous les patients ayant un CBNPC non accessible à un traitement locorégional, d'histologie non épidermoïde ou d'histologie épidermoïde chez un patient non-fumeur, les altérations des gènes EGFR, ALK, ROS-1, K-RAS, B-RAF et HER2.

Les plateformes qui ne peuvent pas assurer cette recherche doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes peuvent la réaliser dans les plus brefs délais. (Barlési 2016)²⁰

2.4 Modalités de traitements

Nous avons vu que les différentes modalités de traitement, utilisées seules ou en association, étaient la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locorégionaux, tandis que la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont des traitements généraux ou systémiques administrés par voie veineuse ou par voie orale.

Au stade métastatique, la prise en charge repose sur un traitement systémique. Le choix du traitement dépend de l'histologie épidermoïde ou non épidermoïde, de la présence d'un biomarqueur (mutation activatrice de l'EGFR ou réarrangement ALK) et de l'indice de performance du patient.

Plusieurs **lignes de traitement** peuvent être administrées au stade métastatique.

La **première ligne de traitement, en l'absence de biomarqueur comporte 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine** (c'est-à-dire un sel de platine associé à une autre chimiothérapie).

Un **traitement de maintenance** (traitement d'entretien) est possible chez les patients qui n'ont pas progressé après cette première ligne.

On parle de **maintenance de continuation** lorsqu'une molécule utilisée en première ligne est poursuivie jusqu'à progression du cancer (la molécule poursuivie n'est jamais un sel de platine, ce qui serait trop toxique).

On parle de **switch de maintenance** lorsque le traitement d'entretien est une molécule non utilisée en première ligne.

Après progression de la maladie, on parle d'un **traitement de deuxième ligne puis de troisième ligne** et ainsi de suite.

2.4.1 Traitements locorégionaux

La **chirurgie** est le seul traitement curatif des stades opérables (**stades I, II et IIIA**).

Elle doit être pratiquée dans un établissement de santé autorisé spécifiquement pour la chirurgie des cancers thoraciques et par des chirurgiens qualifiés dans la spécialité et justifiant d'une activité cancérologique régulière dans le domaine.

La chirurgie du cancer du poumon est conditionnée par la réserve fonctionnelle respiratoire du patient, son âge et ses éventuelles comorbidités notamment cardiovasculaires.

La chirurgie standard est la **lobectomie** (ablation du lobe où se situe la tumeur) accompagnée d'un **curage ganglionnaire hilair et médiastinal** du même côté.

D'autres techniques, telles que la **segmentation anatomique** (ablation uniquement d'un segment de lobe pulmonaire) ou la **pneumectomie** (ablation de la totalité d'un poumon) peuvent être discutées dans des situations particulières. La chirurgie vidéo-assistée est la voie à privilégier dans les stades précoces, dans les autres cas, la voie privilégiée est la thoracotomie postéro-latérale avec section des muscles de la paroi thoracique. (INCa, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules - Référentiel national de RCP 2015)¹¹

L'objectif technique de la chirurgie du cancer du poumon est la réalisation d'une **résection macroscopiquement et microscopiquement complète**. La résection est alors dite « RO » avec une absence de résidus tumoraux et des marges de résection saines.

La radiothérapie peut compléter la chirurgie des petites tumeurs lorsqu'il persiste un résidu tumoral ou lorsque la tumeur se révèle pN2 (plus de 4 ganglions lymphatiques touchés) après la chirurgie.

La radiothérapie est surtout **le traitement principal des CBNPC de stades précoces et localement avancés inopérables**. Elle est alors en général associée à une chimiothérapie.

On parle de **chimio-radiothérapie concomitante** lorsque la radiothérapie est administrée en même temps que la chimiothérapie ou de **chimio-radiothérapie séquentielle lorsque les deux traitements sont administrés l'un après l'autre**. On administrera alors la chimiothérapie avant la mise en place de la radiothérapie. La chimio-radiothérapie concomitante est le traitement privilégié mais il est également plus toxique. Elle est donc réservée aux patients en bon état général et sans comorbidités.

Le protocole habituel consiste à délivrer une dose de **66 Grays étalée sur 5 à 8 semaines**, à raison d'une séance courte d'environ 20 minutes, **4 à 5 jours par semaine**.

La **radiothérapie stéréotaxique** ou radiothérapie ablative est recommandée dans le cas particulier d'une petite tumeur pulmonaire de taille de moins de 3 cm chez un patient inopérable. Elle doit être aussi envisagée au stade métastatique sur une

métastase unique pulmonaire, cérébrale ou surrénalienne. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹⁶

2.4.2 Chimiothérapie

Les chimiothérapies les plus utilisées dans la prise en charge des CBNPC sont les **sels de platines** et les molécules dites de troisième génération.

Lorsque l'état du patient l'autorise, les protocoles de chimiothérapie dans le CBNPC quel que soit le stade, associent toujours un sel de platine et une **molécule de troisième génération**.

Les chimiothérapies sont des molécules cytotoxiques qui entraînent la mort des cellules en agissant de façon directe ou indirecte sur l'ADN des cellules en division.

Les cellules les plus sensibles à l'action de chimiothérapie sont les cellules qui prolifèrent rapidement. C'est le cas des cellules malignes mais aussi des cellules saines comme les **cellules hématopoïétiques et les cellules des muqueuses**.

Toutes les chimiothérapies sont **hématotoxiques** et ont une **toxicité digestive**.

Les sels de platine utilisés dans le CBNPC sont le **cisplatine** et le **carboplatine** qui sont actifs à toutes les phases du cycle de division cellulaire.

Les molécules dites de troisième génération sont soit des **poisons du fuseau** qui agissent en phase M en empêchant le bon déroulement de la mitose, soit des **antimétabolites** qui agissent en phase S en bloquant la synthèse de l'ADN.

La **vinorelbine**, le **paclitaxel** et le **docétaxel** sont des poisons du fuseau et la **gemcitabine** et le **pemetrexed** sont des antimétabolites.

2.4.2.1 Le Cisplatine

L'Autorisation sur le Marché du cisplatine dans les cancers bronchiques est large, il est indiqué dans tous les cancers bronchiques. Le cisplatine est toujours utilisé dans le cadre d'une **polychimiothérapie** en association avec un autre antinéoplasique.

Le mode d'action des sels de platine est apparenté à celui des **alkylants**. Un atome de platine est ajouté à l'ADN (le plus souvent sur les bases azotées guanine de l'ADN formant des « adduits » intra ou inter-caténares qui figent l'ADN et **inhibent sa transcription et sa réplication**).

Le cisplatine s'administre en perfusion intraveineuse de 30 à 180 minutes toutes les 3 semaines.

Son administration est toujours accompagnée d'un protocole d'hyperhydratation car le cisplatine est **néphrotoxique** en provoquant des insuffisances rénales aiguës dont les nécroses des tubules rénaux surviennent chez plus d'un patient sur 4.

La néphrotoxicité du cisplatine est également chronique et irréversible, si bien que les **protocoles de chimiothérapie avec cisplatine ne vont pas au-delà de 6 cycles**.

Des **toxicités auditives et neurologiques périphériques** sont fréquentes et parfois invalidantes imposant l'arrêt du traitement.

La **toxicité hématologique** notamment sur les globules rouges est fréquente, elle apparaît au bout de quelques cycles et peut être prévenue par des **agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)**.

En pratique, le cisplatine est prescrit chez les patients PS 0-1 et uniquement si la fonction rénale le permet. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)^{13d}

2.4.2.2 *Le carboplatine*

Le carboplatine est une alternative au cisplatine, notamment chez les patients PS2.

Bien qu'ayant une AMM dans les cancers bronchiques à petites cellules, le carboplatine est utilisé essentiellement dans les CBNPC.

Son mode d'action est le même que celui du cisplatine.

Contrairement au cisplatine, le **carboplatine n'a pas de toxicité rénale limitante et n'impose pas de protocole d'hyperhydratation**.

En revanche, sa **toxicité hématologique est plus importante et induit très fréquemment une thrombopénie sévère**, dose limitante. Mais il faut savoir que la thrombopénie est moins importante en association au **paclitaxel**.

Hormis la toxicité hématologique, le carboplatine est globalement mieux toléré que le cisplatine, avec moins de toxicités digestives et neurologiques.

Comme pour le cis-platine, les réactions d'hypersensibilité sont prévenues par l'administration de corticoïdes et d'anti-histaminiques pendant la cure. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.4.2.3 *La vinorelbine*

La **vinorelbine** est la première molécule dite de troisième génération mise sur le marché et la seule chimiothérapie par voie orale dans le cancer du poumon. Son AMM dans le cancer du poumon date de 1989, le libellé est large car elle est indiquée dans

tous les stades du cancer du poumon non à petites cellules, en monothérapie ou en association.

La vinorelbine est un **poison du fuseau** de la famille des **vinca-alcaloïdes** issues de la **pervenche de Madagascar**. Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et empêche donc la **formation du fuseau mitotique**.

La vinorelbine peut s'administrer par voie IV ou orale, par cycle de 3 semaines ou de façon hebdomadaire. Une dose de 80 mg/m² *per os* équivaut à une dose de 30 mg/m² en IV.

La principale toxicité de la vinorelbine est sa **toxicité hématologique** en particulier sur la lignée des **globules blancs**. Les diarrhées et les vomissements sont plus fréquents avec la forme orale qu'avec la forme IV.

Le produit est par ailleurs très vésicant, c'est-à-dire que les nécroses cutanées et sous-cutanées peuvent survenir en cas d'extravasation (le produit diffuse à l'extérieur de la veine). (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.4.2.4 *La Gemcitabine*

La **gemcitabine** est commercialisée depuis 1996. Son AMM dans le CBNPC concerne les **stades localement avancés ou métastatiques, en association avec le cisplatine en première ligne et en monothérapie chez les patients âgés ou avec un indice de performance de 2**.

La gemcitabine est un **antimétabolite** analogue de la pyrimidine (base nucléotidique de l'ADN). Elle agit en phase S en **inhibant la synthèse de l'ADN**.

Les protocoles d'administration selon son utilisation en association ou en monothérapie, comprennent 2 à 3 perfusions IV et des cycles de 3 à 4 semaines.

La gemcitabine est globalement bien tolérée, ce qui lui a permis d'avoir une AMM en monothérapie chez les sujets âgés ou ayant un indice de performance de 2.

Ses principaux effets secondaires sont **hématologiques**, notamment parce qu'elle induit des **thrombopénies** et un syndrome grippal de courte durée le jour de la perfusion peut survenir.

Deux autres toxicités sont également à craindre. La première est le **syndrome hémolytique et urémique** avec l'apparition d'une hémolyse et une insuffisance rénale sévère parfois irréversible, la deuxième est due aux **propriétés radiosensibilisantes** de la gemcitabine qui entraînent des fibroses pulmonaires et des oesophagites

fibrosantes qui contre-indiquent alors son association avec la radiothérapie. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.4.2.5 *Le paclitaxel*

Le **paclitaxel** a obtenu son AMM en 1998 pour le traitement du CBNPC en **association avec le cisplatine chez les patients non opérables mais il est plus souvent utilisé en association avec le carboplatine.**

Le paclitaxel est un alcaloïde de la famille des **taxanes**, il agit en empêchant la **dépolymérisation des microtubules et perturbe le déroulement de la mitose.**

Son administration se fait en perfusion intraveineuse tous les 21 jours ou de façon hebdomadaire selon un schéma de 3 semaines sur 4.

En perfusion hebdomadaire, la tolérance se trouve modifiée avec globalement une **moindre toxicité hématologique mais une plus grande toxicité extra-hématologique.**

En effet, des réactions d'hypersensibilité sous forme de flush, de dyspnée, de réaction cutanées, d'hypotension et de tachycardie imposent une prémédication par corticoïdes, d'antihistaminiques et d'antiacides par voie veineuse et une surveillance de la pression artérielle pendant la perfusion.

La **neurotoxicité** est importante avec la potentielle survenue de neuropathies périphériques, de paresthésies qui sont dose dépendantes et cumulatives pouvant être invalidantes et lentement régressives.

Les myalgies (douleurs musculaires) et des arthralgies apparaissent souvent 2 à 3 jours après l'administration du paclitaxel et sont réversibles en 7 jours.

Enfin, l'alopécie est souvent totale. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.4.2.6 *Le docétaxel*

Le **docétaxel** est le 2^e taxane utilisé dans le CBNPC localement avancé ou métastatique.

Sa première AMM date de 2000 où il a été indiqué en monothérapie de deuxième ligne puis elle a été étendue en 2004 à la **première ligne en association avec le cisplatine.**

Il a le même mécanisme d'action que le paclitaxel et doit être administré en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Le profil de tolérance du docétaxel est similaire à celui du paclitaxel, avec quelques effets indésirables supplémentaires comme la diarrhée et les oedèmes périphériques de grade 1 très fréquents et imprévisibles, des toxicités cutanées qui apparaissent dès la première semaine avec un érythème maculo-papuleux des mains et des pieds suivi de désquamation etc. On note également des larmolements fréquents, liés à une obstruction du canal lacrymo-nasal. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.4.2.7 *Le pemetrexed*

Le **pemetrexed** est la dernière **molécule de troisième génération** autorisée sur le marché. C'est également la seule molécule qui est indiquée dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique mais que **lorsque l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.**

C'est aussi la seule chimiothérapie qui a une AMM en **maintenance.**

Le pemetrexed est indiqué en première ligne en association avec le cisplatine, en maintenance en monothérapie et en deuxième ligne en monothérapie.

Le pemetrexed est un **antimétabolite analogue de l'acide folique.** L'acide folique est un cofacteur nécessaire à la fabrication des nucléotides de l'ADN.

Le **pemetrexed inhibe l'action de plusieurs enzymes folates-dépendantes dont la principale est la thymidylate synthase (TS).** La TS est surexprimée dans les CBNPC épidermoïdes, c'est ce qui expliquerait que le pemetrexed soit moins efficace en cas d'histologie à prédominance épidermoïde. Son AMM est restreinte aux CBNPC non épidermoïdes.

Le pemetrexed doit être administré en perfusion IV de 10 minutes, toutes les 3 semaines.

Une supplémentation en vitamine à débiter 1 semaine avant et à poursuivre 3 semaines après la dernière perfusion est indispensable pour diminuer les toxicités hématologiques et non hématologiques digestives.

Le profil de tolérance du pemetrexed est globalement bon, lui permettant d'être poursuivi en entretien. **Les principales toxicités sont hématologiques et rénales.**

Le pemetrexed ne peut être prescrit que chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 45 ml/min. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³
(Annexe 4 - Résumé des différentes chimiothérapies)

2.4.3 Thérapies ciblées anti-angiogéniques

2.4.3.1 *Bevacizumab*

Le bevacizumab est le premier anti-angiogénique mis sur le marché dans le traitement du CBNPC.

Son AMM en première ligne en association à une chimiothérapie à base de sels de platine est réservée aux **CBNPC non épidermoïdes** pour des raisons de tolérance. Il est également indiqué depuis juin 2016 **en association à l'erlotinib en première ligne chez les patients EGFR mutés**.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal **anti-facteur de croissance VEGF-A**. Dans le CBNPC en première ligne, il est administré à la posologie de 7,5 ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en perfusion de 90 min la première, puis 60 min et 30 min pour les suivantes s'il est bien toléré.

L'association du bevacizumab à des sels de platine est recommandée chez les patients ayant un indice de performance 0-1. Chez les patients de plus de 70 ans, un avis oncogériatrique est recommandé.

Seul le bevacizumab est utilisé dans le CBNPC en France, dans son indication en première ligne, en association à la chimiothérapie.

Son utilisation est une pratique réservée aux CBNPC avancés EGFR sauvages et ALK sauvages, chez des patients sélectionnés que l'on dit « éligibles » au bevacizumab. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³ (ROCHE, RCP Bevacizumab 2013)²¹(Annexe 5 - Résumé des antinéoplasiques)

2.4.4 Thérapies ciblées anti-EGFR

L'EGFR (EGFR de type 1 ou HER1) est une **protéine transmembranaire** à activité tyrosine kinase, normalement exprimée dans la peau et le tractus digestif.

Elle appartient à la famille des récepteurs HER dont font également partie HER2, HER3 et HER4.

L'EGFR est formé d'un domaine externe de grand volume, domaine de liaison des ligands, d'un domaine transmembranaire en hélice, et d'un domaine intracellulaire portant des structures enzymatiques de type tyrosine kinase.

En présence de son ligand, l'EGFR forme un dimère avec un récepteur homologue EGFR ou un autre récepteur à activité tyrosine kinase.

La dimérisation du récepteur active la tyrosine kinase et déclenche la voie de signalisation en aval.

Rappel: Les kinases sont des protéines enzymatiques qui agissent par phosphorylation, c'est-à-dire qu'elles déplacent un groupement phosphate et l'ajoute à une autre protéine pour l'activer. Le transfert du phosphate correspond à un **transfert d'énergie**. Les kinases transfèrent le groupement phosphate sur les acides aminés des protéines voisines. Lorsque cet acide aminé est une tyrosine, on parle donc de tyrosine kinase. Les récepteurs à TK ne sont en général pas actifs lorsqu'ils sont sous forme de monomère. En revanche, **à la suite de la formation du dimère, le domaine tyrosine kinase change de conformation spatiale et la liaison à l'ATP devient possible.**

Les principales voies de signalisation activées par l'EGFR sont la **voie RAS-RAF-MAP-kinases** et la **voie Pi3-kinase, AKT-mTOR** impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.

Dans les conditions normales, les voies de signalisation sont strictement contrôlées afin de s'assurer que le processus cellulaire se déroule de façon appropriée (figure 25). (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

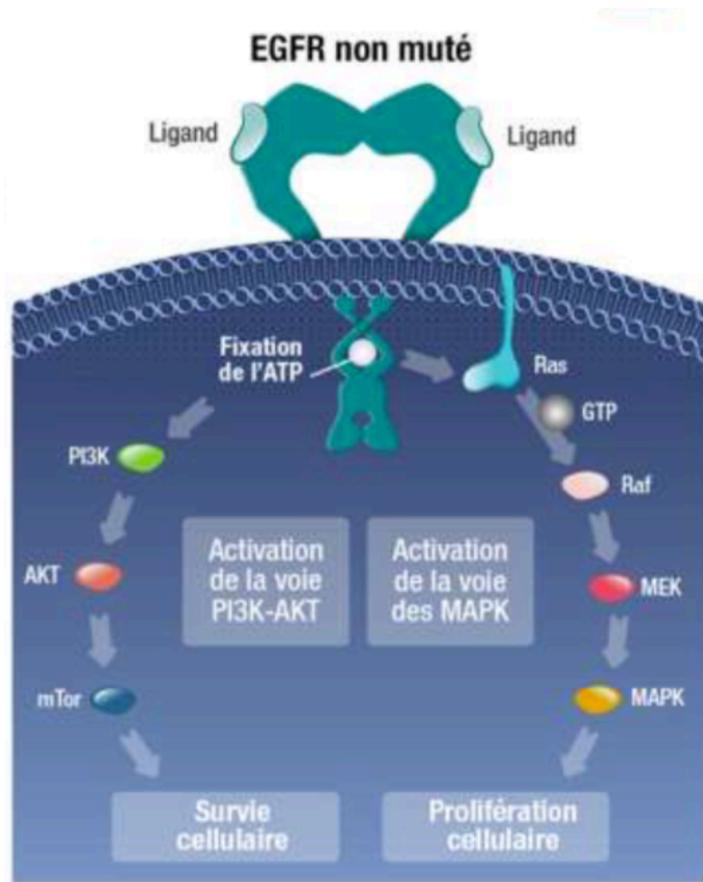


Figure 22 - Rôle de l'EGFR non muté

La protéine EGFR est codée par le gène EGFR situé dans le bras court du chromosome 7.

Les mutations oncogéniques activatrices de l'EGFR sont retrouvées dans 10 à 15% des CBNPC. Ces mutations rendent le récepteur EGFR actif en permanence.

Les plus fréquentes sont des mutations sur les exons 18 et 21 qui codent pour le domaine tyrosine kinase de l'EGFR, au niveau du site de fixation de l'ATP qui est aussi le site de fixation des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR.

Certaines mutations confèrent une résistance aux TKI-EGFR. Elles sont le plus souvent acquises au cours du traitement par TKI-EGFR. La mutation de résistance T790M entraîne un remplacement d'une thréonine par une méthionine au niveau du codon 790 et conduit à un changement de conformation du récepteur, empêchant la fixation des ITK-EGFR.

Les mutations activatrices de l'EGFR rendent l'EGFR constamment activé et indépendant des ligands.

La voie MAP kinase stimule la prolifération cellulaire contribuant à la croissance tumorale, la voie Pi3K-AKT est principalement responsable des signaux anti-apoptotiques contribuant à la survie des cellules tumorales et la mutation du récepteur à l'EGF entraîne également l'activation d'une nouvelle voie de signalisation STAT également impliquée dans la survie cellulaire (figure 26).

Quand le récepteur à l'EGF est muté, il active sélectivement la voie Pi3K/AKT, au détriment de la voie MAPK.

La cellule privilégie alors la survie cellulaire à la prolifération. La tumeur devient dépendante du signal de survie engendré par la voie Pi3K/AKT, c'est ce qu'on appelle l'addiction à un oncogène.

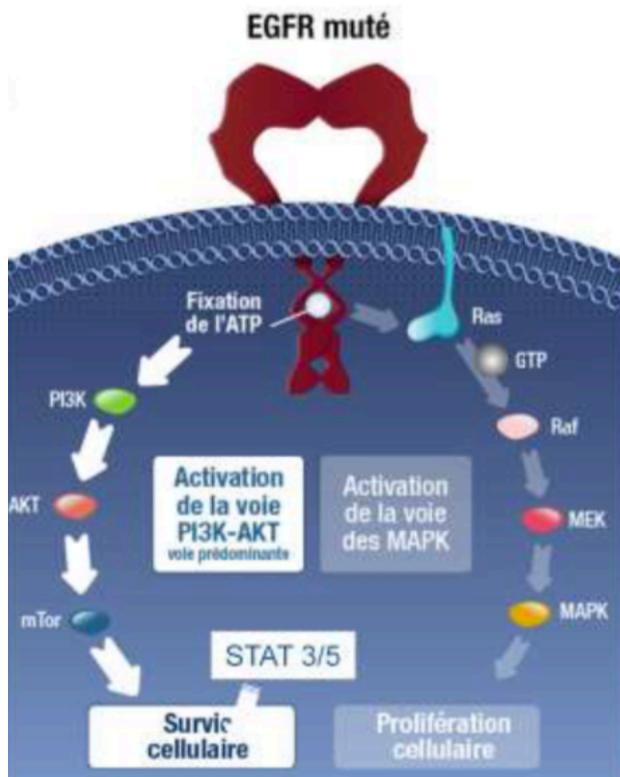


Figure 23 -Rôle de l'EGFR Muté

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR sont de petites molécules de structure apparentée à celle de l'ATP. **Ils empêchent l'ATP de se fixer sur le domaine tyrosine kinase et inhibent les voies de signalisation en aval, entraînant l'arrêt de la prolifération et/ou la mort cellulaire.**

Quatre inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés contre l'EGFR (TKI-EGFR) sont aujourd'hui indiqués dans le CBNPC avancé ou métastatique : **l'erlotinib, le gefinib, l'afatinib et l'osimertinib.**

Tous les TKI se prennent par voie orale et de façon continue jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus son traitement.

Récemment, une étude a montré que l'inhibition de la double voie EGFR/VEGF était une stratégie prometteuse pour les patients atteints de CBNPC EGFR muté. Dans les essais cliniques, l'ajout d'un traitement anti-VEGF aux inhibiteurs TK EGFR a considérablement amélioré les résultats cliniques. L'ajout de bevacizumab aux ITK de l'EGFR a considérablement amélioré la survie sans progression chez les patients atteints d'un CBNPC mutant de l'EGFR (Xiuning 2021)³³.

2.4.4.1 Erlotinib

Le développement d'Erlotinib a d'abord été en dehors de tout ciblage de mutations de l'EGFR et a démontré une activité en deuxième et troisième ligne ainsi qu'en maintenance.

Ces résultats ont été complétés en première ligne chez des patients avec mutation activatrice de l'EGFR permettant à l'Erlotinib d'avoir une indication en première ligne chez ces patients. Aujourd'hui, seule l'indication en deuxième ligne et plus concerne tous les CBNPC.

L'erlotinib est donc indiqué dans le CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne, chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR, en traitement de switch maintenance chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie et enfin après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR de type 1. Il se présente sous forme de comprimés à 25, 100 et 150 mg. Il s'administre à la dose de 150 mg/jour une fois par jour, à prendre au moins 1h avant ou 2h après un repas.

La posologie peut être réduite si besoin en fonction de la tolérance.

Le profil de tolérance est celui des TKI de l'EGFR dominé par les éruptions cutanées et la diarrhée. (ROCHE, RCP Erlotinib s.d.)²²

2.4.4.2 Gefitinib

Le gefitinib est indiqué dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation activatrice de la TK de l'EGFR.

Chez les patients n'ayant pas de mutation de l'EGFR, aucune activité clinique significative n'a été montrée.

Selon le RCP, la recherche de la mutation de l'EGFR peut être réalisée sur l'ADN tumoral circulant obtenu à partir d'un échantillon de sang si un échantillon de la tumeur n'est pas analysable.

Il s'agit d'un inhibiteur de l'EGFR de type 1, comme l'erlotinib.

La posologie est de 1 comprimé de 250 mg par jour, avec ou sans aliment, à avaler avec de l'eau ou à disperser dans ½ verre d'eau. Cependant, la dispersion dans l'eau peut nécessiter 20 minutes.

Le gefitinib est métabolisé en métabolites inactifs par le foie via le CYP3A4 surtout, mais également le CYP2D6. Il existe de nombreuses variations interindividuelles de l'activité du CYP2D6 et les concentrations de gefitinib peuvent être 2 fois plus élevées chez les métabolismes lents et majorer les effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 20% des patients sont une diarrhée et des réactions cutanées. Les effets indésirables se manifestent habituellement au cours du premier mois de traitement et sont généralement réversibles. Dans les études de phase III, environ 8% des patients ont développé un effet indésirable de grade 3-4 et environ 3% ont arrêté l'étude suite à un effet indésirable.

En cas de toxicité importante, il n'est pas possible d'adapter les doses, il est alors préconisé d'interrompre temporairement le traitement jusqu'à 14 jours maximum. (Zeneca, RCP Gefitinib s.d.)²³

2.4.4.3 Afatinib

L'afatinib est indiqué dans le CBNPC en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présentent une ou des mutations activatrices de l'EGFR et des patients ayant un CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine.

L'afatinib est un inhibiteur de la TK de tous les types d'EGFR. La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour au départ et peut être augmentée jusqu'à 50 mg/jour si le traitement est bien toléré. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3h avant et au moins 1h après la prise de l'afatinib.

Il n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 mais la co-administration de puissants inducteurs ou d'inhibiteur de la P-glycoprotéine peut respectivement réduire ou augmenter l'exposition de l'afatinib. Par ailleurs, l'exposition à l'afatinib est plus importante chez les femmes, les patients de petit poids et en cas d'insuffisance rénale, ce qui majore les effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée et les événement cutanés, ainsi que la stomatite et la paronychie. Dans l'étude en première ligne, une diminution de la dose pour effet indésirable trop important a été nécessaire chez 57% des patients et l'arrêt du traitement dû à une diarrhée ou un effet indésirable cutané chez 1,3% des patients. (Ingelheim s.d.)²⁴

2.4.4.4 L'osimertinib

L'osimertinib est indiqué dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avec mutation EGFR T790M.

L'osimertinib 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 inhibiteurs de TK T790M. Cette mutation a été identifiée dans les études cliniques de phase II par le test de mutation de l'EGFR cobas®.

L'AMM conditionnelle a été obtenue sur deux études de phase II non comparatives. Tous les patients avaient déjà reçu un traitement antérieur par ITK-EGFR et une chimiothérapie.

La posologie est de 80 mg une fois par jour, sans précaution particulière quant aux repas. En cas de mauvaise tolérance, la posologie peut être réduite de moitié ou interrompue jusqu'à 3 semaines si l'effet indésirable est de grade 3.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont ceux de la classe de ITK-EGFR avec un risque supplémentaire de l'allongement de l'intervalle QT visible à l'électrocardiogramme. (Zeneca, RCP Osimertinib s.d.)²⁵(Annexe 6 - Résumé des anti EGFR)

2.4.4.5 Avancées récentes sur le rôle des ITK de l'EGFR

Nous venons de voir que le traitement de première intention pour les patients atteints d'un CBNPC à mutation EGFR positive était les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR. La plupart des patients présentent des mutations activatrices et sensibilisantes courantes de l'EGFR telles que les délétions de lexon 19 et les mutations ponctuelles L858R de l'exon 21. Cependant, 10 à 20% des patients atteints de CBNPC présentent des mutations de l'EGFR rares qui ont une sensibilité variable aux différents ITK de l'EGFR. En raison de leur structure moléculaire, l'afatinib et l'osimertinib ont des profils inhibiteurs plus larges que les agents de première génération, à savoir le géfitinib et l'erlotinib. Les mutations rares sont très hétérogènes et parfois composées, il est donc important d'imbriquer ces mutations lors de l'analyse moléculaire de première intention de tous les patients atteints de CBNPC car cela permettra d'optimiser les choix de traitements. (Passaro 2020)³⁴

2.4.5 Thérapies ciblées anti-ALK

La protéine ALK est un récepteur transmembranaire à activité TK.

Longtemps considéré comme orphelin, il est aujourd'hui classé parmi les récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs à insuline.

ALK est essentiellement exprimé dans certaines régions centrales et périphériques au cours du développement.

Ses ligands ne sont pas encore très bien identifiés.

Le gène ALK est situé sur le bras court du chromosome 2 et c'est un proto-oncogène. Les proto-oncogènes sont des gènes normaux qui peuvent devenir oncogènes lorsqu'ils subissent une altération génétique.

Les réarrangements ALK sont des altérations génétiques d'ALK qui résultent de l'inversion ou de délétions dans la région du bras court du chromosome 2 avec fusion de ALK avec un autre partenaire, le plus souvent le gène EML4.

Le gène EML4 est lui aussi situé sur le bras court du chromosome 2, il code pour la protéine EML4 qui est une protéine intracytoplasmique impliquée dans la dynamique des microtubules.

La mise bout à bout des deux fragments de chromosomes conduit à la **formation d'un gène de fusion anormal** qui comprend une portion du gène ALK et une portion du gène EML4.

Le **gène de fusion EML4-ALK est un oncogène** qui code pour une protéine hybride ayant une activité oncogénique. (INCa, Cancer Bronchique Non à Petites Cellules - Référentiel national de RCP 2015)¹² (Figure 24 - Chromosome 2 avec les gènes ALK et EML4)

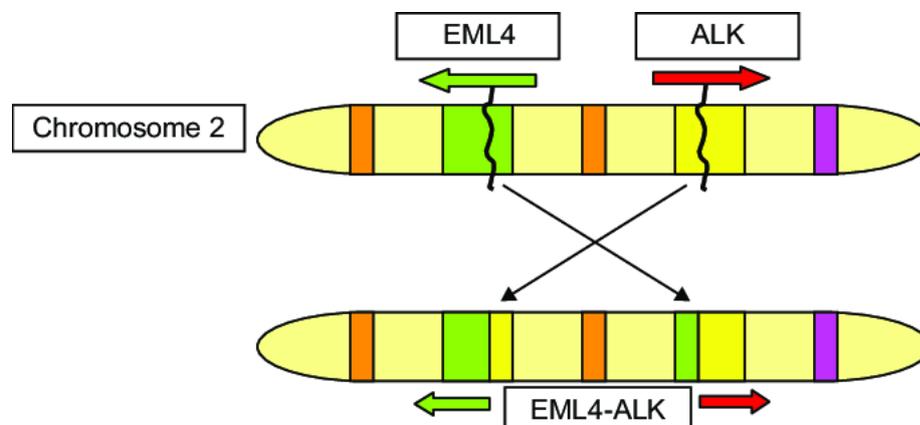


Figure 24 - Chromosome 2 avec les gènes ALK et EML4

Plusieurs variants de fusion EML4-ALK sont possibles en fonction du point de cassure sur le chromosome, mais le domaine tyrosine kinase d'ALK est toujours présent quel que soit le variant oncogénique.

Les protéines de fusion issues d'un réarrangement du gène ALK sont caractérisées par une **activation constitutive de la tyrosine kinase d'ALK, entraînant ainsi une prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose.**

Le réarrangement EML4-ALK rend la tumeur dépendante de la protéine de fusion pour sa survie.

2.4.5.1 *Crizotinib*

Le crizotinib est le premier ITK de l'ALK mis sur le marché. Il est indiqué en **première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC ALK-positif et avancé, et en deuxième ligne et plus, chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CBNPC-ALK-positif et avancé.** Le crizotinib est également indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un **CBNPC ROS1-positif et avancé.**

Le crizotinib est une petite **molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité TK ALK** et de ses variants oncogéniques. Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du **facteur de croissance des hépatocytes, du récepteur ROS-1 et du récepteur d'origine nantais RON RTK.**

La posologie est de 500 mg/jour en deux prises quotidiennes en dehors des repas, en continu.

Le crizotinib est **métabolisé par le P450**, des interactions avec le pamplemousse et le millerpetuis sont donc possibles. La posologie peut être également adaptée en fonction de la tolérance individuelle.

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles visuels, des troubles digestifs, une neutropénie ainsi qu'une hépatotoxicité. (Pfizer, RCP Xalkori s.d.)²⁶

2.4.5.2 *Ceritinib*

Le ceritinib est indiqué dans le **traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.**

Les données de tolérance sont encore assez limitées. Le profil de tolérance semble être comparable à celui du crizotinib avec moins d'effets visuels et davantage de troubles digestifs. A noter en plus que crizotinib peut provoquer des hyperglycémies. (Novartis s.d.)²⁷

2.4.5.3 Alectinib

Alectinib est indiqué, en **monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé avec un réarrangement du gène de l'ALK.**

Il est également indiqué en monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

La posologie recommandée d'Alecensa est de 1200 mg en deux prises au cours d'un repas. Cette posologie pourra être diminuée en cas d'insuffisance hépatique sous-jacente sévère. **Cette posologie consiste en l'ingestion de 8 comprimés quotidiennement, affectant directement l'observance du patient.**

Les effets indésirables sont une hématotoxicité, des affections gastro-intestinales, des affections hépato-biliaires, des affections cutanées et des affections musculo-squelettiques et systémique.

L'alectinib est un inhibiteur de TK ALK et RET hautement sélectif et puissant. L'inhibition de l'activité TK de l'ALK 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. (ROCHE, RCP Alecensa s.d.)²⁸(Annexe 7 - Résumé des anti ALK)

2.4.6 Immunothérapie

L'immunosurveillance des cancers joue un rôle majeur dans le contrôle du développement tumoral. Il est connu que **la déficience du système immunitaire facilite la survenue des cancers.**

Les immunothérapies ont pour rôle de restaurer en partie cette déficience et de **réactiver le système immunitaire contre les tumeurs.**

Les lymphocytes T sont à l'état normal régulés négativement par des checkpoints immunitaires. Lorsqu'ils rencontrent un antigène du « soi », leur activité cytotoxique est réprimée. En revanche, lorsqu'ils rencontrent un antigène du « non-soi » bactérien,

viral ou d'une cellule cancéreuse, leur activité naturelle cytotoxique s'exprime et ils participent à l'élimination de la cellule reconnue comme étrangère.

La régulation négative de l'activité des cellules T est sous contrôle des récepteurs « checkpoints » à la surface des cellules T. Parmi ces récepteurs, on peut citer les récepteurs PD1 qui se lie à deux ligands : les PDL1 et les PDL2, exprimés par les cellules présentatrices d'antigène.

La liaison de PD1 aux ligands entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines, rendant les lymphocytes T inactifs.

Aujourd'hui, lorsque l'on parle d'immunothérapie, on fait référence aux mécanismes d'échappement de la cellule tumorale au système immunitaire.

La surexpression de PDL1 et de PDL2 est l'un des mécanismes d'échappement des cellules tumorales au contrôle négatif.

Les cellules tumorales peuvent surexprimer les ligands et tromper ainsi les lymphocytes T qui restent inactifs face à ces cellules qu'ils devraient reconnaître comme dangereuses et contre lesquelles ils exercent normalement leur activité cytotoxique (Figure 25 - Échappement au contrôle immunitaire. (Ileana s.d.)²⁹

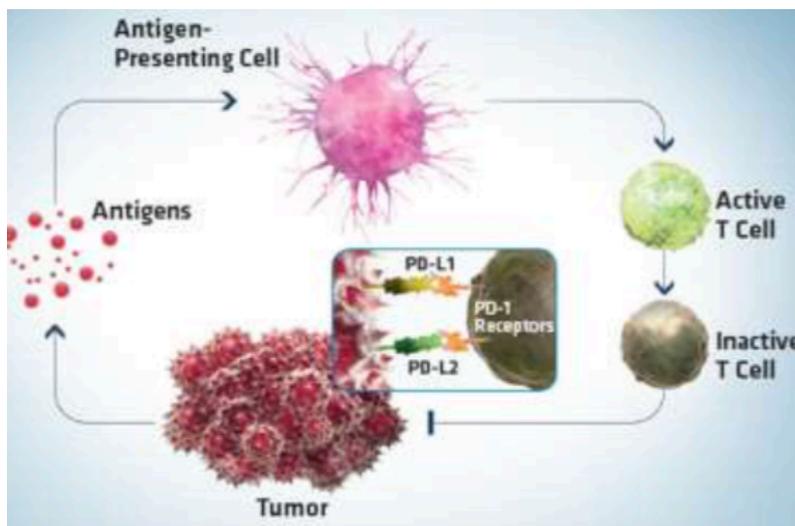


Figure 25 - Échappement au contrôle immunitaire

Les anticorps anti-PD1 se lient au récepteur PD1 et bloquent son interaction avec les ligands PDL1 et PDL2.

Ils potentialisent les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage de la liaison de PD1 avec les PDL1 et PDL2 qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigènes et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral. (Ileana s.d.)²⁹ (Figure 26 - Réactivation d'un lymphocyte T inactivé par une cellule tumorale)

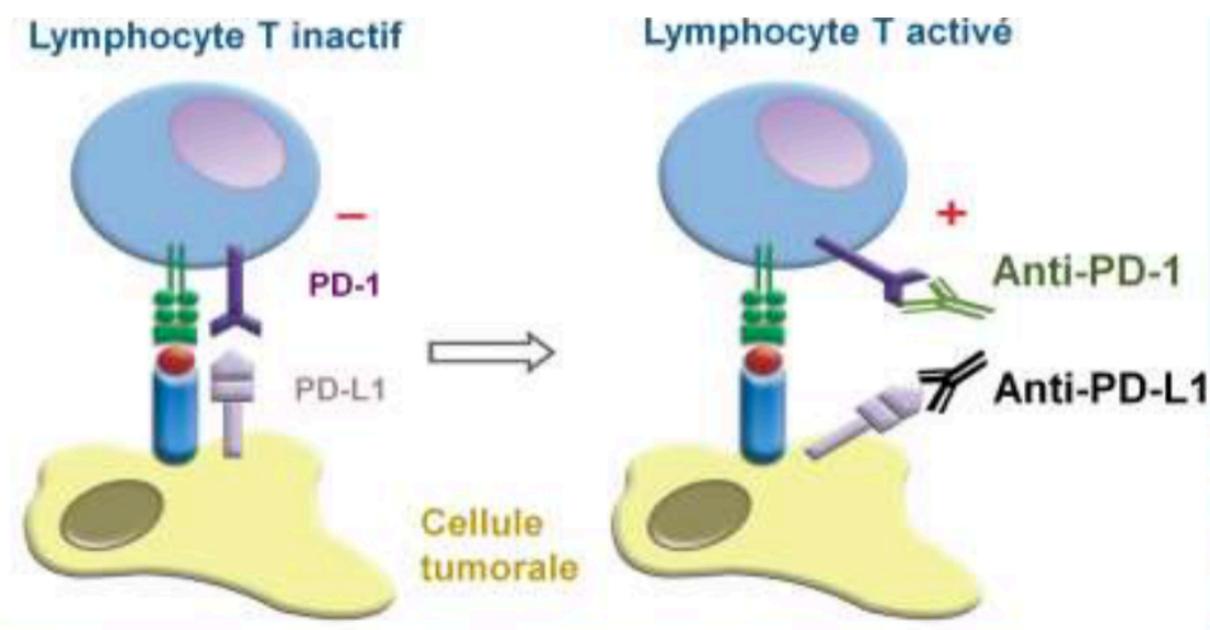


Figure 26 - Réactivation d'un lymphocyte T inactif par une cellule tumorale

Selon une étude récente, l'immunothérapie est bénéfique chez les patients atteints d'un CBNPC de stade précoce. L'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie adjuvante après la résection a entraîné une nette amélioration de la survie sans maladie. (Simmonds 2021)³⁵

L'immunothérapie a été l'une des plus grandes avancées de ces dernières années pour le traitement des tumeurs avancées du CBNPC. Actuellement, un seul test de diagnostic est validé pour l'immunothérapie en première intention chez les patients atteints de CBNPC en testant l'expression du PD-L1 dans les tissus tumoraux. Cependant, tous les patients ne présentent pas une réponse efficace avec les critères de sélection établis. LA biopsie liquide offre une opportunité non invasive de surveiller la maladie chez les patients atteints de cancer et d'identifier ceux qui pourraient bénéficier de l'immunothérapie. Les cellules tumorales circulantes, l'ADN acellulaire et les exosomes sont des outils prometteurs pour développer de nouveaux biomarqueurs. (Brozos-Vazquez 2020)

2.4.6.1 Nivolumab

Nivolumab est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Son utilisation n'est pas conditionnée par l'expression tumorale des ligands PDL1 et PDL2.

Les bénéfices du nivolumab dans le CBNPC épidermoïde ont été observés indépendamment du statut PDL1 tumoral identifié par immunohistochimie. Cependant, dans le CBNPC non épidermoïde, la présence de PDL1 tumoral semble être un facteur prédictif de meilleure réponse au traitement.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 qui se lie au récepteur PD1 régulateur négatif de l'activité des cellules T immunitaires.

L'administration se fait en perfusion IV toutes les deux semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées mais des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle.

Les patients doivent être surveillés au moins jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion, les effets indésirables pouvant survenir après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables notables sont de nature immunologique, ils nécessitent la suspension du traitement et le recours à une corticothérapie à fortes doses. (BMS s.d.)³⁰

2.4.6.2 *Pembrolizumab*

Pembrolizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients ayant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations ayant de recevoir pembrolizumab.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 qui se lie au récepteur PD1 régulateur négatif de l'activité des cellules T immunitaires.

Il est administré en perfusion IV toutes les 3 semaines, le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou que la toxicité devient trop importante.

Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

Le profil de tolérance est comparable à celui de Nivolumab.

Selon la sévérité des effets indésirables, le pembrolizumab doit être suspendu et des corticoïdes seront administrés.

Le traitement peut être repris dans les 12 semaines si la dose de corticoïdes a été réduite à une dose inférieure à 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

2.4.6.3 *Atezolizumab*

L'atezolizumab est indiqué dans le traitement en monothérapie des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ou d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine.

La dose recommandée est de 1200 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou à cause de la survenue d'une toxicité trop importante.

Les effets indésirables sont d'ordre immunologiques ou liés à la perfusion. (ROCHE, RCP Tecentriq s.d.)³¹

2.5 Prise en charge du patient

Les modalités de prise en charge du patient sont définies dans le Résumé Caractéristique du Produit. Les différents aspects de la maladie et des traitements doivent être expliqués au patient et à sa famille grâce à des documents d'information remis au patient.

Les protocoles et les schémas thérapeutiques sont logiquement écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés.

Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique à tous les stades de sa pathologie.

2.5.1 Traitement des CBNPC de stade I et II

Le stade de la maladie conditionne donc la stratégie thérapeutique.

Une fois le stade de la maladie défini grâce à la classification TNM vue précédemment, la première question essentielle qu'il faut se poser est de savoir si la tumeur est résécable ou pas.

Si elle l'est, la deuxième question à se poser est de savoir si le patient est opérable ou pas.

Aux stades I et II, la chirurgie est le traitement de référence, suivi d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades II.

Ces stades précoces représentent 15 à 30% des CBNPC au diagnostic avec un taux de survie à 5 ans d'environ 53%. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Les stades I sont des petites tumeurs sans envahissement ganglionnaire.

Les stades II comprennent les tumeurs de plus grande taille sans envahissement ganglionnaire, les tumeurs touchant deux nodules dans le même lobe, toujours sans envahissement ganglionnaire et les petites tumeurs avec envahissement ganglionnaire homolatéral N1 (ne dépassant pas les ganglions hilaires du même côté).

Selon les recommandations pour le traitement des CBNPC de stades I et II, lorsque le patient est opérable, la **lobectomie** est l'approche standard, accompagnée d'un **curage ganglionnaire complet** emportant les ganglions intrapulmonaires, hilaires et médiastinaux.

La lobectomie peut être précédée d'une **chimiothérapie néo-adjuvante** chez certains patients.

Si en post-opératoire la tumeur se révèle être de taille supérieure à 4 centimètres ou avec une atteinte ganglionnaire, une **chimiothérapie adjuvante post-opératoire** est indiquée. Un protocole de 4 cycles associant du cisplatine à 80 mg/m² à J1 et de la vinorelbine à 30 mg/m² à J1 et J8, tous les 21 jours est la chimiothérapie adjuvante à privilégier.

La chimiothérapie doit être débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Pour les tumeurs avec envahissement des ganglions médiastinaux, **une radiothérapie médiastinale** est une option. Elle sera réalisée après la fin de la **chimiothérapie**.

A noter qu'il n'y a pas de thérapie ciblée indiquée aujourd'hui en situation adjuvante, néanmoins une caractérisation moléculaire des mutations oncogéniques peut être réalisée si des essais thérapeutiques sont disponibles en situation adjuvante avec des thérapies ciblées spécifiques.

Chez les patients non opérables, le traitement standard est la **radiothérapie en conditions stéréotaxiques**. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.5.2 Traitement des CBNPC de stade III

Les stades III constituent un groupe hétérogène comprenant des tumeurs localisées à un poumon, sans métastases à distance, mais avec envahissement du médiastin ou des structures du voisinage.

L'ensemble des stades III représentent 20 à 30% des CBNPC au diagnostic, avec un taux de survie à 5 ans proche de 24%.

Le traitement des tumeurs de stade III est multimodal comprenant la **chirurgie** chaque fois que cela est possible, **la radiothérapie et la chimiothérapie de façon concomitante ou séquentielle** selon l'état du patient.

L'attitude thérapeutique dépend donc de la possibilité d'une résection complète de la tumeur et de l'opérabilité du patient. Il est intéressant de noter que les stades IIIA peuvent bénéficier d'une chirurgie sauf en cas d'envahissement N2 avec adénopathies paratrachéales hautes volumineuses et rupture capsulaire témoignant d'un envahissement médiastinal dit « en bloc » qui constitue une contre-indication opératoire.

Les stades IIIB sont jugés inopérables d'emblée dans la grande majorité des cas. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Les stades IIIA

Selon les recommandations pour le traitement des stades IIIA opérables, on peut réaliser une **chirurgie avec chimiothérapie adjuvante associant cisplatine et vinorelbine** pendant 4 cycles ou une chirurgie d'exérèse avec un **curage ganglionnaire hilair et médiastinal homolatéral**, précédée de 2 à 4 cycles de **chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine**.

Selon les cas, une radiothérapie peut être proposée après la chirurgie et la chimiothérapie.

Pour les patients non éligibles à la chirurgie, le traitement de référence lorsque le PS est de 0 ou 1 repose sur une radio-chimiothérapie concomitante (RTCT) c'est-à-dire que la chimiothérapie et la radiothérapie sont administrées simultanément.

Chez les patients PS2, la radiothérapie associée à la chimiothérapie se fera de façon séquentielle et la chimiothérapie devra comporter un sel de platine.

Les patients PS3 ou 4 pourront bénéficier des soins palliatifs. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

Les stade IIIB

Les stades IIIB sont généralement jugés inaccessibles à la chirurgie sauf cas particuliers où seront alors proposées chirurgie et radiothérapie.

Le traitement est alors similaire à celui des IIIA non opérables. Pour les patients PS2 ou 1 de moins de 70 ans, une **radio-chimiothérapie concomitante** est recommandée et pour les patients PS2 ou âgé de plus de 70 ans, l'association d'une **chimiothérapie et de radiothérapie se fera de façon séquentielle**.

Enfin, pour les patients fragiles ou de PS3, le traitement reposera sur la **radiothérapie seule ou la chimiothérapie seule**. (Référentiel CBNPC - Rhône Alpes 2021)¹³

2.5.3 Traitement des CBNPC de stade IV

Les CBNPC de stade IV sont les formes les plus fréquentes au diagnostic (40 à 50% des cas) avec un **taux de survie à 5 ans inférieur à 5%**.

La stratégie thérapeutique repose sur un traitement systémique consistant à associer une chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée ou une immunothérapie.

Le choix de la thérapie reposera sur le type histologique épidermoïde ou non du patient, la présence de biomarqueurs et l'état général du patient.

Plusieurs lignes de traitement seront possibles : **la première ligne avec ou sans maintenance s'il n'y a pas de progression de la maladie après la première ligne de chimiothérapie, la deuxième ligne s'il y a progression de la maladie et la troisième ligne si l'état général du patient le permet**.

Les critères de choix du traitement initial incluent des critères histologiques et moléculaires.

Pour la majorité des patients qui ne présentent pas d'altérations moléculaires oncogéniques, le traitement de première ligne recommandé est une chimiothérapie à base de sels de platine.

Le **choix du doublet platine + molécule de 3^e génération (3G)** est à adapter en fonction de l'indice de performance, de l'âge du patient et de l'histologie.

En cas de données histologiques à prédominance non-épidermoïde, le **pemetrexed est une alternative aux 3G et le bevacizumab peut être ajouté au doublet platine + 3G.**

Chez les patients qui n'ont pas progressé après la première ligne, un traitement de maintenance est recommandé chez les non épidermoïdes, optionnel chez les épidermoïdes.

En deuxième ligne, la monothérapie est alors recommandée.

Dès la première ligne, il est recommandé de rechercher systématiquement chez les non épidermoïdes les 6 altérations moléculaires suivantes : **EGFR, KRAS, B-Raf, HER2 et les réarrangements ALK et ROS1.**

En cas de mutation du gène de l'EGFR, le traitement sera un inhibiteur **TK de l'EGFR en monothérapie jusqu'à progression.**

En cas de réarrangement ALK, le traitement sera un **inhibiteur TK de l'ALK en monothérapie jusqu'à progression également.**

3 Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC

Le développement des molécules *per os* permet aux patients d'être de plus en plus traités en hôpital de jour. Par ailleurs, l'efficacité augmentée des thérapies ciblées vs les chimiothérapies standard assure aux patients une meilleure qualité de vie.

Les patients se retrouvent donc en ville et sont régulièrement amenés à venir à l'officine de ville, avant et après chaque séance en ambulatoire, si un traitement leur a été prescrit en vue de diminuer les effets indésirables.

Les patients peuvent également naturellement demander conseil à l'équipe officinale pour mieux supporter les traitements, pour assurer une meilleure observance ou pour demander conseil sur des besoins non médicaux.

L'équipe officinale a donc un rôle à jouer dans l'accompagnement du patient dans son combat.

Le cancer n'est pas un sujet facile à aborder, il suscite souvent la peur, la tristesse et la résignation. En fonction de l'âge, du sexe, des caractères et du profil du patient, la réaction sera différente. Le cancer du poumon est d'autant plus difficile à accepter qu'il est souvent culpabilisant pour le patient. Le patient ayant fumé toute sa vie se rendra responsable de sa maladie et pourra se résigner à ne pas se battre. Il est donc important de lutter contre la culpabilité que le patient s'inflige et l'aider dans son parcours de soins, notamment en le mettant en lien avec des tabacologues.

Le patient passe par différentes étapes lors de l'annonce de la maladie jusqu'à l'acceptation. Certains pourront être désemparés, déprimés, énervés. Il est donc difficile d'aborder un patient nouvellement diagnostiqué. Certains ne se déplaceront pas pour aller à la pharmacie et demanderont à un proche de se déplacer pour eux. D'autres seront dans le déni et refuseront d'accepter leur maladie mais la souffrance morale sera grande pour autant.

L'implication du patient dans son traitement est primordiale pour garantir son efficacité. Le patient est l'acteur principal de sa prise en charge thérapeutique et son adhésion au traitement est donc nécessaire.

Si le traitement anticancéreux nécessite une hospitalisation de jour dans une structure spécialisée il y a peu de risque que le patient soit peu observant. En revanche, dans le cas où le patient peut être pris en charge par voie orale à domicile, le problème de l'observance se pose davantage, surtout lorsque la posologie au long cours est difficile. En effet, l'alectinib a démontré un bénéfice certain en termes d'efficacité mais sa posologie est complexe puisqu'elle nécessite la prise de 8 comprimés par jour par exemple. L'administration du brigatinib est complexe également car elle nécessite de nombreux ajustements de doses également.

En ville, il est donc d'intérêt majeur de bien expliquer le rôle et les modalités de prise en charge des médicaments anti-cancéreux et les médicaments destinés à prévenir ou limiter les effets indésirables.

Ainsi, un défaut de prise de médicament de support, l'automédication ou un comportement inadapté lors du retour à domicile sont responsables d'effets indésirables qui auraient pu être évités si le patient avait bénéficié d'un entretien individualisé lors de la mise en place du traitement.

Cette démarche rentre dans le cadre d'une éducation thérapeutique du patient cancéreux qui prend en charge le patient dans sa globalité. Le contenu du programme

éducatif doit être personnalisé en fonction du besoin du patient afin de réactualiser ses connaissances et de rappeler les bons gestes.

L'importance des effets indésirables dus aux traitements anticancéreux nécessite donc une surveillance importante. Entre deux visites au cours desquelles l'oncologue vérifiera l'état général du patient, le rôle du pharmacien doit être focalisé aux signes cliniques pouvant être la manifestation directe ou indirecte d'un effet indésirable. Ces effets indésirables peuvent être dus à un surdosage, une interaction médicamenteuse, à un comportement inadapté ou survenir dans de bonnes conditions de prise mais ils nécessitent dans tous les cas une attention particulière.

Le pharmacien peut proposer des solutions pour diminuer certains effets indésirables mais il est également de son ressort de faire, le cas échéant, une déclaration d'effets indésirables auprès de l'agence du médicament.

3.1. Mise en place d'un bilan de médication

La collecte de renseignements est essentielle pour une bonne prise en charge du patient. Le pharmacien devra veiller à recueillir des informations concernant le type et l'épidémiologie de la tumeur, le stade et le score de performance du patient.

Pour réaliser cette collecte, le pharmacien peut se rapprocher du patient ainsi que de son entourage. Afin de faciliter la conciliation médicamenteuse, il devra consulter le dossier médical du patient. La conciliation médicamenteuse consiste à recueillir la liste de tous les médicaments pris par le patient qu'ils soient prescrits ou non, concernant la prise en charge de son cancer, mais également de toutes les pathologies associées dont souffre le patient.

La conciliation médicamenteuse assure une bonne communication entre tous les acteurs du parcours de soins et assure une bonne prise en charge du patient en évitant les interactions médicamenteuses ainsi que les contre-indications éventuelles.

Grâce à ce bilan de médication, les effets indésirables seront répertoriés également.

3.2. Mise en place d'entretiens pharmaceutiques

Les modalités de réalisation d'un entretien pharmaceutique sont décrites dans les recommandations sur la réalisation des consultations pharmaceutiques en oncologie de la SFPO en 2017. (SFPO 2017)³²

Lorsque le patient rencontre un patient nouvellement diagnostiqué, il peut lui proposer de le recevoir en entretien afin d'assurer une prise en charge optimale et personnalisée. L'entretien sera réalisé dans un espace dédié pour mettre en place les conditions favorables à un rapport de confiance en toute confidentialité.

Il faudra veiller à l'adhésion du patient à ces entretiens en s'assurant du consentement. (Annexe 10 - Accord du patient)

Il signera un bulletin d'adhésion que la pharmacie conservera. (Annexe 9 - Bulletin d'adhésion)

Lors de l'entretien initial, les informations générales concernant le patient, l'évaluation de l'appropriation du traitement par anticancéreux oral et l'observance du traitement seront évalués et les modalités d'administration seront détaillées.

Le patient obtiendra alors une fiche-patient comportant les explications nécessaires ainsi qu'un plan de prise personnalisé. (Annexe 8- Fiche de suivi patient)

Lors du deuxième entretien, les éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien seront listés.

Les points abordés seront spécifiquement la gestion des effets indésirables et la vie quotidienne.

Nous pourrions également nous appuyer sur la fiche-patient remise lors du premier entretien.

Lors de cet échange, tous les effets indésirables devront être déclarés.

Enfin, lors du troisième entretien, à l'aide de la fiche de suivi, les points à aborder traiteront de l'observance du patient vis à vis de son traitement. La fiche de suivi sera scannée puis transmise aux autres professionnels de santé référents.

3.2. Accompagnement dans les effets indésirables de la maladie

Les effets indésirables de n'importe quel traitement anticancéreux sont redoutés avant même d'entamer la thérapie par le patient. Les effets indésirables peuvent être dus à une anticipation ressentie avant de recevoir un traitement (vomissements, diarrhée...), d'une toxicité directe (hématotoxicité, atteintes neuro-sensorielles, alopécie...) du médicament ou encore dus à la mauvaise observance du patient (phototoxicité, automédication...)

Le rôle du pharmacien est donc d'accompagner le patient à gérer au mieux la survenue de ces effets indésirables afin d'en optimiser la prise en charge.

Il pourra donc conseiller et accompagner le patient lors des entretiens pharmaceutiques ou directement au comptoir.

3.2.1. Effets indésirables digestifs

En cas de **diarrhées**, il est important de conseiller au patient de manger des féculents, des carottes cuites et des bananes. Il faut faire attention à la déshydratation en buvant beaucoup d'eau, de thé, de bouillon de légumes et de l'eau de riz, plusieurs fois par jour et en petite quantité. Les produits laitiers, les graisses, les fruits et les légumes crus peuvent être responsables de diarrhée. Il faudra donc en limiter l'usage ainsi que de limiter le recours aux excitants comme l'alcool et le café. On pourra lui conseiller en traitement médicamenteux du **lopéramide**.

En cas de **constipation**, il sera important de conseiller au patient de boire de l'eau plusieurs fois par jour en petite quantité. Un régime riche en pruneaux et fibres alimentaires sera à conseiller. La marche et l'activité physique régulière pourra contribuer à limiter la constipation. On pourra lui conseiller en traitement médicament des laxatifs osmotiques (**macrogol (Forlax®)**) ou des laxatifs de lest (**ispaghul (Spagulax®)**, **psyllium (transilane®)**). Il faudra veiller à limiter l'utilisation des laxatifs lubrifiants (lactulose (**Melaxose®**), ou l'association lactulose+vaseline+paraffine (**Transulose®**) car ils peuvent limiter l'absorption en vitamines A, D, E et K et l'utilisation des laxatifs stimulants (**bisocodyl**) car ils entraînent une dépendance et finissent par être irritants pour la muqueuse intestinale.

Les nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie pourront être limités en buvant de l'eau citronnée et en mangeant en petites quantités. Les plats trop odorants, trop gras et trop épicés seront à limiter et il faudra veiller à ne pas s'allonger après un repas.

Les **mucites** qui sont des inflammations des muqueuses de la bouche ou du système digestif, et qui se manifestent par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux constituent un autre effet indésirable des traitements anti-cancéreux. Il faudra que le patient surveille bien l'état de ses dents afin de s'assurer de l'absence

d'infections buccales. Il faudra lui conseiller des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium après chaque repas ainsi que l'utilisation d'une brosse à dents souple et un dentifrice doux. Les aliments trop chauds, trop froids, les noix, le vinaigre et l'alcool seront à proscrire.

3.2.2. Effets indésirables cutanés

Les anticancéreux sont responsables **d'allergies cutanées** qu'on pourra prendre en charge localement à base de cortisone. Il faudra que le patient évite de se gratter au risque d'entraîner une surinfection. On pourra lui conseiller d'utiliser une huile lavante anti-démangeaison. Le contact avec des produits irritants caustiques, les produits ménagers et les vêtements synthétiques seront à limiter.

Des **éruptions cutanées acnéiformes** pourront se développer. On veillera à limiter leur apparition en nettoyant soigneusement la peau sans l'agresser. Des **antibiotiques antiparasitaires** comme du **kétoconazole** et **antiseptiques** pourront être prescrits en application cutanée et des **cyclines** pourront être administrées par voie orale sous prescription médicale. Il faudra limiter l'usage de solutions alcooliques, les substances agressives pour la peau, le savon et l'exposition au soleil.

Le **syndrome mains-pieds** est également un effet indésirable fréquent des médicaments anticancéreux. Il faudra surveiller les pieds du patient en réalisant des **pédicures** régulièrement. Il faudra que le patient hydrate ses pieds dès le début de son traitement et qu'il utilise des **crème kératolytiques** sur les callosités importantes. Les chaussures ne devront pas être serrées et il faudra privilégier les chaussettes en coton.

Pour limiter la **photosensibilisation**, il faudra que le patient protège bien sa peau avec l'utilisation de crème protectrice minérale indice 50, qu'il utilise une casquette et des vêtements légers couvrant.

Enfin, les radiodermites provoquées par les radiothérapies seront limitées par l'hydratation intense de la peau pour apaiser et diminuer les sensations de brûlures.

Le patient pourra également utiliser des pansements de type hydrogel pour soulager au maximum la douleur et pour optimiser la cicatrisation.

3.2.3. Effets indésirables hématologiques

Les médicaments anticancéreux ont pour principal effet indésirable d'atteindre la fonction hématologique du patient. C'est donc pour cela que les cycles de chimiothérapies sont espacés afin de laisser au patient de retrouver une fonction hématologique acceptable avant de recommencer un cycle.

Cependant, de nombreux effets indésirables se développent. Il faudra surveiller la fonction hématologique du patient en réalisant entre chaque cycle des analyses biologiques. Toute **élévation de température corporelle au-delà de 38°C** ou l'apparition de frissons peuvent être synonyme **d'anémie**, de **neutropénie**, de **leucopénie** ou de **thrombopénie**. Les leucopénies, neutropénies et leucopénies affaiblissent le système immunitaire du patient. Il faudra donc prendre soin de chaque plaie et de soigner toute pathologie bénigne occasionnelle. En cas de thrombopénie, il sera nécessaire d'utiliser des **pansements hémostatiques** en cas de saignements.

3.2.4. Effets indésirables cardio-pulmonaires

En cas de dyspnée ou de toux, il faudra prendre en charge le patient dès l'apparition de chaque symptôme afin d'éviter toute atteinte bronchique.

Pour éviter les œdèmes, le patient devra réaliser une activité physique légère de type marche à pied régulièrement. Des massages des chevilles vers les cuisses et le port de chaussettes de contention pourront lui être proposés. Enfin, il sera important de surélever son lit de 5 à 10 cm de façon à favoriser le retour veineux durant la nuit.

Pour limiter l'hypertension artérielle, il faudra que le patient adapte son alimentation en limitant les apports sodés. Par ailleurs, il faudra qu'il contrôle régulièrement sa tension artérielle.

Enfin, concernant la fonction cardiaque, le pharmacien devra être vigilant sur la prise en auto-médication ou sur prescription par le patient de médicaments pouvant entraîner des troubles du rythme cardiaque (notamment allongement de l'onde QT).

3.2.6. Effets indésirables sur les phanères

Pour prévenir l'**alopécie** provoquée par les chimiothérapies, le patient pourra porter un casque réfrigérant pendant l'administration intraveineuse des agents chimiothérapeutiques. Cependant, le recours à ce casque est souvent jugé douloureux pour le patient. Par ailleurs, certaines chimiothérapies étant au final très toxiques pour les cellules se renouvelant très vite, ainsi, si l'induction de l'alopecie est non évitable, on pourra conseiller au patient de porter des accessoires ou une perruque.

Des shampoings doux existent pour traiter les cheveux et le cuir chevelu. Il faudra rassurer le patient sur la réversibilité des effets délétères des traitements.

Concernant la **toxicité unguéale** provoquée par les anticancéreux, on pourra conseiller au patient de mettre du vernis à ongle foncé pour éviter les effets indésirables des radiothérapies. Des **soins à la silice** pourront également être conseillés. Le patient veillera à ne pas être en contact avec des agents détergents et corrosifs.

Contre les **périoronxis**, le patient devra se désinfecter les zones concernées 2 fois par jour avec un antiseptique de type Dakin® et appliquera un corticoïde local. On déconseillera au patient de porter des chaussures fermées en matière synthétique et de pratiquer des activités aquatiques favorisant les infections. Par ailleurs, il faudra qu'il fasse attention en cas d'utilisation de solutions colorées telles que l'éosine qui cacherait les potentielles infections.

3.2.7. Effets indésirables musculo-squelettiques

Pour lutter contre les **crampes musculaires et les myalgies**, il est important que le patient conserve une activité sportive régulière si son état général lui permet. Bouger régulièrement évitera l'engourdissement de ses muscles et boire suffisamment pourra, dans une certaine mesure, prévenir l'apparition des crampes.

3.2.8. Effets indésirables sur les organes reproducteurs

Que ce soit pour l'homme ou la femme, il est primordial pour les couples en âge de procréer de parler avec l'oncologue du risque de modification de la fertilité et des risques de tératogénicité et de foetotoxicité associés aux traitements. Le pharmacien pourra s'assurer que ses patients ont bien été informés et par ailleurs, les rassurer le cas échéant, sur la réversibilité, à l'arrêt des traitements, de leurs effets délétères.

Par ailleurs, le pharmacien pourra vérifier que ses patientes, si nécessaire, justifient bien d'une contraception adaptée.

Enfin, pour les patients masculins, souffrant de dysfonctions érectiles, le pharmacien devra les orienter vers les médecins qui leur proposeront des solutions médicamenteuses adaptées.

Conclusion

Après être revenu dans un premier temps sur les fondamentaux de cancérologie, ce travail avait pour but de mettre en évidence les différentes thérapies qui s'offraient au patient atteint de cancer bronchique non à petites cellules. La prise en charge du patient est difficile, d'autant plus que le cancer du poumon est souvent diagnostiqué très tard.

Cependant, l'arrivée des thérapies ciblées a permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie du patient. Grâce à ces nouvelles thérapies, l'espérance de survie après diagnostic de cancer du poumon a considérablement augmenté et cette pathologie peut maintenant dans une certaine mesure, être « apparentée » à une pathologie chronique.

Ces patients se retrouvent désormais traités chez eux, à domicile grâce à des thérapies orales. Il est donc nécessaire d'accompagner et d'éduquer de tels patients face à leur maladie afin qu'ils deviennent totalement acteurs dans sa prise en charge. Acteur privilégié grâce à sa relation de proximité avec le patient, le pharmacien d'officine a un rôle très important à jouer avec l'équipe pluridisciplinaire qui interviendra le long du parcours du patient. Il pourra conseiller et guider le patient au comptoir et mettre en place des entretiens pharmaceutiques afin de le guider et l'éduquer dans la prise en charge.

Bibliographie

1. Bassaglia. 2004. *Biologie moléculaire, 2e édition*. Edition Maloine.
2. Maillet. 2006. *Biologie cellulaire*. Edition Masson.
3. Barrett. 2008. Oxford Desk Reference : *Oncology*. Edition OUP Oxford.
4. Mackinnell. 2010. *Les bases biologiques du cancer*. Edition Cambridge University Press
5. Fallet Emilie 2014. « Les dommages à l'ADN et leur réparation.
6. Shim J, Brindle L, Simon M, George S "A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer" *Family Practice* 2014, 31: 137-148.
7. Roche. 2020. Sources internes. «Généralité sur l'oncologie.»
8. Nataf. s.d. *Histologie des épithéliums*. <http://histoblog.viabloga.com/texts/epitheliums-de-revetement>.
9. Rouvière. s.d. «Précis d'anatomie et de chirurgie.» Edition Elsevier Masson 2002
10. Grivaux et al. « Etude KBP-2010-CHPG : recueil des nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux du 1^{er} janvier au 31 décembre 2010 » *Revue de pneumologie clinique* 2010, 66 :375-382.
11. INCa. 2015. «Cancer Bronchique Non à Petites Cellules - Référentiel national de RCP .» <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>.
12. INCa. 2015. «Les cancers en France.»
13. 2021. «Référentiel CBNPC - Rhône Alpes.» https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2021/03/CBNPC_2021_VDEF.pdf
14. Rouquet. 2009. «Le tabac, données épidémiologiques récentes et bases du sevrage tabagique.» <https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/12/RouquetRMGOLF09.pdf>
15. e-cancer. 2021. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>.
16. 2021. *Ligue contre le cancer*. www.ligue-cancer-net/localisation/poumon#3.
17. s.d. *Anabible*. anabible.webethan.org.
18. Adam Health s.d. <https://medlineplus.gov/ency/article/000122.htm>.
19. HAS. 2013. Guide du parcours de soins - Cancer broncho-pulmonaire.
20. Barlesi F et al. «Routine molecular profiling of patients with advanced non small cell lung cancer.» *Lancet*. 2016, 387 : 1415-1426.
21. ROCHE. 2013. «RCP Bevacizumab.»
22. ROCHE. s.d. «RCP Erlotinib.» 2016.
23. Astra Zeneca. s.d. «RCP Gefitinib.»
24. Boehringer Ingelheim. s.d. «RCP Aftinib.»
25. Astra Zeneca. s.d. «RCP Osimertinib.»
26. Pfizer. s.d. «RCP Xalkori.»
27. Pfizer. s.d. «ATC Certinib.» 2015.
28. ROCHE. s.d. «RCP Alecensa.»
29. Ileana, Ecaterina. s.d. *Immune checkpoint: les nouvelles immunothérapies anticancéreuses*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115302435>.
30. ROCHE. s.d. «RCP Tecentriq.»
31. SFPO. 2017. *Recommandation consultations pharmaceutiques*. <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-SFPO-Consultations-Pharmaceutiques-V1-1.pdf>.
32. Alexander M, Kim SY, Cheng H « Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer » *Lung* 2020 198:897-90.
33. Xiuning L et al. « Dual EGFR-VEGF Pathway inhibition : a promising strategy for patients with EGFR mutant NSCLC" *J Thorac Oncol* 2021, 16:205-215.
34. Passaro A et al. "Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations" *J Thorac Oncol* 2021, 16: 764-773.

35. Georges Simmonds, 2021, "L'immunothérapie s'avère prometteuse dans le cadre du CBNPC de stade précoce » <https://www.rtflash.fr/l-immunotherapie-s-avere-prometteuse-dans-cadre-cbnpc-stade-precoce/article>
36. Elena Maria Brozos Vazquez, Immunothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules : état des lieux et perspectives d'avenir pour la biopsie liquide, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113004/>

Annexes

Epithélium	Bronchique (pseudo-stratifié)	Bronchiolaire (cubique simple)	Alvéolaire (pavimenteux simple)		
Cellules à l'origine du carcinome	Cellules glandulaires sécrétrices				
	Rares cellules neuro-endocrines	Cellules ayant subi une métaplasie malpighienne	Cellules de Clara	Pneumocytes I	Pneumocytes II
	↓ Multiples altérations génétique ↓				
Histologie du carcinome	A petites cellules	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome		
	CBPC = 15%	CBNPC = 85%			

Annexe 1 - Type de cancer bronchique en fonction du tissu atteint

Taux de survie à 5 ans	CBPC diagnostiqués entre 1988 et 2001		CBNPC diagnostiqué entre 1998 et 2000	CBNPC avec données actualisés à 2009
Stade 1	31%	Stade IA/IB	57%	73%
Stade 2	19%	Stade IIA/IIB	30%	40%
Stade 3	8%	Stade IIIA	14%	24%
Stade 4	2%	Stade IIIB/IV	5%	9%

Annexe 2 - Taux de survie en fonction des types de cancer du poumon

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0: anorexie sévère 1: anorexie modérée 2: pas d'anorexie
Perte récente de poids ?	0: perte de poids > 3 kilos 1: ne sait pas 2: perte de poids entre 1 et 3 kilos 3: pas de perte de poids
Motricité	0: du lit au fauteuil 1: autonome à l'intérieur 2: sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0: démence ou dépression sévère 1: démence ou dépression modérée 2: pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle	0: IMC < 19 1: ICM entre 19 et 21 2: IMC entre 21 et 23 3: IMC supérieur 23
Prend-t-il plus de 3 médicaments ?	0: Oui 1: Non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0: moins bonne 0,5: ne sait pas 1: aussi bonne 2: meilleure
Age	0: > 85 1: entre 80 et 85 2: < 80
Score total	0-17
Seuil: anormal si < 14	

Annexe 3 - Questionnaire G8 pour évaluer le PS

	1ère ligne		Maintenance		2e ligne
	En association	En monothérapie	Continuation	Switch	
Cisplatine ou Vinorelbine	Avec CT				
Gemcitabine	Oui	Oui	Oui		Oui
Paclitaxel	Avec cisplatine	Sujet âgé ou PS2			
Docetaxel	Avec cisplatine ou carboplatin				
Pemetrexed	Avec cisplatine		Monothérapie		Monothérapie

Annexe 4 - Résumé des différentes chimiothérapies

	1ère ligne	Maintenance	2e ligne
Bevacizumab	Avec chimiothérapie à base de platine avec 4 à 6 cycles, CBNPC non épidermoïdes sauvage avec patients éligibles	Poursuivi en monothérapie jusqu'à progression	
Nintedanib			CBNPC dans les adénocarcinomes après CT de 1ère ligne mais d'agrément aux collectivités en France

Annexe 5 - Résumé des antinéoplasiques

	1ère ligne poursuivie jusqu'à progression ou intolérance inacceptable	Maintenance Switch	2e et 3e ligne
Erlotinib	EGFR +	EGFR +	Tout EGFR après échec d'au moins une ligne de CT
Gefitinib	EGFR +		EGFR +
Afatinib	EGFR + et en monothérapie chez les patients naïfs d'ITK - EGFR		EGFR +
Osimertinib	Non définie		Epidermoïde après CT à base de sel de platine

Annexe 6 - Résumé des anti EGFR

	1ère ligne poursuivie jusqu'à progression ou intolérance inacceptable	Maintenance Switch	2e et 3e ligne
Crizotinib	CBNPC avancé ALK+	Peut être maintenu	CBNPC avancé ALK+ après échec d'au moins un traitement antérieur
Ceritinib			CBNPC avancé ALK+ après échec avec Crizotinib
Alectinib	CBNPC avancé ALK+	Peut être maintenu	CBNPC avancé ALK+ après échec d'au moins un traitement antérieur

Annexe 7 - Résumé des anti ALK



ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICANCEREUX ORAUX
FICHE DE SUIVI PATENT

NOM Prénom du patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° d'Immatriculation :

Régime d'affiliation :

Adresse :

Date de l'entretien initial et nom du pharmacien :

1. Entretien initial	2
2. Informations générales concernant le patient	2
3. Evaluation de l'appropriation du traitement par anticancéreux oral et observance	3
4. Les modalités d'administration	3
5. Gestion des effets indésirables	4
6. Entretien d'observance	5
7. Conclusion pour le patient	6
8. Conclusion pour le pharmacien	6
9. Carte de rendez-vous des entretiens à l'officine	7
10. Bulletin d'adhésion du patient	8
11. Accord du patient	9



NOM Prénom du patient

1. ENTRETIEN INITIAL

2. Informations générales concernant le patient

1. Nom et prénom

2. Age

3. Numéro de sécurité sociale

4. Régime d'affiliation

5. Adresse

6. Poids

7. Nom du ou des traitements
anticancéreux oraux prescrits

8. Autres traitements médicamenteux
au long cours

9. Autres médicaments/produits
consommés par le patient

10. Habitudes de vie (alimentation,
alcool, tabac, activité physique, sport
de contact, activité manuelle,
déplacement, voyage...)

11. Allergies et intolérances

12. Identification des situations
nécessitant assistance (difficultés
motrices, cognitives, sensorielles)

13. Coordonnées du médecin traitant et
du service d'oncologie

14. information reçue concernant l'offre
de soin : supports éventuels,
dispositif d'annonce de la maladie,
échanges avec un professionnel de
santé, réseau régional ou territorial
de cancérologie, établissement
réalisant les soins...



3. Evaluation de l'appropriation du traitement par anticancéreux oral et observance

1. Comment percevez-vous votre traitement (connaissance du traitement, compréhension...) ?
2. Quel est votre ressenti par rapport à sa voie d'administration ?
3. Votre médecin traitant est-il informé que vous êtes sous anticancéreux oral ?
4. Connaissez-vous l'importance de l'observance (l'efficacité du traitement dépend en grande partie de la capacité du patient à bien le suivre) ?
5. Connaissez-vous l'importance de la surveillance de ces traitements ?

4. Les modalités d'administration

1. Connaissez-vous le schéma de prise de votre traitement ?
2. Connaissez-vous les règles de prise de votre médicament ?
3. Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli ?



5. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES ET LA VIE QUOTIDIENNE

1. Connaissez-vous les règles générales à mettre en place en cas de prise d'anticancéreux oral (à adapter en fonction des comorbidités)?

2. Ressentez-vous des effets indésirables liés à votre traitement ?

3. Connaissez-vous les modalités spécifiques liées à votre traitement à mettre en place?

3. Comment vivez-vous votre traitement ?

4. Avez-vous des rendez-vous très réguliers avec les services hospitaliers?

5. Le patient a-t-il le sentiment d'être éloigné du monde médical du fait de la voie d'administration de son traitement ?)

6. Ressentez-vous le besoin d'avoir une aide extérieure (psychologique, aide au quotidien...)?



6. ENTRETIEN D'OBSERVANCE

1.	Le patient sait-il qu'il est important d'être observant ?	A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
2.	Le questionnaire de GIRERD: score Compter un point par réponse négative aux questions suivantes	<input type="checkbox"/> =6 <input type="checkbox"/> = 4 ou 5 <input type="checkbox"/> ≤ 3
	- Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	oui/non
	- Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ?	oui/non
	- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	oui/non
	- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	oui/non
	- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	oui/non
	- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	oui/non
3.	Le patient connaît-il les risques en cas d'oubli ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4.	Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ?	
	Si oui, explicitiez	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA



7. CONCLUSION POUR LE PATIENT

(A la fin de chaque entretien)	Entretien initial	Entretien gestion des effets indésirables et vie quotidienne	Entretien observance
Le patient a-t-il des questions ?	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> oui
Si oui, lesquelles ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non

8. CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN

(A la fin de chaque entretien)	Entretien initial		Thème gestion des effets indésirables et vie quotidienne		Thème observance	
1. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative						
2. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient						
3. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
4. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
5. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non



NOM Prénom du patient

9. Carte de rendez-vous des entretiens à l'officine



Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation



Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation

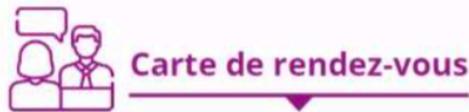


Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation



Rendez-vous le/...../..... àh.....

Coordonnées

Pour le rendez-vous, n'oubliez pas d'apporter :

- Ordonnances des médecins généralistes
- Ordonnances des médecins spécialistes
- Les boîtes de vos médicaments sur ordonnances, médicaments ou compléments alimentaires sans ordonnances et produits dermatologiques ;
- Derniers résultats biologiques
- Compte rendu d'hospitalisation





10. Bulletin d'adhésion du patient



Traitement anticancéreux oraux
DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN
**Bulletin d'adhésion
et de désignation du pharmacien**

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticancéreux oraux.

Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

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

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

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement anticancéreux oraux

Identification de l'adhérent :

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

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

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

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



ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICANCEREUX ORAUX
FICHE DE SUIVI PATENT

NOM Prénom du patient

11. Accord du patient



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

OUI

NON

(en cas de refus,
l'adhésion au dispositif n'est pas possible)

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

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

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

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

Fait le :

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

La mise en œuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné. Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

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

TITRE

LE ROLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER
BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

Résumé

Les thérapies luttant contre le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ont grandement évolué depuis quelques années, offrant au patient une meilleure espérance de vie après le diagnostic.

En fonction du stade de la maladie au diagnostic ainsi que de l'état général du patient, des traitements locorégionaux à base de chirurgie et de radiothérapie pourront être proposés au patient.

L'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ont révolutionné la prise en charge du patient, qui se retrouve avec une espérance de vie augmentée. Désormais, le recours à l'hospitalisation à domicile est privilégié et il est donc primordial d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Ainsi, le rôle du pharmacien est très important pour l'accompagner dans son parcours. Il pourra le conseiller au comptoir ainsi qu'organiser des entretiens pharmaceutiques avec lui.

TITLE

THE ROLE OF PHARMACIST SUPPORTING PATIENTS WITH NON SMALL CELL LUNG CANCER

Summary

Therapies combating Non-Small Cell Lung Cancer have greatly evolved in recent years, offering patients a better life expectancy after diagnosis. Depending on the stage of the disease at diagnosis as well as the general condition of the patient, locoregional treatments based on surgery and radiotherapy may be offered to the patient. Development of targeted therapies and immunotherapy has revolutionized patient's management, who get a longer life expectancy. Today, using home hospitalization is common place. Therefore, it is essential to involve the patient on his care. Thus, the role of pharmacist is very important to support him in his journey. He will be able to advise him at the counter and by arranging pharmaceutical consultation with him.

Mots-clés

Traitements, cancer bronchique non à petites cellules, immunothérapie, thérapie ciblée, chimiothérapie, pharmacien