

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 17 janvier 2025

par

Emma COSTES

née le 18 mars 1997 à Agen (47)

**Le cancer bronchique non à petites cellules et
sa prise en charge à l'officine**

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Professeur de Universités.....Présidente du jury

Mr Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités.....Juge

Mme Marion DELBRU, Docteur en Pharmacie.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 17 janvier 2025

par Emma COSTES

née le 18 mars 1997 à Agen (47)

**Le cancer bronchique non à petites cellules et
sa prise en charge à l'officine**

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Professeur de Universités.....Présidente du jury
Mr Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités.....Juge
Mme Marion DELBRU, Docteur en Pharmacie.....Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2025

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame Christelle Pouget, pour avoir accepté de diriger ma thèse et pour le temps que vous avez consacré à l'encadrement de mon travail. Un grand merci pour votre professionnalisme et pour la qualité de vos enseignements au cours de mes études de pharmacie.

Aux membres de mon jury,

Monsieur Francis Comby, pour votre disponibilité et pour avoir accepté de juger ma thèse. Je vous remercie également pour vos enseignements à la faculté qui m'ont aidée dans mon métier de pharmacienne d'officine.

Madame Marion Delbru, pour votre accompagnement et votre soutien durant la rédaction de ma thèse, ainsi que votre aide à la préparation de l'oral. Je vous remercie sincèrement de m'avoir formée à ce beau métier de pharmacien d'officine.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue et encouragée durant mes études et dans ma vie. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir constamment rappelée que je pouvais y arriver, et de m'avoir poussée à donner le meilleur de moi-même dans les moments où je voulais tout abandonner. Merci à ma mère pour tous ces allers-retours à Limoges pour me soutenir dans les moments difficiles. Merci à mon père de m'avoir accompagnée pour passer des examens. Merci pour tout.

A Rayyan, pour ta patience, ta compréhension et ton soutien durant toutes ces années passées à distance. Merci d'avoir trouvé les mots justes pour apaiser mes inquiétudes avant chaque examen et me rappeler pourquoi je faisais tout cela. Merci de m'avoir donnée la force de continuer durant toutes ces années et d'avoir toujours cru en moi. Merci d'avoir été présent chaque dimanche soir qui était pour moi un déchirement. Merci d'avoir toujours été là.

A mes sœurs et mes beaux-frères pour toutes ces heures au téléphone à me rassurer, pour toutes ces vidéos le soir pour me rappeler que vous n'étiez pas loin. Merci pour vos conseils et pour avoir réussi à me faire sourire même dans les moments les plus stressants. Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée sans douter de moi. Merci à leurs trois petits loups d'avoir été mes rayons de soleil.

Je vous remercie, tous, sincèrement de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui car sans vous et votre soutien, je ne serais jamais arrivée jusqu'ici. Merci à vous d'avoir partagé cette étape importante de ma vie avec moi.

A mes amies de fac,

A Marine, ma copine de P4, pour toutes ces heures passées à la bibliothèque à réviser. Merci d'avoir su me rassurer dans les moments de doute en PACES. Merci d'avoir été présente à la prépa, tu as été un réel soutien pour moi et sans toi j'aurais sans doute abandonné. Merci pour les bons moments que l'on a pu partager en dehors de la faculté.

A Mathilde, ma copine de promo, merci pour toutes ces heures de cours que tu as rendues plus agréables, notamment durant notre stage hospitalier. Merci de m'avoir hébergée durant notre 6^{ème} année et de m'avoir entraînée à la salle de sport. Merci pour tous ces moments de rigolade, pour ces souvenirs et pour ton soutien durant ces années qui ont été si difficiles pour nous.

A mon amie d'enfance, Pauline, de m'avoir encouragée et d'être toujours présente à mes côtés après toutes ces années. Merci pour cette amitié qui n'a jamais changé malgré la distance.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

3D : 3 Dimensions

5-HT3 : Récepteur de la sérotonine de type 3

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AKT : Protéine Kinase B

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

AVK : Antivitamine K

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CD74 : Cluster of Differentiation 74

CIP : Chambre Implantable Percutanée

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CO₂ : Dioxyde de Carbone

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

cTNM : Stade clinique Tumor, Nodes, Metastasis

CTVA : Chirurgie Thoracique Vidéo-assistée

CV : Capacité Vitale

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR = HER : Epidermal Growth Factor receptor

EML4 : Echinoderm microtubule associated protein like 4

EPO : Erythropoïétine

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

Gy : Gray

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITK : Inhibiteur de Tyrosines Kinases

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog

Mab : Monoclonal Antibody

MAPK : Mitogen activated protein kinases

MEK : MAP/ERK kinase

MTOR : Mechanistic target of rapamycin

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NK1 : Neurokinine 1

NLST : National Lung Screening Trials

NVCI : Nausées et Vomissements chimio-induits

O₂ : Oxygène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngologie

PCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone

PD1 : Programmed cell Death protein 1

PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1

PI3K : Phosphatidyl Inositol 3 kinase

PICC-Line : Cathéter Central à Insertion Périphérique

PO₂ : Pression artérielle en oxygène

PPS : Programme Personnalisé de Soins

pTNM : Stade pathologique Tumor, Nodes, Metastasis

RATS : Chirurgie Thoracoscopique Assistée par Robot

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROR : Rougeole Oreillons Rubéole

ROS : Reactiv Oxygene Species

SEDEN : Système Electronique de Délivrance de Nicotine

TDM : Tomodensitométrie

TEP-scan : Tomographie par Emission de Positons

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

TNS : Traitements de Substitution Nicotinique

UV : Ultraviolet

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEMS : Volume Expiré Maximal Seconde

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Introduction	18
I. Les généralités sur le cancer du poumon	19
I.1. La physiologie du poumon	19
I.2. La physiopathologie du cancer du poumon	21
I.2.1. Les différents types de cancers bronchiques	21
I.2.1.1. Le cancer bronchique non à petites cellules, CBNPC	21
I.2.1.2. Le cancer bronchique à petites cellules, CBPC	22
I.2.2. Les différents grades du cancer pulmonaire	22
I.2.3. Les différents stades du cancer du poumon	22
I.3. Les symptômes du cancer du poumon.....	24
I.4. Le diagnostic.....	26
I.4.1. L'examen clinique.....	27
I.4.2. Une radiographie du thorax	27
I.4.3. Un scanner ou tomodensitométrie thoracique (TDM).....	28
I.4.4. Une biopsie	28
I.4.5. Examens complémentaires	29
I.4.6. Conclusion du diagnostic.....	30
I.5. Les facteurs de risque.....	30
I.5.1. Le tabagisme.....	30
I.5.2. Les autres facteurs de risque	32
I.6. L'épidémiologie	33
II. Les traitements du cancer bronchique non à petites cellules	37
II.1. La chirurgie	38
II.1.1. Les indications.....	38
II.1.2. Les méthodes de traitement chirurgical	39
II.1.3. Les effets indésirables	41
II.1.4. Le suivi post-chirurgical	41
II.2. La radiothérapie	42
II.2.1. Les indications.....	42
II.2.2. Les méthodes de traitement	42
II.2.3. Les effets indésirables	45
II.2.4. Le suivi après la radiothérapie	46
II.3. La chimiothérapie.....	46
II.3.1. Les indications.....	46
II.3.2. Les méthodes de traitement	47
II.3.3. Les différents médicaments de chimiothérapie	47
II.3.4. Les protocoles utilisés	49
II.3.5. Les effets indésirables	50
II.3.6. Le suivi après la chimiothérapie.....	52
II.4. Les thérapies ciblées	52
II.4.1. Les indications.....	52
II.4.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, ITK	53
II.4.2.1. Le mode d'action des ITK.....	54
II.4.2.2. La classification des ITK.....	55

II.4.2.2.1. Mutation activatrice au niveau du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor)	55
II.4.2.2. Mutation activatrice de la voie de transduction intracellulaire (KRAS/BRAF/MEK/ERK).....	59
II.4.2.2.3. Translocation du gène ALK (Anaplastic lymphoma kinase).....	60
II.4.2.2.4. Translocation du gène ROS1.....	62
II.4.3. Les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques	63
II.4.3.1. Le mode d'action des anticorps monoclonaux anti-angiogéniques	63
II.4.3.2. Les différentes molécules utilisées.....	64
II.4.4. Les effets indésirables des thérapies ciblées.....	65
II.4.5. Le suivi tout au long du traitement par thérapies ciblées.....	67
II.5. L'immunothérapie	67
II.5.1. Les indications.....	67
II.5.2. Les différents médicaments.....	68
II.5.3. Les effets indésirables.....	71
II.5.4. Le suivi avec un traitement par immunothérapie.....	72
II.6. Le déroulement des traitements médicamenteux : la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie.....	72
II.7. La stratégie thérapeutique selon le stade du cancer bronchique non à petites cellules	74
II.7.1. Les cancers localisés	74
• Stade IA (T1/N0/M0) :.....	74
• Stade IB (T2/N0/M0) :.....	74
• Stade II (T1/N1/M0, T2/N1/M0, T3/N0/M0) :	75
II.7.2. Les cancers localement avancés.....	75
• Stade IIIA (T1/N2/M0, T2/N2/M0, T3/N1/M0) :	75
• Stade IIIB (T1/N3/M0, T2/N3/M0, T3/N2/M0, T4/N2/M0) :.....	75
II.7.3. Les cancers métastatiques	76
• Stade IV (tout T et N, M1) :	76
II.7.4. Conclusion du traitement du cancer bronchique non à petites cellules	79
II.8. Le suivi du traitement du cancer bronchique non à petites cellules	80
II.9. Le traitement des métastases	80
II.10. Conclusion	81
III. La prise en charge à l'officine du patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules	82
III.1. Le sevrage tabagique.....	82
III.1.1. Evaluation de la dépendance tabagique du patient.....	84
III.1.2. Les substituts nicotiques.....	87
III.1.3. Les traitements médicamenteux.....	90
III.1.4. La cigarette électronique	91
III.1.5. Conclusion.....	93
III.2. L'accompagnement du patient dans son traitement à l'officine.....	93
III.2.1. Conseils pratiques pour la gestion des effets indésirables des traitements.....	94
III.2.1.1. Traitement des nausées et vomissements	94
III.2.1.2. Traitement des diarrhées	95
III.2.1.3. Traitement de la constipation	96
III.2.1.4. Traitement des mucites ou stomatites	96

III.2.1.5. Traitement de la fatigue et de la perte d'appétit.....	97
III.2.1.6. Traitement des effets sur la numération de la formule sanguine, NFS.....	97
III.2.1.7. Traitement des affections cutanées et du syndrome main-pied.....	98
III.2.1.8. Traitement de la fragilisation des phanères.....	100
III.2.1.9. Traitement des troubles de la circulation sanguine.....	100
III.2.2. Les entretiens pharmaceutiques.....	101
III.2.3. Conclusion.....	101
Conclusion	102
Références bibliographiques	103
Annexes	121
Serment De Galien.....	126

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie des poumons (8).....	19
Figure 2 : La circulation sanguine (11).....	20
Figure 3 : Syndrome de la veine cave supérieure (28).....	25
Figure 4 : Syndrome de Claude Bernard-Horner (30)	26
Figure 5 : Hippocratisme digital (31)	26
Figure 6 : La composition d'une cigarette (62)	32
Figure 7 : Incidence et mortalité par cancer du poumon en France entre 1990 et 2018 (32)	34
Figure 8 : Survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année du diagnostic (72)	36
Figure 9 : Les différents types de chirurgie (86).....	39
Figure 10 : La thoracotomie (87)	40
Figure 11 : La chirurgie thoracique vidéo-assistée (87)	40
Figure 12 : Cadre de stéréotaxie (98)	44
Figure 13 : Matelas pour radiothérapie (99).....	44
Figure 14 : Phosphorylation par une protéine kinase (141) Figure 15 : Tyrosine phosphorylée (142)	53
Figure 16 : Cascade de signalisation (143).....	54
Figure 17 : Le récepteur EGFR1 et ses voies de signalisation (146)	56
Figure 18 : Mutation T790M du récepteur à l'EGF (149).....	58
Figure 19 : Voie de transduction KRAS/BRAF/MEK/ERK (154).....	59
Figure 20 : Translocation du gène ALK (157)	60
Figure 21 : Translocation du gène ROS1 (164)	62
Figure 22 : L'angiogenèse (167).....	63
Figure 23 : Mode d'action du bévacicumab (169)	64
Figure 24 : Rash acnéiforme (173)	66
Figure 25 : Syndrome main-pied (175)	66
Figure 26 : Mode d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 (180).....	69
Figure 27 : Une chambre implantable percutanée (197) Figure 28 : Un PICC-Line (196)	74
Figure 29 : Probabilité de décès d'un cancer du poumon selon l'âge du patient et son statut tabagique (203)	82
Figure 30 : Mode d'action de la nicotine au niveau du cerveau (210)	85
Figure 31 : Test de Fagerström (211)	86
Figure 32 : Test de Fagerström simplifié (212)	86
Figure 33 : Cinétique de la nicotine en fonction des différents TNS (219).....	89

Figure 34 : La cigarette électronique (222)92

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM 8ème édition (22)	23
Tableau 2 : Classification TNM 8 ^{ème} édition par stade (24)	24
Tableau 3 : Les inhibiteurs du récepteur HER indiqués dans le CBNPC (147)	57
Tableau 4 : Les anti-tyrosine kinase ALK (147)	61
Tableau 5 : Traitement du CBNPC à un stade métastatique (130,200)	78
Tableau 6 : Stratégie thérapeutique du CBNPC selon le stade (75,199,200).....	79
Tableau 7 : Les différents traitements de substitution nicotinique (214–218)	88

Introduction

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, OMS : le cancer est défini comme « un vaste groupe de maladies qui peuvent apparaître dans presque tous les organes ou tissus du corps, lorsque des cellules anormales se développent de manière incontrôlée et se répandent au-delà de leurs limites habituelles pour envahir des régions voisines du corps et/ou se propager à d'autres organes. Dans le second cas, on parle de métastases, qui constituent une cause majeure de décès par cancer. Le terme cancer est également connu sous le nom de néoplasme ou de tumeur maligne. » (1)

L'incidence des cancers augmente depuis les années 1980. Le cancer est, aujourd'hui, la première cause de mortalité en France, avec 157 000 décès par cancer recensés en 2018 (57% chez l'homme et 43% chez la femme) sur 382 000 nouveaux cas, et la deuxième dans le monde (9,6 millions de décès en 2018). (2)

Parmi les différents cancers, nous retrouvons le cancer bronchopulmonaire, avec principalement le cancer bronchique non à petites cellules CBNPC, qui est un ensemble de malformations tumorales malignes qui se sont développées à partir des cellules pulmonaires qui tapissent les bronches ou les alvéoles pulmonaires. (3)

Le cancer bronchique reste la première cause de mortalité par cancer en France et le troisième cancer le plus fréquent. L'incidence est en baisse chez l'homme mais elle augmente très nettement chez la femme. (4)

La stratégie thérapeutique pour le cancer bronchique non à petites cellules a bien évolué, avec de nouveaux traitements qui sont plus adaptés au patient et déterminés en fonction du type de tumeur.

Ainsi, la première partie présentera des généralités sur le cancer bronchique en termes notamment de physiopathologie, de facteurs de risque et de classification. Puis, la deuxième partie sera consacrée aux différentes thérapeutiques disponibles pour ce cancer, en précisant les traitements qui peuvent être envisagés selon le type et le stade du cancer bronchique non à petites cellules. Enfin, la troisième partie développera l'accompagnement du patient, notamment à l'officine en apportant des conseils pratiques pour la gestion des effets indésirables liés aux traitements et en insistant sur le sevrage tabagique.

I. Les généralités sur le cancer du poumon

I.1. La physiologie du poumon

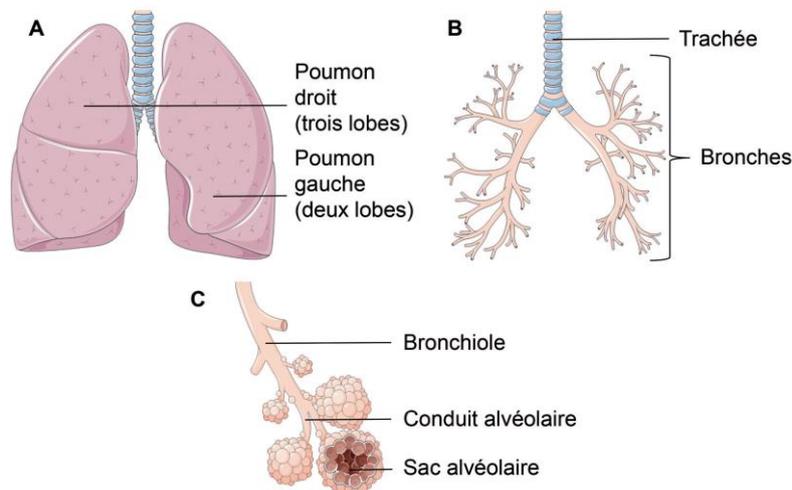
Les poumons sont deux organes situés dans la cage thoracique, de part et d'autre du cœur au niveau de la poitrine. Ils sont séparés par une région, le médiastin, qui s'étend du sternum à la colonne vertébrale, et reposent sur un muscle, le diaphragme, qui est impliqué dans la respiration et qui sépare la cavité thoracique de la cavité abdominale. (5,6)

Les poumons sont enveloppés par une membrane fine et transparente appelée la plèvre. Elle est constituée de 2 feuillets, un qui recouvre les poumons, feuillet viscéral, et l'autre, la partie interne de la paroi thoracique, feuillet pariétal. Entre ces deux feuillets, se trouve la cavité pleurale qui contient du liquide pleural. Ce liquide permet de lubrifier la zone et ainsi, de faciliter le glissement d'un feuillet sur l'autre lors de la respiration. (6,7)

Le poumon gauche, le plus petit, est divisé en deux lobes, supérieur et inférieur, tandis que le poumon droit est composé de trois lobes, supérieur, moyen et inférieur. Tous deux sont ensuite divisés en bronches puis en bronchioles et enfin en alvéoles pulmonaires regroupées sous forme de grappes. (Figure 1) (5)

Les deux bronches qui relient les deux poumons sont issues de la trachée qui, elle-même, mène au nez et à la bouche.

Les poumons ont une forme conique et la partie supérieure des poumons est appelée l'apex.



Le rôle des poumons est d'assurer la respiration. Ils permettent les échanges d'oxygène (O_2) et de dioxyde de carbone (CO_2) entre le corps humain et l'air extérieur, à l'aide de la contraction automatique du diaphragme. (9)

Lors de l'inspiration, le diaphragme se contracte ; ainsi les poumons, reposant sur ce muscle, augmentent de volume. A l'inverse, lors de l'expiration, le diaphragme se relâche et les poumons diminuent de volume.

En effet, lors de l'inspiration, l'oxygène arrive par le nez ou la bouche, descend par le pharynx puis le larynx et enfin la trachée. Une fois dans la trachée, l'oxygène se répartit dans les deux bronches, puis dans les bronchioles pour enfin arriver au niveau des alvéoles pulmonaires. L'oxygène contenu dans les alvéoles traverse la membrane alvéolo-capillaire pour aller dans les capillaires sanguins et rejoindre le cœur par les veines pulmonaires. Le sang oxygéné passe alors dans l'oreillette gauche du cœur, puis suite à la contraction de celle-ci, le sang passe dans le ventricule gauche et enfin, ce dernier expulse le sang oxygéné dans l'aorte qui permettra d'alimenter les différents organes en oxygène afin d'assurer leur fonctionnement. (Figure 2)

Lors de l'expiration, il se passe le chemin inverse. Dans les organes, le sang libère l'oxygène et se charge en dioxyde de carbone. Il revient jusqu'au cœur par les veines caves supérieure (pour les organes situés au-dessus du diaphragme) et inférieure (organes en-dessous). Le sang riche en CO₂ rentre dans l'oreillette droite du cœur pour ensuite passer dans le ventricule droit après la contraction de l'oreillette. Ainsi, la contraction du ventricule droit permet d'éjecter le sang et de le ramener au niveau des alvéoles pulmonaires grâce à l'artère pulmonaire. Ainsi, le sang chargé en CO₂ remonte dans les bronchioles, puis dans les bronches et dans la trachée, et enfin, le CO₂ est rejeté par la bouche ou le nez dans l'air extérieur. (5,8,10)

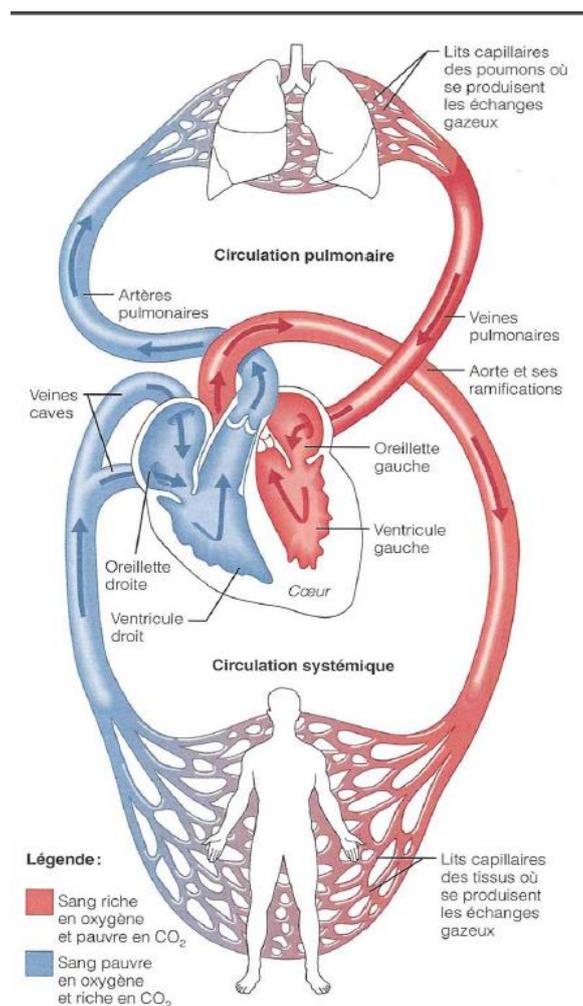


Figure 2 : La circulation sanguine (11)

I.2. La physiopathologie du cancer du poumon

Le cancer du poumon, aussi appelé cancer bronchique ou cancer bronchopulmonaire, est un cancer qui touche, soit les cellules de l'épithélium des bronches, soit les cellules des alvéoles pulmonaires. En effet, celui-ci se développe à partir d'une cellule normale, qui va être modifiée par une succession de mutations génétiques pour devenir une cellule cancéreuse. Cette cellule va, par la suite, se multiplier de façon anarchique pour former une tumeur maligne. (3,12)

Ces cellules cancéreuses peuvent, par la suite, se propager dans les structures voisines du poumon (la plèvre) ou se disséminer dans les ganglions lymphatiques et la circulation sanguine, et migrer dans d'autres parties du corps (le foie, les os, le cerveau) pour former des métastases. (12)

Le cancer du poumon est soit primitif, s'il débute à partir des cellules du poumon, soit secondaire s'il s'agit de métastase d'un cancer d'un autre tissu. En effet, les cancers du sein, du côlon, du rectum et de la prostate métastasent souvent au niveau des poumons. (13)

I.2.1. Les différents types de cancers bronchiques

Le cancer du poumon est appelé cancer broncho-pulmonaire car il débute au niveau d'une bronche pour ensuite envahir l'ensemble du poumon.

Il existe deux grands types de cancers broncho-pulmonaires en fonction de l'origine des cellules des bronches dont ils sont issus (3,4,12) :

- Le cancer bronchique dit « non à petites cellules » (CBNPC) qui est le plus fréquent puisqu'il représente 80% des cas.
- Le cancer bronchique dit « à petites cellules » (CBPC) qui, lui, concerne 15% des cas.
- Les 5% restants constituent des formes histologiques rares et peu différenciées.

Ces deux types de cancers se différencient par l'aspect des cellules cancéreuses et ont une sensibilité aux traitements et une évolution différentes.

I.2.1.1. Le cancer bronchique non à petites cellules, CBNPC

Dans le cancer bronchique dit « non à petites cellules » on distingue trois sous-types : (4,14,15)

- Le carcinome épidermoïde : il se développe à partir des cellules de l'épithélium de la bronche (paroi interne de la bronche), dans la partie centrale du poumon, souvent près d'une bifurcation des bronches. Il concerne 30% des tumeurs bronchiques et il est souvent provoqué par le tabagisme.
- L'adénocarcinome : il se développe à partir des cellules glandulaires des bronches (cellules produisant du mucus), en périphérie des poumons, sur la surface extérieure du poumon, au niveau des lobes supérieurs. Il reste le plus fréquent dans le monde et

en particulier chez la femme, avec une incidence proche du million de cas. Ce type de cancer représente 40% des tumeurs bronchiques.

- Les carcinomes à grandes cellules ou indifférenciés : sont plus rares (10 à 15%) mais peuvent apparaître dans toutes les parties du poumon.

I.2.1.2. Le cancer bronchique à petites cellules, CBPC

Le cancer bronchique dit « à petites cellules » est moins fréquent mais il est le plus invasif car il atteint souvent les ganglions et évolue plus rapidement en métastase.

Ce cancer, majoritairement causé par le tabac, touche les sujets de plus de 70 ans, il a un mauvais pronostic et entraîne dans 80% des cas une rechute.

Il s'agit principalement d'un carcinome à petites cellules qui se développe à partir des cellules neuroendocrines des bronches, qui produisent du mucus. (16–18)

Le cancer bronchique est classé en fonction d'un grade de différenciation des cellules cancéreuses à l'examen et d'un stade d'étendue des lésions cancéreuses à travers le corps.

I.2.2. Les différents grades du cancer pulmonaire

Le grade est déterminé selon l'apparence et le comportement des cellules cancéreuses de la tumeur, au microscope, lors de la biopsie (14,19,20) :

- Grade 1 : les cellules sont bien différenciées, l'évolution est lente car les cellules se multiplient peu, et il y a une faible probabilité de propagation. Il s'agit d'un cancer de bas grade.
- Grade 2 : les cellules sont modérément différenciées, il s'agit d'un cancer de grade intermédiaire.
- Grades 3 et 4 : les cellules sont peu différenciées, l'évolution est rapide avec un grand nombre de mitoses et il y a une grande probabilité de propagation. Cela caractérise un cancer de haut grade.

I.2.3. Les différents stades du cancer du poumon

Le stade du cancer est déterminé selon une classification internationale appelée **TNM** : Tumor, Nodes, Metastasis qui signifie Tumeur, Ganglions et Métastases. (21)

La valeur **T** : représente la taille de la tumeur primitive, l'étendue du cancer au niveau des poumons (tumeur localisée sur un poumon ou les deux), l'atteinte des régions voisines des poumons (la plèvre, le médiastin).

La valeur **N** : détermine si les ganglions lymphatiques sont atteints ou non. Dans le cas où ils sont atteints, cela précise le nombre et leur localisation.

La valeur **M** : détermine la présence ou non de métastases thoraciques ou extra-thoraciques.

Tableau 1 : Classification TNM 8ème édition (22)

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

Cette classification TNM permet de distinguer 4 stades dans le cancer du poumon (14,23) :

- **Stade I** : le cancer du poumon reste localisé au niveau du thorax, à l'intérieur du poumon, il n'y a pas de propagation des cellules cancéreuses et la tumeur mesure environ 3 centimètres de diamètre, au maximum.
- **Stade II** : la tumeur a un diamètre compris entre 3 et 5 centimètres, elle est limitée à un segment du poumon mais les cellules cancéreuses se sont propagées dans les ganglions lymphatiques bronchiques situés au sommet du poumon.
- **Stade III** : la tumeur mesure entre 5 et 7 centimètres de diamètre. Le cancer du poumon est localement avancé, les ganglions lymphatiques à proximité de la tumeur (ganglions du médiastin) sont généralement atteints mais les autres organes ne sont

pas touchés donc il n'y a aucune métastase. Cependant, à ce stade, il existe un risque plus important de développer des métastases.

- **Stade IV** : la tumeur mesure plus de 7 centimètres de diamètre, elle s'est propagée au niveau de la plèvre, de l'autre poumon et a aussi atteint d'autres organes situés à distance du poumon, on parle alors de cancer métastatique.

Chaque stade est subdivisé en deux catégories A et B sauf le stade III qui est divisé en 3 catégories, A, B et C.

Le stade déterminé au moment du diagnostic est nommé stade clinique, cTNM, et le stade indiqué après la chirurgie, par l'examen au microscope de la tumeur, est le stade pathologique, pTNM. Plus le stade du cancer est important, moins le pronostic est favorable.

Tableau 2 : Classification TNM 8^{ème} édition par stade (24)

Carcinome occulte	Tx NO M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis NO M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) NO M0		T4 NO,1 M0
	T1a NO M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b NO M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c NO M0	Stade IIIC	T3,4 N3 M0
Stade IB	T2a NO M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b NO M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 NO M0		

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

I.3. Les symptômes du cancer du poumon

Les symptômes d'un cancer au poumon restent peu spécifiques à cette maladie, mais les plus fréquents sont surtout des problèmes respiratoires et une altération de l'état général du patient (14,25) :

- Une toux persistante isolée et qui ne s'atténue pas
- Des difficultés respiratoires avec une dyspnée
- Des sifflements à la respiration

- Des expectorations qui peuvent parfois être associées à du sang, on parle alors d'hémoptysie
- Des douleurs au niveau du thorax qui peuvent être aggravées par une toux ou par la respiration
- Des infections pulmonaires à répétition (bronchite, pneumonie)

Il peut également y avoir des signes plus généraux tels qu'une asthénie persistante et inhabituelle, une perte d'appétit, une perte de poids, des œdèmes au visage ou un gonflement des ganglions du cou.

Il existe des signes moins fréquents qui peuvent survenir tels qu'une modification ou une extinction de la voix (dysphonie), une dysphagie (difficultés à avaler) et des maux de tête.

Le **syndrome de la veine cave supérieure** est fréquemment causé par un cancer du poumon et peut être un signe pour ce dernier. Lorsqu'il y a une tumeur pulmonaire, elle comprime la veine cave supérieure, ce qui empêche le retour veineux du sang vers le cœur. Ainsi, cela entraîne une cyanose et une accumulation de liquide, caractérisé par un œdème au niveau de la tête, du cou et du thorax, appelé **œdème en pèlerine**. (26,27)



Figure 3 : Syndrome de la veine cave supérieure (28)

La figure 3 nous montre, à gauche, une personne souffrant d'un syndrome de la veine cave supérieure, avec un œdème du visage, du cou et du thorax, ainsi que des veines thoraciques caractéristiques. La figure de droite représente la patiente une fois la compression éliminée.

Le **syndrome de Pancoast-Tobias** est également révélateur d'une tumeur située au sommet du poumon, au niveau de l'apex, et il est associé à un cancer bronchique non à petites cellules. Ce syndrome se caractérise par des paralysies, des névralgies cervico-brachiales avec des douleurs à l'épaule, qui irradient dans tout le bras jusqu'aux doigts, ainsi qu'une atrophie des muscles.

Un **syndrome de Claude Bernard-Horner** (figure 4) peut aussi apparaître avec ce type de tumeur, comprenant un myosis, une rétractation de la pupille, un ptosis, un affaissement de la paupière supérieure, et une enophtalmie, un enfoncement de l'œil. (25,29)



Figure 4 : Syndrome de Claude Bernard-Horner (30)

Selon l'évolution du cancer, il est possible de voir des signes plus tardifs comme un épanchement pleural, des douleurs osseuses en cas de métastases osseuses, une adénopathie, une jaunisse en cas de métastase au foie, des maux de tête associés à des nausées et vomissements, des troubles de la parole et de l'équilibre voire des crises d'épilepsie qui apparaissent lors de métastases au cerveau.

De plus, il est très fréquent avec le cancer du poumon à petites cellules, d'observer un **syndrome paranéoplasique**. Il s'agit de symptômes qui apparaissent sur des sites distants de la tumeur ou des métastases et qui sont provoqués par des substances sécrétées par la tumeur. Dans le cancer du poumon, il apparaît souvent une **ostéoarthropathie hypertrophiante** qui se caractérise par un œdème douloureux au niveau des articulations, des doigts (hippocratisme digital, figure 5), des genoux, des poignets... (14,25)



Figure 5 : Hippocratisme digital (31)

Malgré des symptômes assez banals, il est nécessaire de consulter un médecin lorsque ceux-là persistent, notamment chez une personne qui fume ou qui a déjà fumé dans sa vie passée.

I.4. Le diagnostic

Le cancer du poumon est diagnostiqué, en moyenne, à l'âge de 68 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme. (32)

Il n'existe pas de réel dépistage de ce cancer qui permettrait un diagnostic précoce. Le diagnostic est souvent posé à la suite d'une découverte fortuite, à l'occasion d'une radiographie thoracique ou d'un diagnostic clinique avec la présence de symptômes.

Un éventuel dépistage peut être proposé chez les sujets les plus à risques, comme les fumeurs ou les travailleurs exposés à des toxiques, car le cancer du poumon est souvent détecté tardivement. En effet, dans 60 à 65% des cas, le cancer bronchique est détecté à un stade déjà métastatique ou non opérable.

Le diagnostic du cancer du poumon est assez difficile car les symptômes sont souvent peu spécifiques et apparaissent généralement à un stade avancé.

Ainsi, la HAS (Haute Autorité de Santé) souhaite développer un projet de dépistage, par scanner thoracique, pour les personnes fortement exposées au tabac, afin d'évaluer les éventuels bénéfices d'un dépistage du cancer bronchopulmonaire. (33)

Cependant, une personne qui fume ou ayant fumé dans sa vie, avec certains symptômes, tels qu'une toux persistante, une hémoptysie, un essoufflement, des infections respiratoires à répétition ou une asthénie, doit bénéficier d'une consultation médicale.

Le diagnostic commence alors par un examen clinique lors d'une consultation médicale, puis il faut réaliser des examens paracliniques complémentaires : une radiographie des poumons, un scanner du thorax et un prélèvement sanguin avec un ionogramme et une évaluation des fonctions rénale et hépatique. (34,35)

Le médecin traitant oriente le patient vers un médecin spécialiste dès lors qu'il y a la moindre suspicion d'anomalie afin de réaliser des examens complémentaires.

I.4.1. L'examen clinique

L'examen clinique débute par un interrogatoire lors d'une consultation médicale. Il permet de faire le bilan sur l'état de santé général du patient, d'identifier les symptômes, les antécédents médicaux, les pathologies et les traitements en cours et les facteurs de risque. (36,37)

Il est nécessaire, pour un patient fumeur, de déterminer sa dépendance au tabac à l'aide du test de Fagerström qui sera détaillé par la suite.

Enfin, cet examen clinique permet d'évaluer la capacité du patient à réaliser une activité extérieure : activité normale sans restriction, réduction des efforts physiques intenses, ou incapacité totale. Il recherche également tout signe de métastases (nodule sous-cutané).

I.4.2. Une radiographie du thorax

La radiographie du thorax est réalisée en premier examen complémentaire lorsque l'examen clinique présente des suspicions.

Elle permet de détecter une anomalie au niveau des poumons mais ne permet pas de savoir si cette anomalie est maligne ou bénigne.

Le radiologue pourra uniquement visualiser une tache ou une opacité sphérique anormale au niveau du poumon, correspondant à un nodule pulmonaire. (12,34,36)

I.4.3. Un scanner ou tomodensitométrie thoracique (TDM)

Cet examen vient en complément de la radiographie thoracique, dès lors qu'une anomalie est détectée.

Il repère, à l'aide d'images en 3 dimensions, la présence d'une anomalie ; il détermine la taille du nodule, sa forme et sa localisation.

Cet examen a une sensibilité très élevée et permet de détecter de nombreuses malformations, même si celles-ci sont de petite taille (inférieure ou égale à 3 millimètres de diamètre).

Il peut également repérer une éventuelle extension ganglionnaire, avec une augmentation de volume des ganglions lymphatiques situés à proximité.

Cependant, le scanner ne permet pas de connaître le type de cellule dont il s'agit. (34,36)

I.4.4. Une biopsie

Une biopsie permet de prélever des fragments de tissus anormaux afin de les faire analyser, de confirmer ou non le caractère cancéreux de ces cellules, mais également de déterminer le type de cancer dont il s'agit et les éventuelles mutations. (34-36)

Il existe différentes méthodes de biopsie chirurgicale (12,38) :

- Une **endoscopie ou fibroscopie trachéo-bronchique** : cet examen consiste à introduire par le nez ou par la bouche, sous anesthésie locale, un tube constitué d'une source de lumière et d'une caméra, appelé fibroscope, à l'intérieur de la trachée et des bronches. Cela permet de détecter un éventuel bourgeon ou un rétrécissement à l'intérieur des bronches, et ainsi de réaliser un prélèvement de la tumeur pour une analyse anatomo-pathologique. Cette technique est utilisée pour les tumeurs intrabronchiques. (39)
- Une **écho-endoscopie trans-bronchique** : cette méthode utilise un endoscope, comme précédemment, et une sonde d'échographie. Cela permet d'explorer, en plus des bronches, les régions situées à proximité des bronches et derrière les parois trachéobronchiques, telles que le médiastin et les ganglions. Une ponction peut ainsi être réalisée pour les tumeurs extra bronchiques. (40,41)
- Une **biopsie transthoracique sous TDM (scanner)** : il s'agit d'une ponction transcutanée sous contrôle scanner. Celle-ci consiste à inciser entre les côtes et insérer une aiguille jusqu'au poumon tout en contrôlant la direction à l'aide du scanner afin d'atteindre le nodule et de réaliser les prélèvements pour les analyser. Cependant, cette technique nécessite une hospitalisation de 24 heures et présente de nombreux risques (embolie gazeuse, pneumothorax). (42,43)

Enfin, il existe d'autres techniques de biopsie, pour les tumeurs non accessibles ou pour réaliser une exérèse des ganglions :

- **Médiastinoscopie** : technique qui permet d'explorer directement le médiastin, situé entre les deux poumons, et de prélever des fragments des ganglions médiastinaux. (44)
- **Thoracoscopie vidéo-assistée** : qui consiste à faire une incision au niveau des côtes et d'insérer un thoracoscope, relié à une caméra, pour prélever des fragments à analyser et éventuellement retirer la tumeur et les ganglions de proximité. (45)

Une fois la biopsie réalisée, les fragments prélevés sont analysés, pour ensuite déterminer le type de nodules dont il s'agit et confirmer le diagnostic. Les nodules peuvent être malins (adénocarcinomes, carcinome épidermoïde, cancer bronchique à petites cellules) ou bénins (infection granulomateuse telle que la tuberculose, l'aspergillose ou des abcès pulmonaires, des pneumonies). (46)

Ces nodules pulmonaires sont classés par taille. On parle de micronodules s'ils sont inférieurs à 10 mm de diamètre et de macronodules dans le cas contraire. La taille du nodule, précisée avec le scanner, permet de déterminer le degré de malignité de celui-ci. Les nodules de moins de 5 mm de diamètre ont une prévalence de malignité assez faible, entre 0 et 1%, contrairement aux nodules de plus de 20 mm, qui eux, ont une prévalence de malignité élevée, entre 64 et 82%. (47,48)

La forme du nodule est aussi un élément déterminant de la malignité. En effet, un nodule présentant des contours irréguliers ou spiculés a plus de risque d'être malin contrairement à un nodule qui comporte des contours réguliers. (49)

La biopsie permet ainsi de déterminer le type histologique du cancer (à petites cellules ou non à petites cellules), le sous-type histologique (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome), de rechercher les mutations et les éventuels marqueurs présents à la surface des cellules cancéreuses (mutation de l'EGFR, réarrangement ALK) afin de mettre en place le traitement le plus adapté.

Cependant, dans certaines situations, la biopsie de dépistage ne peut être réalisée, ainsi le prélèvement ne sera fait que lors de l'intervention chirurgicale, c'est-à-dire, au moment du traitement.

I.4.5. Examens complémentaires

Afin de rechercher d'éventuelles métastases, un scanner ou une IRM d'une autre région du corps peuvent être réalisés.

Il est également possible de faire un TEP-scan (tomographie par émission de positons). Cet examen permet, par injection d'un produit radioactif, de déterminer les organes qui présentent des cellules cancéreuses et ainsi de détecter les métastases. (35)

En effet, le cancer broncho-pulmonaire représente la première cause de métastases cérébrales (environ 40 à 50%), ainsi un scanner ou IRM cérébral est systématiquement réalisé au moment de la réalisation du bilan d'extension. (50)

Enfin, une scintigraphie osseuse peut être réalisée afin de rechercher des métastases osseuses. (12)

I.4.6. Conclusion du diagnostic

Toute hémoptysie ou autre symptôme thoracique, qui persiste et qui est résistant à un traitement, doit nécessiter une recherche de cancer broncho-pulmonaire, en particulier chez un patient fumeur ou ancien fumeur. Ce type de cancer peut se manifester par d'autres symptômes extra-pulmonaires (liés par exemple à des métastases cérébrales ou osseuses).

Cependant, l'absence de facteur de risque et notamment l'absence de tabagisme ne doit pas exclure l'éventualité d'un cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, de nombreuses recherches sont actuellement en cours pour analyser le bénéfice d'un dépistage ciblé du cancer bronchique par scanner thoracique chez des patients fumeurs âgés de 55 à 74 ans, ou des fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans ou ayant fumé plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans. (12,33,51)

I.5. Les facteurs de risque

I.5.1. Le tabagisme

Le tabac est la principale cause de survenue de cancer du poumon. Ce produit psychoactif est responsable, en France, de neuf cancers bronchiques sur dix et de 70% des décès par cancer du poumon. A l'échelle mondiale, le tabac provoque 90% des cancers bronchiques. (52–54)

En effet, un fumeur présente un risque multiplié par dix de développer un cancer du poumon par rapport aux non-fumeurs. Ainsi, le traitement du cancer bronchique doit débiter par l'arrêt du tabac. (54)

Depuis 1939, de nombreuses études ont montré la relation entre le tabagisme et la survenue de cancer bronchique. Tout d'abord, le médecin allemand Franz Müller publie le résultat d'une étude épidémiologique démontrant que sur 86 patients atteints d'un cancer du poumon, seulement 3 étaient des non-fumeurs. (55)

Par la suite, en 1950, une autre étude a été réalisée par Mr Richard Doll et Austin Bradford Hill, durant une période où le tabagisme et la cigarette se sont considérablement répandus dans le monde. Celle-ci a permis de prouver que le risque de développer un cancer du poumon est d'autant plus élevé que la personne a commencé à fumer jeune, que la durée du tabagisme est longue et le nombre de cigarettes fumées par jour est grand. (53,56)

Actuellement, le tabac est responsable d'environ 92% des décès par cancer bronchique chez l'homme et 71% chez la femme. Cette grande prévalence de cancer du poumon chez les hommes par rapport aux femmes montre que le tabagisme peut être une cause majoritaire car le tabagisme est une habitude principalement masculine, bien que de plus en plus de femmes commencent à fumer. (57)

Cependant, de nombreuses études ont montré que les femmes sont plus sensibles au tabac que les hommes. En effet, pour une même quantité de cigarettes fumées par jour, le risque coronarien est plus élevé de 25% chez la femme. (58)

De plus, un tabagisme passif, chez une personne non fumeuse mais ayant dans son entourage une personne fumeuse, augmente de 26 à 30% le risque de cancer du poumon. (54)

En Europe, 70% des cancers bronchiques qui surviennent chez les femmes sont liés à un tabagisme actif contre 85% chez les hommes ; ainsi 25% des cancers bronchopulmonaires touchent des personnes non fumeuses. (59)

Une cigarette est composée d'environ 2500 substances chimiques (60) :

- Les composants naturels du tabac, principalement la nicotine : celle-ci n'est pas cancérigène mais est une substance addictive qui entraîne une accoutumance et une dépendance en se fixant au niveau du cerveau et en stimulant la production de dopamine, ce qui va créer une sensation de bien-être chez le fumeur
- Les produits chimiques ajoutés lors de la culture de la plante : herbicides, pesticides (l'arsenic) et insecticides
- Les produits chimiques ajoutés au moment de la fabrication de la cigarette : les agents responsables de la saveur (par exemple le menthol) et de la conservation ; l'ammoniac.

Ainsi, lors de la combustion d'une cigarette, de nombreuses substances vont être transformées, par une réaction chimique, et dégagées, sous l'effet de la chaleur, en fumée. (Figure 6)

La fumée du tabac contient plus de 7000 composants chimiques, toxiques et nocifs pour l'organisme, parmi lesquels 60 à 70 sont classés cancérigènes comme le benzène, l'arsenic, les goudrons. (60,61)



Figure 6 : La composition d'une cigarette (62)

Légende : ☠ cancérogène

Le tabac est considéré comme génotoxique car il entraîne des lésions et des modifications de l'ADN, ce qui perturbe le renouvellement et la multiplication de nos cellules. En effet, lorsqu'une cigarette est allumée, le fumeur inhale ces particules nocives due à la combustion, celles-ci vont traverser la bouche, le larynx, pour ensuite se déposer sur les parois des bronches, avant de se propager dans tous les autres organes par le biais de la circulation sanguine. Ainsi, les cellules, présentes dans nos organes, vont alors modifier leur programme génétique au contact de ces substances toxiques, pour se multiplier de façon anarchique et entraîner un cancer. (63)

Toutes les formes de tabac sont responsables de cancers pulmonaires : cigarettes, cigares, pipes. Cependant, la pipe et les cigares entraînent moins de cancer du poumon (risque multiplié par 2,5) que la cigarette (risque multiplié par 10), ils sont plutôt responsables de cancer de la cavité buccale ou de la sphère ORL. En effet, avec la pipe et le cigare, l'absorption de la fumée se fait principalement au niveau de la bouche et les inhalations sont moins profondes. (58,64)

I.5.2. Les autres facteurs de risque

Il existe également d'autres facteurs de risques de cancers du poumon notamment environnementaux et professionnels (12,54,58,59,65) :

- **L'origine professionnelle** est liée à environ 9 à 15% des cancers bronchiques. Elle est provoquée par une exposition des patients à **l'amiante**, l'arsenic, le nickel ou

encore au fer durant leur travail. Selon l'Institut National du Cancer, « pour une personne exposée à l'amiante, le risque de cancer du poumon est multiplié par cinq chez une personne ne fumant pas, et par 50 chez une personne qui fume. »

- **Les maladies chroniques** des poumons telles que la BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) ou la tuberculose peuvent également majorer le risque de cancer bronchique.
- L'usage régulier du **cannabis** est également un facteur de risque. En effet, la fumée du cannabis contient environ 50 mg de goudron contre 12 mg dans celle du tabac.
- **La pollution atmosphérique** avec notamment l'exposition aux gaz d'échappement des voitures.
- L'exposition au **radon** favorise aussi l'apparition de cancer du poumon. Ce gaz, incolore et inodore, est produit par la décroissance radioactive de l'uranium. Il est classé comme gaz carcinogène et augmente le risque de cancer bronchique chez les mineurs qui extraient l'uranium et qui sont donc exposés à des concentrations importantes de radon.

Nous pouvons voir que la majorité des patients atteints d'un cancer du poumon ont un passé tabagique. Cependant, tous les fumeurs ne développent pas un cancer du poumon et, inversement, une personne n'ayant jamais fumé peut être atteinte d'un cancer du poumon. Ainsi, il existe également une prédisposition génétique à développer un cancer bronchique. (12)

Cependant, le cancer du poumon peut se développer de nombreuses années après l'arrêt de l'exposition, au tabac ou à l'amiante par exemple, parfois jusqu'à 20 ans après. En effet, une personne qui a arrêté de fumer à l'âge de 50 ans, présente encore un risque de 6% de développer un cancer du poumon avant 75 ans, contre 16% pour une personne qui continue de fumer. (58,59)

I.6. L'épidémiologie

Le cancer du poumon figure parmi les 4 principaux cancers en France, à côté du cancer du sein, de celui de la prostate et du cancer colorectal. (59)

Il s'agit du 2^{ème} cancer le plus diagnostiqué chez l'homme après le cancer de la prostate, et du 3^{ème} cancer chez la femme, après le cancer du sein et le cancer colorectal. Cependant, il reste

la première cause de mortalité par cancer chez l'homme, devant le cancer du côlon et le cancer de la prostate, et il se situe en deuxième chez la femme, après le cancer du sein. (59,66,67)

En 2020, plus de deux millions de nouveaux cas de cancers bronchiques ont été recensés dans le monde ainsi que plus de 1,7 millions de décès. (68)

L'incidence du cancer bronchique a fortement augmenté en France et elle continue d'augmenter chaque année : de 2000 à 2010, elle est passée de 28 000 à 39 500 nouveaux cas par an ; en 2018, 46 363 nouveaux cas ont été recensés (31 231 hommes et 15 132 femmes), avec 33 117 décès par cancer du poumon ; en 2023, le nombre de nouveaux cas est passé à 52 777 dont 33 438 chez l'homme et 19 339 chez la femme. (32,68)

Cependant, malgré une augmentation permanente de l'incidence du cancer du poumon, en France, celle-ci reste assez stable chez l'homme mais en grande progression chez la femme depuis les années 1990 (figure 7), avec une augmentation de 5% par an entre 2010 et 2018, tout en restant nettement inférieure à celle des hommes. (4,32)

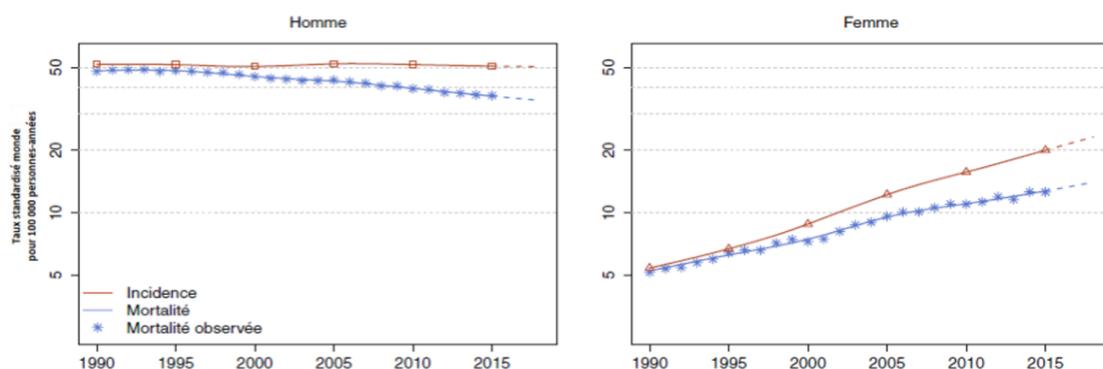


Figure 7 : Incidence et mortalité par cancer du poumon en France entre 1990 et 2018 (32)

De plus, le taux de mortalité a, lui aussi, fortement augmenté chez l'homme jusque dans les années 1990 pour enfin diminuer à partir de 1995. A l'inverse, chez la femme, la mortalité a nettement augmenté à la fin des années 1960, avec le développement du tabagisme féminin, et continue de progresser rapidement depuis les années 1990. (59,69)

Dès la fin de la seconde guerre mondiale, il y a eu une augmentation importante et rapide du taux de cancer bronchique, avec un taux de mortalité qui a été multiplié par 6 chez les hommes et par 3 chez les femmes. Cette augmentation a pu être causée par la présence de facteurs de risques tels que la pollution atmosphérique avec les gaz d'échappement, les fumées de voiture, les installations industrielles et le tabagisme mais également par l'amélioration du diagnostic. (70)

Par ailleurs, il existe, en France, des disparités entre les régions sur le taux de mortalité chez les hommes. A l'ouest, les taux de décès restent assez faibles contrairement au nord-est (zones industrielles et urbaines) où les taux sont élevés. Chez la femme, le tabagisme est plus important dans les grandes villes. (59,71)

Cela permet de montrer l'importance de l'industrialisation et de l'urbanisation dans la survenue du cancer du poumon, pour lequel, les expositions professionnelle et environnementale sont des facteurs de risque majeurs.

Le cancer du poumon est généralement diagnostiqué à un âge moyen de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Cependant, nous observons, aujourd'hui, une apparition de cancer du poumon plus précoce, dès l'âge de 40 ans. En effet, des études ont montré que la durée du tabagisme est plus à risque que la quantité de cigarettes fumées ainsi, les fumeurs étant de plus en plus jeunes, le cancer du poumon apparaît de plus en plus tôt. (4)

Le cancer du poumon est un cancer de mauvais pronostic. En effet, la survie à 5 ans, qui correspond au pourcentage de patients qui vivent au moins 5 ans après le diagnostic de leur cancer, est d'environ 20%, tous stades confondus. Cependant, avec l'avancée des traitements et du diagnostic, cette survie à 5 ans s'est nettement améliorée, elle est passée de 12,5% en 1974 à 15,7% entre 1995 et 2001. En 2021, cette survie nette à 5 ans était de 24% chez les femmes et 18% chez les hommes qui ont été diagnostiqués dans les années 2010 et 2015. (32,69,72,73)

La survie après un cancer du poumon dépend de l'âge du patient, de la présence éventuelle de comorbidités et du stade du cancer au moment du diagnostic.

Un diagnostic précoce permet de détecter le cancer avant que celui-ci ne se propage et ainsi d'avoir une prise en charge plus ciblée avec une chirurgie curative. Un cancer localisé bénéficie d'une survie à 5 ans d'environ 50% contre 3% pour un cancer métastatique. (74)

L'âge des patients est aussi un facteur pronostique, les personnes de 80 ans ou plus ont des survies à 5 ans plus faibles d'environ 14% contre 20% chez les personnes de 50 à 70 ans. Effectivement, les patients de plus de 80 ans ont souvent plusieurs comorbidités et les traitements par chimiothérapie ne sont pas forcément mis en place. (72)

Une étude a été réalisée et publiée en septembre 2020 par l'Institut National du Cancer et par Santé publique France afin de montrer « la survie des personnes atteintes de cancer du poumon en France métropolitaine entre 1989 et 2018 » (figure 8). Cette étude a permis de constater, comme le montre le graphique suivant, que la survie nette à 1, 5 et 10 ans s'est améliorée au cours des années même si celle-ci reste peu élevée. En effet, la survie à 1 an a augmenté de 12% de 1990 à 2015. (72)

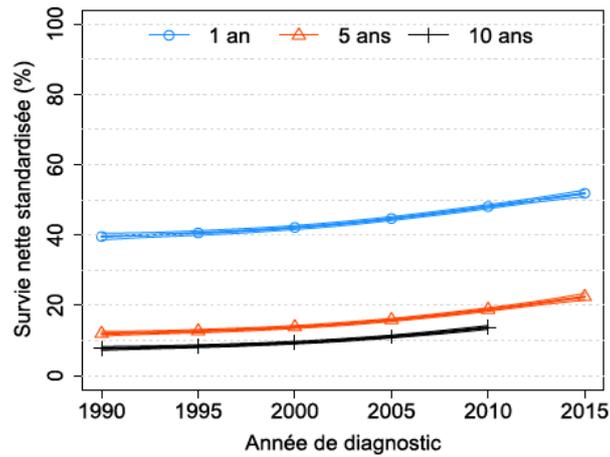


Figure 8 : Survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année du diagnostic (72)

Ainsi, malgré un diagnostic assez tardif du cancer du poumon, nous pouvons voir une réelle avancée dans la prise en charge de celui-ci, qui explique une amélioration de la survie. (59) Cependant, le cancer du poumon reste le cancer qui cause le plus grand nombre de décès, parmi tous les cancers en France.

La partie suivante est donc consacrée aux différents traitements qui existent pour lutter contre le CBNPC.

II. Les traitements du cancer bronchique non à petites cellules

Le traitement du cancer du poumon commence, tout d'abord, par l'accompagnement du patient au sevrage tabagique. Cela permet d'améliorer la tolérance aux traitements et le pronostic du cancer. En effet, le tabac majore le risque de complications des traitements et le risque de récurrence. (75)

Le traitement sera ensuite déterminé et adapté en fonction du type et du stade du cancer mais également de l'état général du patient. Aujourd'hui, les différents marqueurs des cellules cancéreuses, identifiés lors de la biopsie, permettent d'ajuster au mieux le traitement du patient.

Le choix du traitement se fait lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant trois médecins de spécialités différentes (pneumologue, oncologue, chirurgien, radiologue etc). En tenant compte de la situation du patient, de ses comorbidités, des éventuelles contre-indications, des antécédents médicaux et enfin, en suivant les recommandations en fonction du type (à petites cellules ou non à petites cellules) et du stade du cancer, les médecins déterminent ensemble les traitements à réaliser.

Le médecin responsable explique ensuite au patient, lors d'une consultation d'annonce, le traitement envisagé pour lui et les différents effets indésirables qu'il pourra ressentir. Cette consultation permet d'accompagner le patient au mieux et de l'aider à comprendre son cancer.

Un document sera alors remis au patient, le Programme Personnalisé de Soins (PPS), qui comporte les dates des traitements, leur durée mais également les coordonnées du personnel soignant qui l'accompagne, voir annexe 1. (76,77)

Il existe différentes thérapeutiques pour prendre en charge le cancer du poumon, la chirurgie, la radiothérapie, et pour les traitements médicamenteux, il y aura la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie qui peuvent éventuellement être associées. (3)

Jusqu'à présent, seulement les six principales anomalies génétiques de la tumeur étaient recherchées, mais aujourd'hui l'Institut National du Cancer (INCa) en France, a mis en place une méthode qui permet de réaliser un séquençage génétique complet de la tumeur. En effet, chaque tumeur possède sa propre signature moléculaire, ainsi le traitement sera plus spécifique et adapté à chaque tumeur et donc à chaque patient.

Les objectifs de ces traitements seront différents selon les cas. Ils pourront permettre de détruire la tumeur ou de réduire le risque de récurrence, dans certains cas. Dans d'autres, ils ne pourront que ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, et limiter les complications et les effets indésirables, afin d'assurer au patient une meilleure qualité de vie avec le cancer. (76)

II.1. La chirurgie

II.1.1. Les indications

La chirurgie permet, généralement, d'enlever la tumeur dans son intégralité. Cette thérapeutique curative est réservée à certaines tumeurs, de petite taille, qui ne présentent pas de métastase et chez des patients avec un bon état général.

Elle est le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules, localisés, à des stades précoces, I et II, lorsque l'état général du patient permet de supporter cette opération, et que la tumeur est résécable.

La chirurgie peut également être utilisée pour le stade IIIA, localement avancé, dès lors que la tumeur peut être enlevée complètement, en association à une chimiothérapie conventionnelle. Par contre, elle n'est plus pratiquée pour les tumeurs à partir du stade IIIB du cancer bronchique non à petites cellules. (78,79)

Un patient présentant des comorbidités ou avec une mauvaise fonction respiratoire ne peut être opéré. Ainsi, avant toute chirurgie thoracique, un bilan de l'état général du patient et de ses fonctions cardiorespiratoires doit être effectué.

Un ensemble d'examens est réalisé afin d'évaluer les capacités respiratoires du patient, ce sont les EFR, explorations fonctionnelles respiratoires, qui comportent principalement : (80–82)

- La spirométrie : qui détermine différentes constantes permettant de diagnostiquer une éventuelle obstruction des bronches :
 - o Le VEMS = Volume Expiré Maximal Seconde : correspond au volume maximal que le patient peut expirer en une seconde
 - o La CV = Capacité vitale : représente le volume d'air maximal que les poumons peuvent mobiliser lors d'une inspiration ou d'une expiration forcée maximale

- La gazométrie artérielle : qui consiste à mesurer les gaz du sang artériel (pO₂ pour la pression en oxygène et pCO₂ pour la pression en dioxyde de carbone)

Les résultats obtenus lors de ces examens permettent de déterminer le type de chirurgie à réaliser, car toute ablation modifie les capacités respiratoires du patient.

De plus, une chirurgie est souvent programmée (plusieurs semaines après l'annonce) pour permettre, en amont, de préparer et réhabiliter la fonction respiratoire du patient, qui est souvent fumeur et avec une fonction respiratoire altérée.

Cependant, la chirurgie est assez peu réalisée, seulement dans 20 à 25% des cas, car le cancer du poumon est généralement diagnostiqué tardivement et à un stade déjà trop avancé pour envisager toute chirurgie. Enfin, le risque de mortalité péri-opératoire est d'environ 5%. (83)

II.1.2. Les méthodes de traitement chirurgical

Il existe principalement trois types de chirurgie (75,77,84,85) (figure 9) :

- **La pneumonectomie** : technique peu fréquente, qui consiste à retirer la totalité du poumon
- **La lobectomie** : intervention la plus souvent réalisée car elle entraîne peu de complications. Elle consiste à enlever le lobe du poumon présentant la tumeur. Il est également possible d'enlever plusieurs lobes, on parle alors de bi-lobectomie lorsque deux lobes sont retirés.
- **La segmentectomie** : qui consiste à enlever un ou plusieurs segments d'un lobe d'un poumon. Cette technique est souvent réalisée pour les tumeurs de petite taille (inférieure ou égale à 2 cm), sans atteinte ganglionnaire.

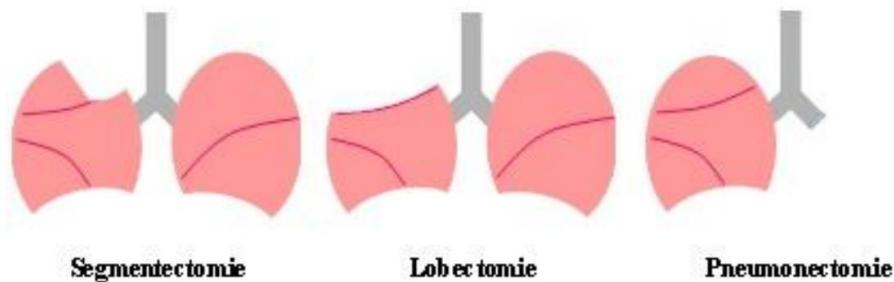


Figure 9 : Les différents types de chirurgie (86)

Ces interventions sont généralement associées à un curage ganglionnaire. Il consiste à réaliser l'ablation des ganglions lymphatiques situés à proximité de la tumeur et qui drainent cette dernière. Cela permet de limiter le risque de récurrence.

Le type d'intervention et l'étendue de l'exérèse sont déterminés en fonction de la taille de la tumeur, de sa localisation et de sa propagation aux ganglions lymphatiques et aux structures voisines, mais également, de l'âge du patient, de son état général, de sa capacité respiratoire et de ses comorbidités.

L'opération se déroule sous anesthésie générale pour une durée d'environ deux heures.

Deux techniques peuvent être envisagées pour accéder à la tumeur lors de l'opération d'un cancer du poumon (87) :

- **La thoracotomie** (figure 10) : consiste à ouvrir la cage thoracique sur 10 à 15 centimètres. L'incision peut être faite dans le dos au-dessous de l'omoplate et entre deux côtes (thoracotomie postérolatérale), au niveau de l'aisselle (thoracotomie axillaire) ou encore au niveau du sternum (sternotomie). (88)

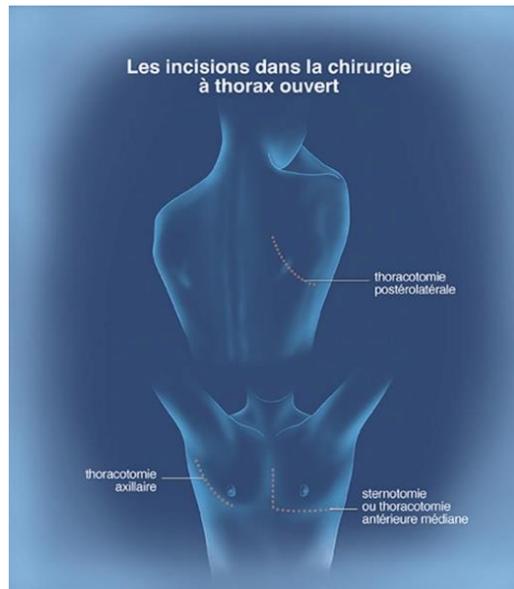


Figure 10 : La thoracotomie (87)

- **La chirurgie thoracique vidéo-assistée (CTVA)** (figure 11) : technique de plus en plus réalisée pour les stades localisés et les tumeurs de petite taille (moins de 5 centimètres) ne présentant pas d'extension aux ganglions lymphatiques. Cette chirurgie, moins invasive, permet d'insérer une caméra dans une incision plus courte (5 centimètres). Ainsi, la durée d'hospitalisation est réduite et la cicatrice beaucoup plus petite car le thorax reste fermé. Cependant, la durée d'intervention est plus longue. (71,80)



Figure 11 : La chirurgie thoracique vidéo-assistée (87)

- **La chirurgie thoracoscopique assistée par robot (RATS)** : nouvelle technique qui se rapproche de la chirurgie thoracique vidéo-assistée mais qui est réalisée de manière robotique. (89)

Une aide au sevrage tabagique est réalisée quelques semaines avant l'intervention, afin d'éviter tout risque de complications au moment de l'acte, mais également, après l'opération (complications pulmonaires, infection du site opératoire, problèmes de cicatrisation).

II.1.3. Les effets indésirables

Il existe deux types d'effets indésirables avec la chirurgie (85,90–92) :

- Les **effets indésirables immédiats**, qui se produisent pendant ou quelques semaines après l'intervention, et qui sont souvent temporaires :
 - Fatigue
 - Cicatrice douloureuse, infectée
 - Dyspnée, toux, encombrement bronchique
 - Dysphonie : modification de la voix qui peut devenir plus grave
 - Dysphagie avec des risques de fausse route
 - Surinfections bronchiques fréquentes, voire une pneumonie

- Les **effets indésirables tardifs**, qui peuvent apparaître plusieurs mois après l'intervention, sont souvent durables mais moins fréquents :
 - Douleurs au niveau de la cicatrice, associées à une perte de sensibilité
 - Douleurs au niveau du thorax
 - Infection de la zone pulmonaire
 - Insuffisance respiratoire
 - Troubles du rythme cardiaque tels qu'une fibrillation auriculaire
 - Pneumothorax
 - Fistule bronchique : ouverture anormale entre la cavité pleurale et une bronche

II.1.4. Le suivi post-chirurgical

Une fois la chirurgie réalisée, la tumeur est analysée lors d'un examen anatomopathologique par un médecin spécialiste. Cela permet de savoir si la tumeur contenait des cellules cancéreuses et si celles-ci se sont propagées dans le corps. A la suite de cet examen, le médecin détermine si un traitement complémentaire doit être réalisé ou non après cette chirurgie.

A la suite d'une chirurgie, l'organisme compense de façon naturelle l'espace laissé vide, afin de restaurer l'équilibre dans le thorax.

Cependant, cette intervention diminue les capacités respiratoires du patient et nécessite, par la suite, une longue rééducation de plusieurs mois par de la kinésithérapie respiratoire, commencée dès le réveil de l'intervention. Ces séances sont particulièrement importantes durant le premier mois qui suit l'opération. (75,93)

La survie 5 ans après la chirurgie peut aller jusqu'à 70% mais cela dépend de la localisation de la tumeur et de son extension locorégionale. (75)

Néanmoins, parmi les patients opérés, environ 50% d'entre eux ont une récurrence du cancer et nécessitent, à nouveau, d'autres traitements.

II.2. La radiothérapie

Cette thérapeutique curative consiste à détruire les cellules cancéreuses par l'action des rayonnements ionisants et empêche ainsi, la multiplication de ces cellules, tout en préservant les tissus sains situés à proximité. (85)

II.2.1. Les indications

La radiothérapie est utilisée seule, dans les stades I et II localisés des CBNPC, lorsque l'état général du patient ne permet pas de réaliser une chirurgie, on parle de radiothérapie exclusive. (94)

Cette technique est également indiquée pour les cancers de stade III, localement avancés, et elle cible les ganglions lymphatiques qui sont atteints par la tumeur. Elle vient en complément d'une chirurgie, lorsque le patient est opérable, ou d'une chimiothérapie, dans le cas d'une exérèse incomplète de la tumeur, afin de détruire l'ensemble des cellules cancéreuses restantes, ou pour éviter toute récurrence ; il s'agit de radiothérapie adjuvante. (95)

La radiothérapie est débutée six à huit semaines après la chirurgie (dès la cicatrisation de la plaie opératoire) et un mois après une chimiothérapie.

Elle peut, parfois, être proposée de manière concomitante à une chimiothérapie, on parle alors de radiochimiothérapie concomitante, dans le traitement des tumeurs localement avancées. La radiothérapie peut aussi être administrée avant une chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur lorsque celle-ci est trop importante, on parle de radiothérapie néoadjuvante. (96)

Cependant, la radiothérapie n'est pas pratiquée sur des cancers métastatiques de stade IV. (94)

II.2.2. Les méthodes de traitement

Le radiothérapeute réalise un repérage en 3 dimensions, à l'aide d'imagerie, pour déterminer le champ d'irradiation nécessaire. Il réalise des calculs pour déterminer la dose de rayonnement qui sera reçue par la tumeur, la dosimétrie, afin de la détruire, elle, et les éventuelles métastases. Le radiologue envoie alors des rayons dirigés précisément sur la zone à traiter. Ces rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur, éventuellement les ganglions lymphatiques situés à proximité, ainsi que les métastases s'il y en a. (75,85)

Le but est d'envoyer une dose homogène de rayons uniquement sur la zone ciblée. Ainsi, plus la dose est maximale sur la tumeur, plus l'efficacité du traitement est importante.

Cela permet également d'avoir une dose minimale de rayons qui atteint les organes sains situés à proximité, et donc d'avoir une meilleure tolérance au traitement avec moins d'effets secondaires ressentis.

Le radiothérapeute détermine, avant toute séance, le volume à irradier, la dose envoyée pour détruire la tumeur tout en faisant attention aux organes sains, les modalités (le positionnement du patient) ainsi que la durée et le fractionnement des séances (généralement 1 séance par jour et 4 à 5 séances par semaine). Une séance d'irradiation dure environ 15 minutes et l'irradiation est invisible et indolore.

Il existe deux types de radiothérapie (85,97) :

- **La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D)** : technique la plus souvent utilisée, qui consiste à déterminer, à l'aide d'images en 3D, la forme des faisceaux d'irradiation et les doses nécessaires pour s'adapter au volume de la tumeur et à la zone à traiter, tout en respectant les organes voisins.
 - Le volume de la zone à traiter est défini et détermine ainsi le volume sur lequel les radiations sont dirigées ; en effet, ces deux volumes doivent se conformer le plus précisément possible. Cette technique a pour but de délivrer des doses de rayonnement suffisamment importantes pour être efficaces tout en limitant l'exposition des tissus sains.
 - Les images en 3D de la zone à traiter et des organes de proximité à protéger, sont obtenues par un scanner ou une IRM, et un marquage est réalisé sur la peau du patient à l'aide d'un colorant afin que le patient reprenne la même position à chaque séance.
 - Une séance de radiothérapie conformationnelle dure environ 15 minutes.
- **La radiothérapie stéréotaxique** : technique de haute précision utilisée en particulier pour traiter les tumeurs du poumon de petite taille (< 5 cm) et profondes, ce qui correspond aux lésions T1 et T2 inopérables du CBNPC, ainsi que les métastases situées dans le cerveau. (85)
 - Cette méthode permet, grâce à des microfaisceaux convergents, d'encercler la tumeur et ainsi d'irradier à haute dose des petits volumes. Elle nécessite, en amont, un repérage par imagerie en 3D.
 - La radiothérapie stéréotaxique peut être hypo fractionnée, c'est-à-dire qu'elle peut être divisée en plusieurs séances (quatre à huit séances généralement) tout en augmentant la dose à chaque séance. Généralement, cette radiothérapie nécessite peu de séances et, notamment, pour les métastases du cerveau, une seule peut suffire.

- Le repérage pour cette technique de radiothérapie nécessite l'utilisation d'un cadre de stéréotaxie (figure 12). Ce cadre métallique est adapté au patient et sert de repère pour déterminer avec précision la position et le volume de la tumeur ; ainsi, le patient reprend la même position à chaque séance. Ce cadre de stéréotaxie est notamment utilisé pour les métastases au niveau du cerveau. Pour les tumeurs au niveau du poumon, il est plutôt utilisé un matelas (figure 13), qui est un système de contention adapté au patient. Une fois le patient allongé sur ce matelas, ce dernier se vide d'air et se conforme à la morphologie du patient.
- Une séance de radiothérapie stéréotaxique dure en moyenne entre 30 et 60 minutes.



Figure 12 : Cadre de stéréotaxie (98)



Figure 13 : Matelas pour radiothérapie (99)

Ces deux types de radiothérapie peuvent être utilisés en tenant compte des mouvements de respiration du patient pendant l'irradiation selon trois possibilités. La première possibilité consiste à ce que le patient bloque sa respiration pendant quelques secondes (20 secondes) et les rayons sont envoyés à ce moment-là. Il est également possible que le patient respire normalement et que la tumeur soit irradiée uniquement lorsque celle-ci se trouve devant les faisceaux d'irradiation. Cette technique est appelée « gating » (porte en anglais) car l'irradiation suit la respiration. Enfin, la dernière possibilité consiste à utiliser une méthode appelée « tracking » qui est utilisée pour que les faisceaux d'irradiation suivent eux-mêmes la tumeur. (100)

Le radiothérapeute détermine ainsi les types de rayons à utiliser, la dimension des faisceaux ainsi que leur orientation pour irradier la tumeur.

De plus, l'oncologue doit définir, comme vu précédemment, la dose totale de rayons à appliquer sur la tumeur, la dosimétrie, ainsi que ses modalités de délivrance (nombre et fréquence des séances, dose par séance...). La dose totale de rayons, envoyés sur le thorax, varie selon le type de cancer du poumon.

Pour les CBNPC, la dose totale est généralement de 66 Gray (Gy) en 33 fractions, qui sont réparties en quatre à cinq séances par semaine sur cinq à sept semaines.

Lorsque la radiothérapie est indiquée seule, la dose usuelle est de 66 à 70 Gray, délivrée en 30 fractions. (101)

Elle peut également être réalisée de manière hyperfractionnée, en plusieurs séances dans la même journée, afin de diminuer la dose d'irradiation par séance, et ainsi de limiter les effets secondaires sur les tissus sains situés à proximité.

Dans le cas d'une radiothérapie concomitante à une chimiothérapie, les doses délivrées sont de 2 Gy par séance, à raison d'une séance par jour, cinq jours par semaine sur une durée de 5 à 8 semaines. (102)

La dose de rayons envoyés en radiothérapie est exprimée en gray (Gy), rappelant le nom d'un physicien anglais, Louis Harold Gray. « Une dose de 1 Gy correspond à une unité d'énergie (joule) absorbée dans 1 kilogramme d'une substance. » (103)

II.2.3. Les effets indésirables

Les effets indésirables provoqués par la radiothérapie diffèrent selon la zone à traiter, la technique utilisée, la dose de rayons délivrée mais également de l'état général du patient et de sa sensibilité. En effet, la radiothérapie permet d'irradier la tumeur et la zone dans laquelle elle se trouve, mais elle irradie aussi les quelques cellules saines qui se trouvent à proximité.

Deux types d'effets indésirables sont retrouvés (85,96,104,105) :

- Les **effets indésirables immédiats**, qui se manifestent immédiatement après l'irradiation ou quelques semaines après :
 - **Nausées et vomissements**
 - **Fatigue** : après 1 ou 2 semaines de radiothérapie
 - **Œsophagite** : se traduit par une **dysphagie** : souvent après une radiothérapie du thorax, l'œsophage peut être irrité et entraîner une gêne pour avaler les aliments. A terme, cela peut conduire à une perte de poids du patient.
 - **Alopécie** : cette perte de cheveux et de poils se produit très fréquemment au niveau de la zone irradiée mais elle est généralement réversible lorsque la dose est inférieure à 45 Gy et après 3 mois environ.
 - **Erythème cutané avec sensation de brûlure, radiodermite** : fréquent avec la radiothérapie conformationnelle, après la quatrième ou cinquième semaine de traitement et qui disparaît progressivement.
 - **Inflammation au niveau de la zone irradiée** : œdème, rougeur, diminution des sécrétions sébacées, desquamation de la peau avec une sécheresse importante.
 - **Pneumopathie** : se manifeste par une dyspnée, une douleur thoracique, une toux et une fièvre résistante aux antibiotiques.

- Les **effets indésirables tardifs**, qui se manifestent plusieurs mois après la fin du traitement :
 - Une douleur au niveau de la zone irradiée
 - Une gêne à la déglutition
 - Perte de souplesse de la peau

- Une pneumopathie
- Une insuffisance respiratoire
- Une fibrose pulmonaire (très rare)
- Une cardiopathie, une insuffisance cardiaque ou une péricardite
- Des troubles cognitifs après l'irradiation du cerveau

II.2.4. Le suivi après la radiothérapie

La radiothérapie externe ne rend pas la personne radioactive, ainsi il n'y a aucune précaution à prendre avec l'entourage.

De plus, ce traitement ne nécessite pas d'hospitalisation et les séances sont réalisées en ambulatoire seulement.

Pour les personnes disposant d'un défibrillateur cardiaque implantable, il est nécessaire de contrôler chez le cardiologue son fonctionnement après chaque séance d'irradiation. Pour celles ayant un pacemaker, le contrôle se fait avant la première séance. (101)

Un suivi avec l'oncologue radiothérapeute est nécessaire une fois par an, afin de surveiller toute survenue d'effet indésirable. (102)

Nous allons à présent parler des traitements médicamenteux disponibles en oncologie. Ils sont classés en trois types, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Ces thérapeutiques qui passent par voie systémique permettent d'atteindre toutes les cellules cancéreuses, isolées ou non, et quelle que soit leur localisation. (85)

Les médicaments utilisés, ainsi que les modalités d'administration de ces traitements (les doses administrées, la durée du traitement, le rythme des cures), sont adaptés à chaque patient en fonction de la tumeur et de la tolérance de ce dernier au traitement.

II.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux chimique, toxique pour la cellule, qui est administré pour agir sur les mécanismes de division cellulaire. (106)

II.3.1. Les indications

La chimiothérapie est souvent préconisée pour les cancers bronchiques non à petites cellules déjà étendus, à un stade avancé, et fréquemment associés à des métastases.

Elle peut être utilisée seule ou en complément d'une autre thérapeutique telle que les thérapies ciblées ou l'immunothérapie.

En effet, elle est utilisée en complément d'une chirurgie dans les cancers de stade II et IIIA contrairement au stade I pour lequel la chimiothérapie n'est pas recommandée. (75)

Cette thérapeutique est mise en place pour différentes caractéristiques, pour les tumeurs de taille supérieure à quatre centimètres, lorsque plusieurs nodules sont présents, lorsque les ganglions sont atteints, voire en cas de métastases.

II.3.2. Les méthodes de traitement

Généralement, plusieurs molécules sont associées ensemble pour éviter le risque de résistance, on parle ainsi de polychimiothérapie ou chimiothérapie combinée.

Cette association de médicaments anticancéreux est administrée, soit par voie orale (rarement) soit par perfusion intraveineuse, sous forme de cures successives (4 à 6 cycles généralement), réalisées à intervalles réguliers, pendant une durée déterminée (six mois en moyenne), afin de laisser des périodes de repos au corps. (107,108)

Il existe ainsi différents types de chimiothérapie (109,110) :

- **La chimiothérapie néoadjuvante** : qui est administrée avant de réaliser une chirurgie ou une radiothérapie, afin de réduire la taille de la tumeur lorsque celle-ci est trop étendue, et de diminuer la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme. Elle est utilisée pour les formes localisées ou localement avancées, à savoir les stades I, II et IIIA.
- **La chimiothérapie adjuvante** : qui vient compléter le traitement et qui est utilisée après la chirurgie (4 à 8 semaines après l'opération) ou la radiothérapie, pour détruire les cellules cancéreuses qui ont échappé et résisté aux autres traitements, afin de diminuer le risque de rechute et augmenter la survie à 5 ans. Cette chimiothérapie est majoritairement indiquée pour les stades localement avancés II et IIIA, et lorsque les ganglions sont touchés.
- **La chimiothérapie palliative** : qui permet de stabiliser et de ralentir l'évolution du cancer
- **La radiochimiothérapie adjuvante** : qui propose la mise en place d'une radiothérapie associée à une chimiothérapie pour les traitements de stade IIIA.

II.3.3. Les différents médicaments de chimiothérapie

La chimiothérapie est composée de différentes classes de médicaments en fonction de leur mode d'action et de leur cible (l'ADN ou les microtubules, qui constituent le squelette de la cellule) (106,111) :

- **Les antimétabolites** qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques et pyrimidiques ou inhiber la synthèse de ces bases afin de rendre l'ADN non fonctionnel (112) :
 - o **Les antifoliques** : le pémétréxed ALIMTA® agit en bloquant l'enzyme dihydrofolate-réductase qui est elle-même responsable de la synthèse des

bases puriques (adénine et guanine) et des bases pyrimidiques (cytosine, thymine et uracile) contenues dans les brins d'ADN et d'ARN. Ainsi, ce médicament bloque la synthèse d'ADN. (113)

- **Les antipyrimidiques** : tels que la capécitabine XELODA® ou la gemcitabine GEMZAR®, se substituent aux bases pyrimidiques Thymine, Cytosine ou Uracile et bloquent ainsi la réplication ou la synthèse de l'ADN. (114)
- **Les antipuriques** : la fludarabine FLUDARA® ou la 6-mercaptopurine XALUPRINE® qui agissent sur les bases puriques Adénine et Guanine.

- **Les cytotoxiques qui ciblent l'ADN** (115,116) :

- **Les agents alkylants de l'ADN** tels que le cyclophosphamide ENDOXAN® ou les sels de platine (cisplatine ou carboplatine) : ils vont se lier aux bases puriques (adénine et guanine) de l'ADN et former des ponts entre les 2 brins d'ADN ou directement dans un même brin. Ainsi, cela va interrompre la réplication et la transcription de l'ADN de la cellule cancéreuse, empêcher son développement et entraîner son apoptose. (117,118)
- **Les agents intercalants**, de la famille des anthracyclines, comme l'épirubicine FARMORUBICINE®, vont bloquer la transcription de l'ADN en s'intercalant entre les 2 brins. (119)
- **Les agents scindants** qui vont provoquer des cassures dans un brin de l'ADN, tel que la bléomycine. (120)
- **Les inhibiteurs des topoisomérases I**, avec le topotécan HYCAMTIN® et l'irinotécan CAMPTO®, et des **topoisomérases II** avec l'étoposide CELLTOP®. Ces enzymes I et II permettent de contrôler la structure et réparer les coupures de l'ADN. Ainsi, ces inhibiteurs empêchent la réparation des coupures sur les deux brins d'ADN, qui se retrouvent coupés et deviennent non fonctionnels ; cela provoque ainsi l'apoptose de la cellule cancéreuse. (121–125)

- **Les agents du fuseau, antimitotiques** : vont empêcher la polymérisation de la tubuline en microtubules (poisons du fuseau) ou inversement, la dépolymérisation des microtubules (stabilisants du fuseau), entraînant un blocage de la division cellulaire pendant la métaphase ou l'anaphase. (126)

- **Les inhibiteurs de la polymérisation**, avec la vinorelbine NAVELBINE®, vont bloquer l'entrée en mitose de la cellule, en empêchant la métaphase de se réaliser, et entraîner son apoptose. (127)
- **Les inhibiteurs de la dépolymérisation** qui vont stabiliser le fuseau mitotique, avec le docétaxel TAXOTERE® ou le paclitaxel TAXOL®. Ces deux molécules vont empêcher la dépolymérisation des microtubules. Ainsi, les chromosomes ne pourront plus se séparer et la mitose de la cellule cancéreuse sera bloquée en anaphase, provoquant l'apoptose. (128,129)

Le protocole de chimiothérapie pour le traitement du cancer du poumon est toujours basé sur l'utilisation d'un sel de platine, le cisplatine ou le carboplatine (s'il existe une contre-indication au cisplatine telle qu'une insuffisance rénale), associé à un autre médicament, en fonction du type de cancer bronchique.

II.3.4. Les protocoles utilisés

Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, une bithérapie est généralement utilisée : le sel de platine est associé à un médicament de chimiothérapie conventionnelle (106,128) :

- Pour les **carcinomes épidermoïdes** :

Vinorelbine NAVELBINE® 30 mg/m ² /j à J1, J8, J15 + Cisplatine 100 mg/m ² /j à J1	Gemcitabine GEMZAR® 100 mg/m ² /j à J1, J8, J15 + Cisplatine 100 mg/m ² /j à J1	Docétaxel TAXOTERE® 75 mg/m ² + Cisplatine 75 mg/m ²	Paclitaxel TAXOL® 200 mg/m ² + Carboplatine
Cycle réalisé tous les 21 jours	Cycle réalisé tous les 21 jours	Cycle réalisé tous les 21 jours	Cycle réalisé tous les 21 jours
Injection sous perfusion IV de 2 heures	Injection par perfusion IV de 1h30	Injection par perfusion IV de 2h	Injection sous perfusion IV de 4h

- Pour les **cancers non épidermoïdes** (adénocarcinomes, carcinomes à grandes cellules) : le pémétréxed ALIMTA® est utilisé à 500 mg/m², associé à du cisplatine 75 mg/m²/j. Ce cycle est réalisé tous les 21 jours.

En cas de rechute, un traitement de chimiothérapie de seconde ligne est envisagé chez les patients qui ont un bon état général, afin d'améliorer la survie, de contrôler les symptômes et la qualité de vie du patient.

- Si la rechute survient plus de 3 mois après la chimiothérapie de première ligne, le même traitement peut être repris car le patient est sensible à ces traitements.
- Si au contraire, la rechute est précoce et survient moins de 3 mois après le premier traitement, un traitement de seconde ligne est mis en place. Il est alors recommandé d'utiliser une monothérapie avec le docétaxel TAXOTERE® (administré tous les 21 jours), ou la gemcitabine GEMZAR® pour les carcinomes épidermoïdes. A l'inverse, pour les cancers non épidermoïdes, le pémétréxed ALIMTA® est conseillé.

Le traitement de seconde ligne peut être réalisé avec d'autres thérapeutiques que la chimiothérapie, comme par exemple, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie.

II.3.5. Les effets indésirables

La chimiothérapie est bien sûr toxique pour les cellules cancéreuses mais également pour les cellules saines. Ainsi, ce manque de sélectivité entraîne de nombreux effets indésirables chez le patient, qui sont regroupés selon leur apparition dans le temps (85,131–133) :

- Toxicité immédiate :

- **Nausées, vomissements** : qui débutent généralement le soir ou le lendemain de la perfusion et s'arrêtent 72h après. Les molécules de chimiothérapie sont parfois hautement émétisantes donc le patient doit prendre un traitement antiémétique dès le début.
- **Perte d'appétit** qui peut générer un amaigrissement, voire, à terme, une dénutrition
- **Diarrhées, constipation**
- **Réactions allergiques** avec un gonflement du visage, des difficultés à respirer, des démangeaisons, des boutons, qui peuvent survenir lors de la perfusion notamment avec le paclitaxel, le pémétréxed et le docétaxel. Un corticoïde peut alors être administré avant le traitement pour prévenir ces réactions.
- **Néphrotoxicité** : insuffisance rénale très importante avec le cisplatine qui nécessite une hyperhydratation. Celle-ci consiste à administrer, par perfusion, du liquide physiologique et à faire boire beaucoup d'eau au patient avant, pendant et après la chimiothérapie, afin de diluer le traitement et diminuer sa toxicité rénale. La fonction rénale du patient est contrôlée par un bilan sanguin avant chaque cure de chimiothérapie (clairance > 60 mL/min).

- Toxicité précoce :

- **Mucites** : inflammations de la muqueuse du tube digestif, et stomatites avec des plaies dans la bouche, des aphtes, des rougeurs
- **Alopécie** : débute deux à trois semaines après la première perfusion. Elle est progressive et est, parfois, précédée de douleurs au niveau du cuir chevelu. Cependant elle reste généralement temporaire, les cheveux repoussent environ six à huit semaines après la fin du traitement
- **Fragilisation des ongles** : qui peuvent devenir cassants, striés et finir par tomber en particulier avec le docétaxel
- **Asthénie**
- **Troubles cutanés** : rougeurs, démangeaisons, sécheresse de la peau, plaques d'eczéma, décoloration, crevasses...
- **Syndrome main-pied** : qui apparaît majoritairement avec le docétaxel et la capécitabine et qui se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une

sécheresse ou des cloques au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds

- **Anomalies au niveau du bilan sanguin et de la Numération de la Formule Sanguine**, NFS, majoritairement observées avec l'association du cisplatine et de la gemcitabine :

- Diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, qui entraîne une **anémie**, caractérisée par une fatigue et une pâleur importante.
- Diminution des globules blancs (**leucopénie**) et en particulier des polynucléaires neutrophiles (**neutropénie**) ou des lymphocytes (**lymphopénie**). La diminution de cette lignée augmente le risque d'infections chez le patient ; ainsi, il est nécessaire de contrôler toute apparition de fièvre durant toute la durée du traitement.
- Diminution des plaquettes, ou **thrombopénie**, qui entraîne une diminution de la coagulation du sang et ainsi, des saignements et des ecchymoses.

Lorsque ces trois types de cellules diminuent, le patient se trouve en **aplasie médullaire**.

Ainsi, il est nécessaire, avant toute cure de chimiothérapie, de réaliser une prise de sang pour contrôler la quantité de ces cellules, et en-dessous d'un certain seuil, la séance de chimiothérapie doit être reportée et les doses administrées sont réajustées.

L'oncologue peut prescrire au patient des facteurs de croissance tels que l'érythropoïétine (EPO) (EPREX®) pour stimuler la production de globules rouges par la moelle osseuse ou des facteurs granulocytaires (tels que le pegfilgrastim NEULASTA®) pour les globules blancs. (134,135)

Tout particulièrement avec le Pémétrexed, il est nécessaire de compléter le patient en vitamine B12 et acide folique (vitamine B9), pour réduire le risque de survenue d'une neutropénie sévère car ce traitement entraîne une hématotoxicité sévère.

- **Toxicité sévère retardée :**

- **Hépatotoxicité** : la gemcitabine, la vinorelbine et le pémétrexed peuvent entraîner une élévation des enzymes hépatiques
- **Troubles neuropathiques périphériques** : tels que des paresthésies et des troubles de la sensibilité, avec sensation d'engourdissement et de fourmillement. Il est possible d'avoir une perte de force musculaire, des troubles de la coordination, notamment avec les dérivés du platine qui ont un effet toxique sur les nerfs. Si ces symptômes persistent entre deux cures de chimiothérapie ou si une gêne fonctionnelle apparaît, comme des difficultés à la marche, il est nécessaire d'arrêter le traitement et de le remplacer par un autre médicament.
- **Troubles de la sexualité** avec une diminution de la libido

- **Ototoxicité** : troubles auditifs avec une difficulté à entendre les sons aigus, des bourdonnements d'oreilles, notamment avec les sels de platine
- **Hypercalcémie**
- **Cardiotoxicité** avec une insuffisance cardiaque

Ainsi, avant toute chimiothérapie, le patient devra réaliser de nombreux examens. Il devra contrôler qu'aucune infection n'est présente, principalement au niveau dentaire car celles-ci sont les plus fréquentes. Une prise de sang sera réalisée systématiquement avant chaque cure, afin de contrôler les fonctions hépatique et rénale et la numération sanguine (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

II.3.6. Le suivi après la chimiothérapie

La chimiothérapie présente de nombreuses interactions médicamenteuses qui devront être surveillées au quotidien par le médecin traitant et le pharmacien. (136)

Cette thérapeutique interagit particulièrement avec :

- **Les inhibiteurs enzymatiques** qui peuvent majorer la toxicité des traitements de chimiothérapie tels que les antibiotiques de la famille des macrolides avec l'érythromycine, les antifongiques avec le fluconazole ou encore le jus de pamplemousse. A l'inverse, **les inducteurs enzymatiques** peuvent diminuer l'efficacité des traitements, tels que le millepertuis, des antibiotiques comme la rifampicine ou encore les antiépileptiques avec la carbamazépine. (137–139)
- **Les médicaments immunosuppresseurs** (la ciclosporine, le tacrolimus...) qui renforcent l'immunodépression causée par les chimiothérapies et augmentent le risque d'infection.
- **Les médicaments anticoagulants AVK**, qui peuvent entraîner une variation importante de la coagulabilité, ce qui nécessite un contrôle fréquent de l'INR.
- **Les vaccins vivants atténués** car ils augmentent le risque d'infection et les chimiothérapies peuvent réduire la réponse immunitaire à ces vaccins. (140)

II.4. Les thérapies ciblées

Ce sont de nouvelles thérapies, autorisées depuis les années 2000 en France, qui représentent seulement 25% des traitements anticancéreux mais qui se développent de plus en plus.

II.4.1. Les indications

Les thérapies ciblées sont spécifiquement dirigées contre des molécules altérées ou des facteurs de croissance qui sont présents dans les cellules cancéreuses. En effet, ces cellules

présentent des anomalies génétiques qui entraînent la formation de protéines anormales. Ainsi, les thérapies ciblées vont agir sur ces altérations moléculaires et vont bloquer, spécifiquement, les voies de signalisation intracellulaires qui sont impliquées dans la prolifération de la cellule cancéreuse, et provoquer l'apoptose de celle-ci, tout en épargnant les cellules saines. (75)

Ces nouvelles thérapeutiques, en ciblant les cellules cancéreuses, permettent une plus grande efficacité tout en limitant les effets indésirables.

Ces thérapies ciblées sont indiquées principalement pour les cancers bronchiques non à petites cellules, localement avancés ou métastatiques, présentant des anomalies moléculaires (mutation activatrice de la protéine EGFR, translocation du gène ALK ou ROS1).

Elles sont souvent utilisées en complément de la chimiothérapie, très tôt dans le traitement du cancer et sont majoritairement administrées par voie orale, ce qui permet au patient de prendre son traitement à son domicile.

Il existe deux types de thérapies ciblées utilisées dans le CBNPC, les inhibiteurs de protéines kinases et les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques. (94)

II.4.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, ITK

Les tyrosines kinases sont des protéines kinases, enzymes qui entraînent une phosphorylation. En effet, ces enzymes catalysent le transfert d'un groupement phosphate, à partir de l'ATP (Adénosine Triphosphate), à d'autres protéines sur des acides aminés de type tyrosine. (Figures 14 et 15) (141)

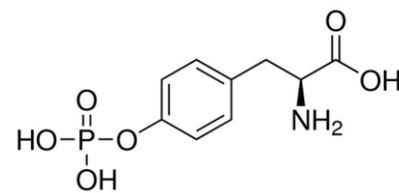
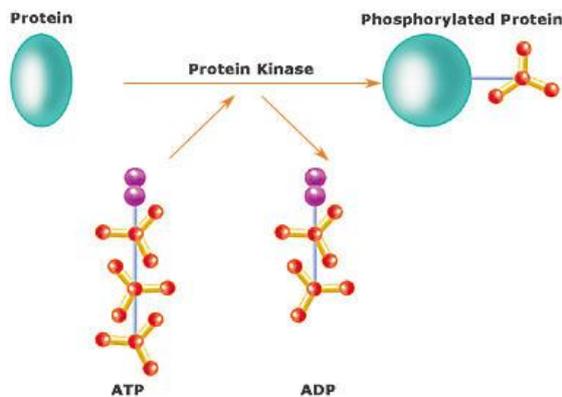


Figure 14 : Phosphorylation par une protéine kinase (141)

Figure 15 : Tyrosine phosphorylée (142)

Ces tyrosines kinases permettent à des récepteurs transmembranaires, qui ont une activité tyrosine kinase, d'être activés et ainsi entraîner une transduction du signal.

La transduction du signal est un mécanisme qui permet à la cellule de répondre à une information extérieure qu'elle a reçue, en entraînant la prolifération, la différenciation ou la survie cellulaire par exemple. (131)

La transduction du signal fait partie de la cascade de signalisation. Celle-ci comporte 3 étapes (figure 16) :

- Un signal extracellulaire, appelé ligand, se fixe sur son récepteur transmembranaire au niveau de la cellule pour être transformé en signal intracellulaire (transduction du signal).
- Les tyrosines kinases recrutent l'ATP. Celui-ci vient se fixer sur le domaine intracellulaire du récepteur tyrosine kinase, afin de réaliser une phosphorylation des sites tyrosines, ce qui va permettre l'activation de ce récepteur.
- Cela entraîne alors une cascade d'activation de différentes protéines et de différentes voies de signalisation (RAS/RAF/MAPK, voie PI3K / AKT), qui amplifient le signal intracellulaire, amenant enfin à une réponse cellulaire (prolifération, différenciation, ou survie cellulaire).

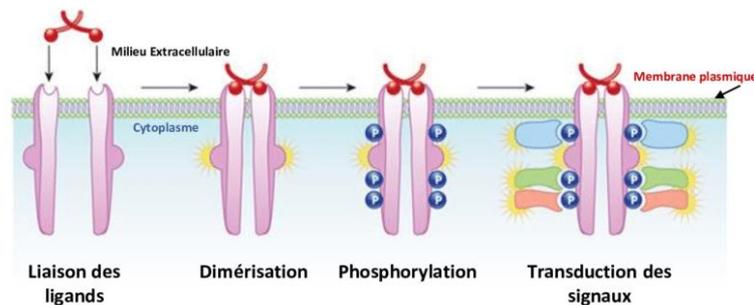


Figure 16 : Cascade de signalisation (143)

Le ligand peut être une molécule lipophile et pénétrer dans la cellule en traversant la membrane pour se fixer sur des récepteurs intracellulaires. A l'inverse, un ligand hydrophile se lie au domaine extracellulaire des récepteurs membranaires.

II.4.2.1. Le mode d'action des ITK

Dans les cellules cancéreuses, certains mécanismes cellulaires peuvent être modifiés par rapport aux cellules normales de l'organisme. En effet, il est possible de détecter, dans les cellules cancéreuses, une anomalie telle qu'une surexpression de facteurs de croissance, ou encore, une suractivation ou une mutation des récepteurs à activité tyrosine kinase.

Parmi les inhibiteurs des tyrosines kinases, il existe plusieurs molécules, qui sont choisies selon l'anomalie détectée dans les cellules cancéreuses du patient. En effet, ces traitements sont utilisés uniquement lorsque la tumeur est porteuse d'une de ces altérations moléculaires.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase agissent alors, dans les cellules cancéreuses, en bloquant le site kinase ATP-dépendant du domaine intracellulaire du récepteur. Ainsi, les réactions de phosphorylation ne peuvent plus se réaliser, le domaine tyrosine kinase n'est plus activé donc les voies de transduction sont bloquées. Cela va alors empêcher le développement et la croissance des cellules cancéreuses. (144)

Les médicaments de cette classe thérapeutique possèdent souvent la même terminaison en « -tinib ». Ils sont administrés par voie orale, de manière continue, en prise quotidienne et pendant une durée indéterminée. (131)

Dans le CBNPC, certaines anomalies moléculaires sont fréquemment recherchées pour déterminer la stratégie thérapeutique (107) :

- Une mutation activatrice des récepteurs des facteurs de croissance (EGFR) et des voies de transduction intracellulaires (KRAS/BRAF/MEK/ERK)
- Une translocation de gènes (ALK, ROS)

Aujourd'hui, ces molécules sont de plus en plus préconisées et la recherche d'anomalies est réalisée systématiquement à la découverte du cancer, ce qui permet l'utilisation de ces thérapeutiques dès lors que la tumeur est porteuse de l'anomalie moléculaire correspondante.

II.4.2.2. La classification des ITK

Voici les différents inhibiteurs de tyrosine kinase classés en fonction de l'anomalie moléculaire. (71)

II.4.2.2.1. Mutation activatrice au niveau du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor)

L'EGF (Human Epidermal Growth Factor) est le facteur de croissance épidermique, impliqué dans le développement des poumons, de la peau, du sein, du cœur et du système nerveux. C'est une protéine transmembranaire codée par un gène EGF situé sur le chromosome numéro 4.

Ce facteur de croissance agit grâce à son récepteur membranaire (EGFR ou HER) qui possède une activité tyrosine-kinase intrinsèque et qui, lui, est situé sur le chromosome 7. Il existe principalement deux types de récepteurs : EGFR1 ou HER1 et EGFR2 ou HER2 qui sont surexprimés ou mutés dans plusieurs cancers. (145)

La phosphorylation d'un de ces récepteurs permet l'activation de deux voies de signalisation intracellulaire : la voie RAS/RAF/MEK/ERK qui entraîne la prolifération cellulaire et la voie PI3K/AKT/mTOR qui permet la survie cellulaire.

Dans le cancer du poumon, il est possible de retrouver assez fréquemment, dans les cellules tumorales, soit une surexpression, soit des mutations activatrices du récepteur EGFR1.

La surexpression de l'EGFR est majoritairement retrouvée dans les cancers bronchiques non à petites cellules (40 à 80% des cas), avec une prédominance dans les carcinomes épidermoïdes (84% des cas contre 65% pour les adénocarcinomes).

La mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR, à l'inverse, est retrouvée principalement dans les cancers bronchiques non à petites cellules de type adénocarcinomes (23% des cas), chez la femme et chez les patients non-fumeurs (35% des cas).

Une mutation activatrice de ce récepteur entraîne une cascade de signaux (activation des voies de signalisation) qui participent à la croissance et à la division des cellules cancéreuses de manière plus importante et plus rapide, et diminuent l'apoptose de celles-ci (figure 17). Les cellules tumorales porteuses de cette mutation EGFR sont dites EGFR positives, et cela rend la tumeur sensible aux inhibiteurs des tyrosines-kinases de l'EGFR. (145)

Les inhibiteurs des tyrosines kinases du récepteur HER1 sont utilisés dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules qui présente une mutation de l'EGFR. Ils vont bloquer l'enzyme tyrosine kinase présente sur le récepteur du facteur de croissance, l'EGF. Cela va empêcher l'activation des voies de signalisation MAP kinases, et ainsi, bloquer la prolifération des cellules cancéreuses et entraîner leur apoptose.

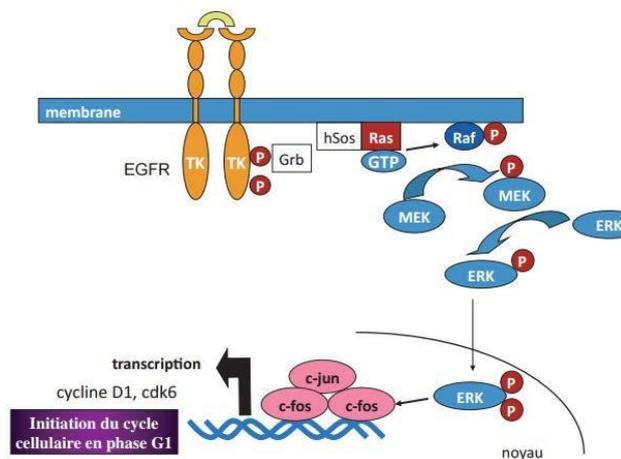


Figure 17 : Le récepteur EGFR1 et ses voies de signalisation (146)

De nombreuses molécules sont aujourd'hui utilisées comme inhibiteurs du récepteur à l'EGF dans le traitement du CBNPC, EGFR positif. (12)

Tableau 3 : Les inhibiteurs du récepteur HER indiqués dans le CBNPC (147)

	Erlotinib TARCEVA®	Géfitinib IRESSA®	Osimertinib TAGRISSO®	Afatinib GIOTRIF®
Indications	Indiqué en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de première ligne chez les patients porteurs de la mutation activatrice de l'EGFR - Traitement de seconde ou troisième ligne en cas d'échec d'une chimiothérapie - Traitement de maintenance chez des patients stabilisés après une chimiothérapie 	Indiqué en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique chez des patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR	Inhibiteur irréversible des récepteurs à l'EGF qui est indiqué en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation activatrice de l'EGFR ou dans les cancers résistants ayant la mutation T790M. Il peut également être utilisé en traitement adjuvant après une résection complète de la tumeur (stade IB à IIIA).	Inhibiteur irréversible des deux récepteurs (EGFR1 et EGFR2) indiqué en monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une mutation activatrice de l'EGFR et non traité précédemment par un autre inhibiteur de tyrosine kinase (erlotinib ou géfitinib).
Posologie et mode d'administration	150 mg par jour en prise unique par voie orale, à distance des repas (1h avant ou 2h après)	250 mg par jour en une prise par voie orale	80 mg en une prise par jour par voie orale	40 mg en une prise quotidienne par voie orale, à distance des repas d'au moins 3 heures
Effets indésirables	Médicament bien toléré malgré quelques effets secondaires, diarrhées, perte d'appétit, fatigue et problèmes dermatologiques	Diarrhées et problèmes dermatologiques assez fréquents	Effets indésirables hématologiques (neutropénie, leucopénie, thrombopénie), cutanéomuqueux (eczéma, dermatite, rash, prurit, sécheresse de la peau), péri onyx, diarrhées	Diarrhées, mucites, éruptions cutanées rash, paronychies

Ces inhibiteurs des tyrosines kinases de l'EGFR vont ainsi interrompre la croissance des cellules cancéreuses porteuses de cette mutation. Ils sont utilisés en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique EGFR +. Ils peuvent aussi venir en traitement d'entretien après une chimiothérapie, soit en complément soit lorsque celle-ci ne fonctionne plus.

Depuis 2019, un nouveau médicament a également montré son efficacité en tant qu'inhibiteur des tyrosines kinases de l'EGFR, le **dacomitinib VIZIMPRO®**. Celui-ci agit comme les autres, en bloquant l'EGFR et permet de diminuer la croissance des cellules cancéreuses. Cependant, une étude a été réalisée sur 452 patients et a montré une durée de vie sans aggravation du cancer de 15 mois par rapport à 9 mois avec le géfitinib. Il est aujourd'hui, indiqué en monothérapie, dans le traitement de première intention du CBNPC localement avancé ou métastatique et présentant une mutation activatrice de l'EGFR. Il est administré par voie orale, 45 mg en une prise par jour, tous les jours à la même heure. (148)

Ces traitements ont montré une amélioration de la qualité de vie des patients avec une diminution des symptômes (toux, dyspnée) ainsi qu'un allongement de la survie.

Néanmoins, certaines cellules cancéreuses ont développé des résistances aux traitements anti-EGFR comme l'erlotinib et le géfitinib. En effet, ces cellules possèdent une mutation supplémentaire (T790M) du récepteur à l'EGF, qui remplace l'acide aminé thréonine par une méthionine au niveau de la position 790 de l'exon 20, sur le récepteur à l'EGF. Cela entraîne une modification du site de fixation de l'ATP à ce récepteur et empêche ainsi l'accès aux inhibiteurs de l'EGF. Aujourd'hui, l'osimertinib TAGRISSO® est principalement utilisé pour cette mutation car lui peut se fixer sur cette méthionine. (149,150)



Figure 18 : Mutation T790M du récepteur à l'EGF (149)

II.4.2.2.2. Mutation activatrice de la voie de transduction intracellulaire (KRAS/BRAF/MEK/ERK)

La voie de transduction intracellulaire KRAS/BRAF/MEK/ERK, une fois activée par un ligand extracellulaire, permet la prolifération et la différenciation de la cellule. (Figure 19)

Or, ces protéines kinases Kras et Braf peuvent présenter des mutations dans les cellules cancéreuses. En effet, la mutation KRAS G12c est une mutation génétique assez fréquente dans les CBNPC non épidermoïdes, principalement dans les adénocarcinomes (environ 30%) à un stade avancé ou métastatique. (151,152)

Une molécule est aujourd'hui utilisée comme inhibiteur sélectif de la protéine KRAS G12c, le sotorasib LUMYKRAS® à une dose de 960 mg par jour, en une prise, chaque jour à la même heure. Ce traitement permet d'inactiver la protéine KRAS G12c, de bloquer la voie de signalisation et ainsi d'inhiber la croissance de la cellule cancéreuse et de favoriser son apoptose. (153)

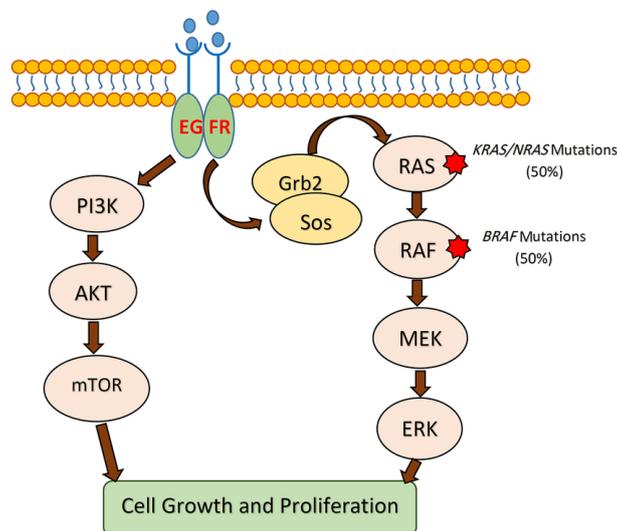


Figure 19 : Voie de transduction KRAS/BRAF/MEK/ERK (154)

De même, une mutation du gène BRAF, présent sur le chromosome 7, est retrouvée dans certains types de CBNPC qui sont alors BRAF V600E positifs.

Cette mutation se traduit par la modification d'un résidu valine (V) en résidu glutamate (E) sur la position 600 de la protéine BRAF. Elle entraîne une activation non régulée de la voie MEK/ERK, sans qu'aucun signal, activateur de cette voie, ne soit nécessaire.

Le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé et présentant cette mutation, se fait avec une association de deux molécules le dabrafénib TAFINLAR®, inhibiteur de la protéine kinase BRAF, (75 mg, 2 gélules deux fois par jour soit 300 mg/jour) et le tramétinib MEKINIST®, inhibiteur de la protéine MEK, (2 mg par jour). (155)

II.4.2.2.3. Translocation du gène ALK (Anaplastic lymphoma kinase)

Le gène ALK est un gène normalement sain présent dans nos cellules qui code pour un récepteur à activité tyrosine kinase transmembranaire. Cependant, ce gène peut devenir anormal dans le cancer du poumon.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules, il est possible de trouver, dans 3 à 7% des cas, une mutation du gène ALK. Les cellules cancéreuses porteuses de cette mutation seront dites ALK positives. (156)

Cette anomalie est souvent retrouvée chez les patients atteints de cancers du poumon, non-fumeurs ou fumeurs légers. En effet, les patients non-fumeurs atteints de cancers présentent majoritairement des anomalies génétiques (mutations, translocation de gène ALK par exemple) par rapport aux patients fumeurs. Cependant, la survie des non-fumeurs est plus importante donc le pronostic est meilleur. (157)

Cette mutation génétique est liée à une translocation de deux gènes. Effectivement, le gène ALK et le gène EML4 (Echinoderm Microtubuleassociated protein like 4) sont tous les deux présents sur le même chromosome 2. Or, dans le cancer du poumon ALK+, un réarrangement chromosomique se produit entre ces deux gènes et entraîne la fusion de l'extrémité 5' du gène EML4 et de l'extrémité 3' du gène ALK. (Figure 20) (158)

Cette translocation entraîne l'obtention d'une protéine anormale EML4-ALK. Cette protéine de fusion provoque une activation des tyrosines kinases d'ALK par phosphorylation. Cela active les différentes voies de signalisation intracellulaires PI3K/AKT/mTOR et RAS/RAF/MEK/ERK qui jouent un rôle dans la prolifération et la survie de la cellule cancéreuse.

Dans le cancer du poumon ALK+, le gène ALK subit une translocation chromosomique

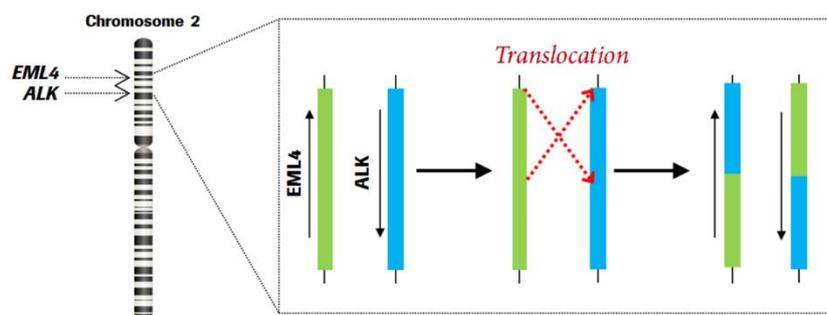


Figure 20 : Translocation du gène ALK (157)

Des tests spécifiques sont réalisés pour rechercher des anomalies moléculaires, sur un échantillon de la tumeur qui est prélevé par biopsie ou à l'aide d'un prélèvement sanguin en laboratoire. Il existe principalement deux techniques qui permettent de détecter la protéine cancéreuse EML4-ALK, l'immunohistochimie ou l'hybridation in situ en fluorescence.

En 2016, la recherche de translocation du gène ALK a été réalisée chez 23 000 patients, et le test s'est avéré positif pour 3,1% d'entre eux. (159,160)

Ainsi, toute anomalie génétique est recherchée dès le début du diagnostic, afin de cibler au mieux la maladie avec des traitements spécifiques. Les thérapies ciblées utilisées sont différentes d'une mutation à une autre, par exemple, les inhibiteurs de l'EGFR tyrosines kinases, n'auront aucun effet sur cette mutation. Alors, des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'ALK ont été développés et sont utilisés chez les patients présentant une translocation du gène ALK, qui sont, eux, spécifiques de cette mutation.

Aujourd'hui, il existe différents médicaments anti-tyrosine kinase ALK, utilisés dans le traitement du CBNPC, avancé ou métastatique, ALK positif, et ayant reçu au moins un traitement antérieur, afin de réduire la taille de la tumeur. (161,162)

Tableau 4 : Les anti-tyrosine kinase ALK (147)

	Crizotinib XALKORI®	Céritinib ZYKADIA®	Alectinib ALECENSA®	Lorlatinib LORVIQUA®	Brigatinib ALUNBRIG®
Indications	Indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne du CBNPC avancé et ALK+	Traitement de seconde génération, indiqué en traitement de première ligne du CBNPC avancé et ALK+, ou en cas de résistance au crizotinib	Indiqué en traitement de première ligne dans le CBNPC avancé et ALK+ ou chez les patients résistants au crizotinib	Traitement de troisième génération, utilisé en monothérapie dans le CBNPC ALK+, chez les patients résistants au crizotinib ou au céritinib et à l'alectinib	Indiqué en monothérapie dans le traitement du CBNPC avancé et ALK+, en première intention ou après un traitement initial au crizotinib
Posologie et mode d'administration	500 mg par jour répartis en deux prises orales	450 mg en une prise unique, chaque jour à la même heure, au milieu d'un repas	600 mg par voie orale, 2 fois par jour, au cours d'un repas	100 mg par voie orale en une prise	90 mg en une prise par jour pendant 7 jours puis 180mg par jour
Effets indésirables	Troubles digestifs, photophobie, anémie et neutropénie, allongement de l'intervalle QT	Toxicité hépatique, troubles digestifs, allongement de l'intervalle QT, hyperglycémie	Troubles digestifs, hépatotoxicité, troubles de la vision, anémie, photosensibilité	Hyperglycémie et dyslipidémie, œdèmes avec prise de poids, troubles digestifs, fatigue importante, anémie	Troubles digestifs, hépatotoxicité, fatigue, anémie et leucopénie, allongement de l'intervalle QT, photosensibilité

Ces inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK ont montré une réelle efficacité chez les patients présentant cette anomalie du gène avec une diminution de la progression du cancer dans les six mois qui suivent le traitement et jusqu'à 15 mois.

II.4.2.2.4. Translocation du gène ROS1

Le gène ROS1 est présent naturellement dans le génome de nos cellules. Il permet d'exprimer une protéine à activité tyrosine kinase. Dans le CBNPC, il est possible de retrouver une altération assez rare de ce gène ROS1. En effet, il peut subir une translocation chromosomique, comme le gène ALK vu précédemment. Il s'agit d'une fusion entre le gène ROS1, présent sur le chromosome 6, et le gène CD74, présent sur le chromosome 5, qui donne naissance à une protéine ROS1-CD74 cancéreuse. (Figure 21) (163)

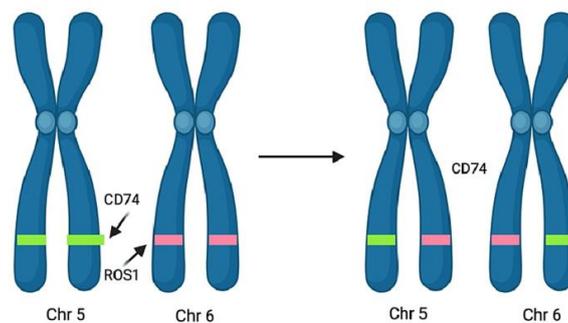


Figure 21 : Translocation du gène ROS1 (164)

Les translocations ALK et ROS sont similaires mais ne surviennent jamais ensemble dans une même cellule. La mutation du gène ALK est plus fréquente, elle représentait environ 5% des cancers du poumon en 2021, tandis que celle du gène du ROS était seulement retrouvée dans 1 à 2% des cancers du poumon.

La mutation ROS1 est principalement retrouvée chez des patients de sexe féminin, non-fumeurs, jeunes et à des stades tumoraux précoces.

Le crizotinib XALKORI® utilisé dans le CBNPC, à un stade avancé, ALK positif, est aussi indiqué dans les cancers présentant une translocation ROS1. Il a montré une réelle efficacité en 2015, avec une réponse de 70 à 80%, ainsi qu'une survie d'environ 19 mois, sans progression. Il est utilisé à la même posologie, 250 mg deux fois par jour. (165)

Il est nécessaire, pour pouvoir administrer une thérapie ciblée dans le cancer du poumon, de démontrer la présence d'un de ces biomarqueurs chez le patient. En effet, en 2015, seulement 12% de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avaient une mutation EGFR, 2,8% une translocation ALK et 1,3% une translocation ROS1.

Parmi ces thérapies ciblées, nous retrouvons également une autre classe de médicaments, les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques.

II.4.3. Les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques

L'angiogenèse est définie comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants (figure 22). Elle constitue une étape de la cancérogénèse. (166)

En effet, une tumeur maligne va envahir les tissus, migrer à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques, pour ensuite aller coloniser les organes à distance. Par la suite, la tumeur va déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, l'angiogenèse, grâce à des facteurs de croissance pro-angiogéniques (comme le VEGF par exemple). Ces derniers vont se fixer sur les cellules de la paroi vasculaire d'un vaisseau sanguin, et entraîner leur multiplication. Cela permet d'obtenir de nouveaux vaisseaux pour irriguer la tumeur qui a migré, et lui apporter des nutriments et de l'oxygène qui lui permettent de se développer. (147)

La cancérogénèse correspond ainsi à une production continue de facteurs de croissance pro-angiogéniques par les cellules cancéreuses, qui entraîne une altération de l'équilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques. (167)

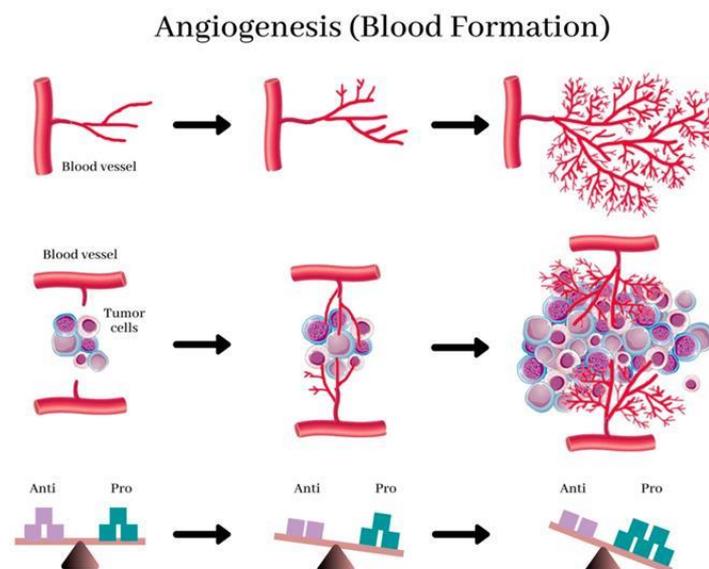


Figure 22 : L'angiogenèse (167)

II.4.3.1. Le mode d'action des anticorps monoclonaux anti-angiogéniques

Le VEGF (Vascular endothelial growth factor) est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire impliqué majoritairement dans le développement tumoral. Il est le facteur pro-angiogénique le plus puissant. Ce facteur de croissance VEGF est un ligand qui se fixe sur son récepteur transmembranaire VEGFR à activité tyrosine-kinase. (168)

Ainsi, en bloquant le récepteur de ce VEGF, les traitements anti-angiogéniques vont détruire les vaisseaux qui irriguent la tumeur et empêcher la formation de néovaisseaux. Cela va alors stopper la croissance des cellules cancéreuses et stabiliser la tumeur. (145)

Ces anticorps monoclonaux portent tous la même terminaison en -mab (monoclonal antibody) et ils vont se fixer sur le domaine extracellulaire des récepteurs car ils ne passent pas la membrane cellulaire.

II.4.3.2. Les différentes molécules utilisées

Il en existe plusieurs mais le bévacizumab AVASTIN® est le plus utilisé dans le cancer bronchique non à petites cellules. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-angiogénique qui se fixe sur le domaine extracellulaire du récepteur au VEGF, à la place du ligand VEGF sécrété par les cellules cancéreuses. Ainsi, le récepteur à tyrosine kinase n'est plus activé, donc la cellule endothéliale ne peut plus proliférer et l'angiogénèse ne se produit plus. La tumeur est alors privée d'oxygène et de nutriments et ne peut plus se développer. (Figure 23) (12,71,144,166,169)

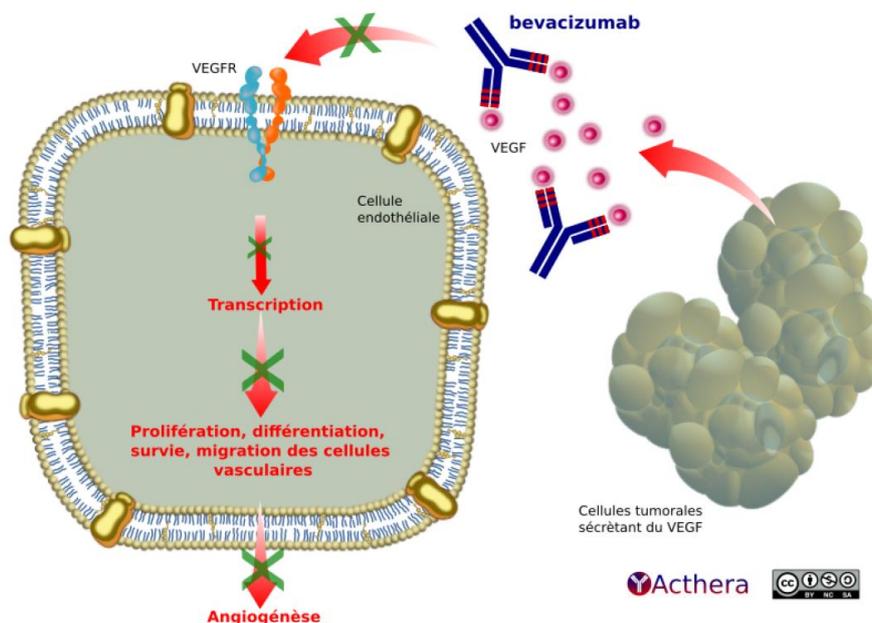


Figure 23 : Mode d'action du bévacizumab (169)

Le **bévacizumab AVASTIN®** est indiqué en traitement de première ligne dans le cancer bronchique non à petites cellules, avancé ou métastatique, non épidermoïde, et en association à une chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine). Il peut également être associé à l'erlotinib (ITK) lorsque la mutation activatrice de l'EGFR est présente. (147)

Ce médicament est administré par voie injectable, en perfusion intraveineuse, à une dose de 7,5 ou 15 mg/kg. Cette perfusion est réalisée, à intervalles réguliers, une fois toutes les trois semaines, sous forme de cures successives et pendant une durée déterminée.

Cette thérapeutique peut être utilisée en traitement de maintenance en monothérapie, ou en traitement d'attaque sous forme de 6 cycles, associée à la chimiothérapie.

Cet anticorps monoclonal ne présente pas de cytotoxicité car il ne détruit pas les cellules cancéreuses ; il les empêche de se multiplier, il est donc cytostatique.

Le **ramucirumab CYRAMZA®** est aussi utilisé dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques : en association à l'erlotinib lorsque la mutation activatrice de l'EGFR est présente, à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines ou en association avec le docétaxel après une chimiothérapie à base de sels de platine, à une dose de 10 mg/kg toutes les trois semaines. (170)

II.4.4. Les effets indésirables des thérapies ciblées

- Les effets indésirables classiques (92,171,172)
 - **Nausées, vomissements** : très fréquents mais ne durent pas plus de 48h après le traitement
 - **Perte d'appétit** : avec modifications du goût
 - **Diarrhées** : d'apparition précoce car elles débutent durant le premier mois de traitement, notamment pour l'erlotinib et le gefitinib. L'afatinib entraîne des diarrhées plus fréquentes et plus sévères
 - **Constipation** : notamment avec le bévacicumab et le crizotinib
 - **Asthénie**
 - **Symptômes pseudo-grippaux** : avec de la fièvre et des frissons
 - **Alopécie** : survient tardivement, généralement après trois ou quatre mois de traitement avec le gefitinib ou l'erlotinib, majoritairement au niveau des tempes et du sommet du crâne mais peut aussi toucher les sourcils et les cils
 - **Mucites et stomatites** : qui apparaissent tôt pendant le traitement
 - **Troubles de la vision** : les yeux deviennent secs et rouges, avec larmoiements et démangeaisons. Cela peut entraîner une conjonctivite et une blépharite (inflammation du bord de la paupière) voire une kératite (inflammation de la cornée)
 - **Modification de la NFS** : thrombopénie, neutropénie, anémie

- Les effets indésirables spécifiques
 - * Effets indésirables des inhibiteurs de tyrosines kinases

Toxicité cutanée importante, principalement avec les anti-EGFR1 :

- **Eruptions cutanées** très fréquentes (plus de 80% des cas) qui apparaissent sept à dix jours après le début du traitement. Il s'agit d'une éruption papulo-pustuleuse, semblable à un **rash acnéiforme** (figure 24). Le patient peut présenter des lésions folliculaires au niveau du visage et du tronc et qui peuvent s'étendre au niveau du cuir chevelu entraînant ainsi une dermatite séborrhéique.



Figure 24 : Rash acnéiforme (173)

- **Xérose** : qui apparait plus tardivement, avec une sécheresse de la peau, des desquamations et un éventuel prurit, au niveau des pieds et des mains.
- Une altération des phanères avec une fragilisation des ongles et des cheveux qui deviennent cassants ; des risques d'infections des ongles (paronychies) ; une trichomégalie, caractérisée par une croissance excessive des cils qui peut provoquer des kératites avec les frottements.

* Effets indésirables du bévacizumab (92,172,174)

- **Ostéonécrose de la mâchoire** : il est nécessaire de réaliser un bilan dentaire avant de débuter le traitement avec le bévacizumab et d'éviter les soins dentaires invasifs pendant le traitement
- Hémorragies pulmonaires, hémoptysies et épistaxis
- **Syndrome main-pied** (figure 25) : particulièrement fréquent avec le bévacizumab mais différent de celui provoqué par la chimiothérapie. Il se caractérise par un érythème symétrique et assez douloureux, une hyperkératose, des ampoules et des cloques, et une sécheresse importante qui provoque une desquamation au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Le patient peut ressentir des paresthésies avec des fourmillements.



Figure 25 : Syndrome main-pied (175)

- **Troubles de la circulation du sang :**
 - D'une part, ils empêchent la cicatrisation des plaies. Ainsi, il est nécessaire d'attendre minimum un mois après une intervention chirurgicale ou attendre que toute plaie soit complètement cicatrisée pour débiter ce traitement
 - D'autre part, ils peuvent augmenter le risque de phlébite et ainsi d'embolie pulmonaire.
- **Cardiotoxicité :** le bévacizumab est fréquemment responsable de tachycardies, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou encore d'un allongement de l'intervalle QT avec un risque torsadogène. Dans le cas d'une hypertension artérielle déjà présente, il est nécessaire de la corriger avant de débiter le traitement et de contrôler la tension en automesure avec 3 mesures par jour, 3 jours par semaine.
- **Néphrotoxicité :** le bévacizumab peut être responsable d'un dysfonctionnement rénal avec la présence de protéines dans les urines et d'une augmentation de créatinine dans le sang. Cela représente un risque élevé de syndrome néphrotique, avec présence d'œdèmes au niveau des bras et des jambes qui peuvent causer une insuffisance rénale.

II.4.5. Le suivi tout au long du traitement par thérapies ciblées

Les patients sous thérapies ciblées doivent éviter de prendre certains médicaments qui pourraient interagir avec ces dernières, comme les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques, les antiacides ou encore les inhibiteurs de la pompe à protons qui diminuent leur absorption.

Au final, ces traitements ciblent une anomalie particulière sur un type tumoral précis, contrairement à l'immunothérapie, autre thérapeutique que nous allons décrire à présent.

II.5. L'immunothérapie

L'immunothérapie stimule le système immunitaire normal de l'organisme du patient pour l'aider à combattre et éliminer lui-même les cellules cancéreuses ; cette thérapeutique ne s'attaque donc pas directement aux cellules tumorales.

II.5.1. Les indications

L'immunothérapie a largement évolué depuis quelques années. Jusqu'à présent, elle était utilisée pour traiter les cancers du poumon non opérables, à un stade avancé voire

métastatique. Depuis quelques années, les études et les essais cliniques réalisés ont permis de débiter l'utilisation de cette thérapeutique pour des stades de cancer plus précoces.

En effet, le cancer bronchique est assez sensible à l'immunothérapie. Ce traitement est particulièrement intéressant pour les carcinomes épidermoïdes qui ne peuvent pas toujours être traités par les thérapies ciblées, car les mutations et les anomalies génétiques ne sont, parfois, pas clairement identifiées.

Cette thérapeutique est, alors, indiquée dans le cancer bronchique non à petites cellules aux stades III et IV (métastatique), seule ou en association avec la chimiothérapie. Elle est également utilisée pour les stades plus précoces, localisés, I et II, en complément de la chirurgie, en traitement adjuvant ou néoadjuvant. (176)

Depuis les années 2020, l'association de la chimiothérapie avec l'immunothérapie est proposée avant la chirurgie chez des patients à des stades opérables. En effet, les résultats obtenus ont montré qu'il n'y a aucun effet secondaire avec cette association qui pourrait empêcher la chirurgie. De plus, il a été observé, dans la tumeur enlevée, beaucoup moins de cellules cancéreuses résiduelles, par rapport à l'utilisation de la chimiothérapie seule avant la chirurgie. Ainsi, cela montre une amélioration de la survie chez les patients qui reçoivent cette association avant la chirurgie et une diminution du risque de récurrence. Ce traitement est réalisé durant 2 à 3 mois avant la chirurgie car peu d'injections sont nécessaires pour avoir ce bénéfice. (177)

II.5.2. Les différents médicaments

Cette nouvelle thérapeutique, de plus en plus utilisée aujourd'hui dans le traitement du cancer du poumon, consiste à bloquer les récepteurs des cellules cancéreuses qui leur permettent d'échapper au système immunitaire de la personne malade. Ainsi, ces cellules tumorales peuvent être reconnues par le système immunitaire et détruites par la suite.

Les lymphocytes T cytotoxiques sont des cellules impliquées dans le système immunitaire, elles reconnaissent les cellules étrangères à l'organisme et les détruisent. Lorsque ces lymphocytes T sont activés, ils expriment à leur surface la protéine PD-1 (Programmed cell Death protein 1) qui permet de réguler l'activité des lymphocytes T. Cependant, certaines cellules cancéreuses peuvent exprimer à leur surface, un ligand PD-L1 (Programmed Death-Ligant 1). Ce ligand surexprimé peut interagir avec le système immunitaire du patient et se fixer à la protéine PD-1, qui est le récepteur, pour empêcher l'activation des lymphocytes T. Ainsi les lymphocytes T inactivés ne reconnaissent plus la cellule cancéreuse comme un élément étranger et ne la détruisent pas, il s'agit d'une immunosuppression. (75,144,178)

De nombreuses tumeurs utilisent la voie PD-1/PD-L1 pour échapper au système immunitaire.

Dans le CBNPC, les anticorps monoclonaux anti-PD-1 bloquent la protéine PD-1 portée par les lymphocytes T du système immunitaire et ce blocage empêche le PD-1 d'interagir avec PD-L1, protéine qui, elle, est portée par la cellule tumorale. Ainsi, les lymphocytes T peuvent

être activés et retrouver leur activité antitumorale qui leur permet de reconnaître la cellule cancéreuse et de la détruire. (179)

Il existe également des anticorps monoclonaux anti-PD-L1 qui, à l'inverse, bloquent la protéine PD-L1 portée par la cellule tumorale.

Les anti-PD-1 et les anti-PD-L1 agissent tous deux de la même manière, en stimulant le système immunitaire pour qu'il puisse détecter et détruire les cellules cancéreuses, contrairement aux autres thérapeutiques qui détruisent directement les cellules cancéreuses. (Figure 26)

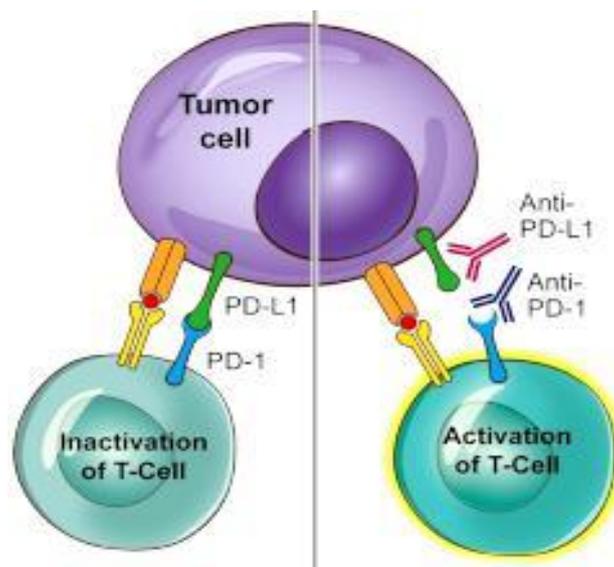


Figure 26 : Mode d'action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 (180)

Il existe principalement trois molécules **anti-PD-1** utilisées aujourd'hui (107,178) :

- Le **nivolumab OPDIVO®** a obtenu l'AMM, en monothérapie, dans le traitement de deuxième ligne du CBNPC, localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure. Il a montré, dans des études, une augmentation de la survie de 3,2 mois par rapport au docétaxel. (181)

Ce médicament peut également être recommandé en association à une chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant du cancer bronchique non à petites cellules résecable, à haut risque de récurrence.

Il est administré par voie injectable intraveineuse, à une dose de 240 mg toutes les deux semaines pendant 30 minutes.

Ce médicament peut également être associé à un autre anticorps monoclonal **l'ipilimumab YERVOY®** dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique. L'ipilimumab permet de réguler l'activité des lymphocytes T du système immunitaire. En effet, en bloquant l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), il augmente le nombre de lymphocytes T effecteurs contre les cellules tumorales et entraîne l'apoptose de celles-ci. Il est administré par perfusion intraveineuse toutes les 6 semaines à une dose de 1 mg/kg, associé à 360 mg de

nivolumab toutes les 3 semaines et une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines. (182,183)

- Le **pembrolizumab KEYTRUDA®** est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, préalablement traité par une chimiothérapie. (184)
Il est administré par perfusion intraveineuse, 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines, pendant 30 minutes.
Des études ont également été réalisées avec le pembrolizumab montrant son efficacité dans le traitement de première intention du CBNPC non épidermoïde à un stade avancé, en association à une chimiothérapie. En effet, l'étude KEYNOTE-021 a recherché les effets de l'association du pembrolizumab à une chimiothérapie par carboplatine et pémétréxed chez 123 patients. Les résultats ont montré une réponse à l'association de 55% des patients, contre 29% pour la chimiothérapie seule. La survie sans progression a également augmenté en passant de 8,9 mois, pour les patients traités par chimiothérapie seule, à 13 mois pour le groupe pembrolizumab et chimiothérapie. (185,186)
Ainsi, il est aussi utilisé en association à une chimiothérapie (pémétréxed et sel de platine) dans le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules, métastatiques, épidermoïdes ou non. (187)
- Le **cémiplimab LIBTAYO®** est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, seul ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine. Il est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes, 350 mg toutes les 3 semaines. (188)

Par ailleurs, il existe deux autres molécules qui, elles, vont cibler la protéine PDL-1, souvent exprimée dans le CBNPC. Ces médicaments sont appelés les **anti-PDL1**.

- **L'atézolizumab TECENTRIQ®** est un anticorps monoclonal qui bloque la protéine PDL-1 portée par la cellule cancéreuse. Il est utilisé en monothérapie en traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, après une chimiothérapie pour éviter le risque de récurrence.
Il peut également être utilisé en traitement de première ligne, en association à une chimiothérapie, dans le CBNPC non épidermoïde métastatique.
Il est administré par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines à une dose de 1200 mg, ou, à une dose de 840 mg toutes les deux semaines, jusqu'à ce qu'une éventuelle toxicité survienne. (189)
Cet anticorps a montré un réel bénéfice dans la survie globale, chez les patients présentant des cellules tumorales qui expriment ce ligand PDL-1 (statut PDL-1 positif).
- Le **durvalumab IMFINZI®**, anticorps monoclonal anti-PDL-1, qui est indiqué en monothérapie dans le traitement du CBNPC localement avancé, non opérable, après une chimiothérapie. (190,191)

Cette thérapeutique est administrée par perfusion intraveineuse de 60 minutes, à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines pendant maximum 12 mois ou jusqu'à la survenue d'une éventuelle toxicité.

Cette molécule peut être utilisée en association avec le **tréméliumab IMJUDO®** (un autre anticorps monoclonal qui stimule les cellules T du système immunitaire), et une chimiothérapie à base de platine, en traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules, métastatiques, en l'absence de mutation de l'EGFR ou ALK. (192)

Cette association est administrée toutes les trois semaines pendant 4 cycles avec 1500 mg de durvalumab, 75 mg de tréméliumab et la chimiothérapie avec le sel de platine.

Ces traitements d'immunothérapie sont également des anticorps monoclonaux, d'où la terminaison en -mab, cependant, ils n'ont pas la même action que les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques comme vus précédemment.

L'immunothérapie associée à une chimiothérapie a permis de réduire de près de 37% le risque de récurrence du cancer bronchique non à petites cellules et de 43% le risque de décès.

II.5.3. Les effets indésirables

L'immunothérapie peut entraîner des effets secondaires assez graves. Cependant, cette thérapeutique affecte moins les cellules saines que les autres traitements (chimiothérapie principalement) et est donc mieux tolérée.

Ainsi, les effets indésirables restent « légers » pour la plupart des patients et certains effets secondaires, comme la chute des cheveux et le risque d'infection, qui sont retrouvés avec d'autres thérapeutiques, sont ici limités.

Néanmoins, l'immunothérapie, en renforçant l'action du système immunitaire, peut entraîner des réactions inflammatoires au niveau des différents organes du corps humain, et peut, alors, augmenter le risque de développement de maladies auto-immunes.

Ainsi, les effets indésirables rencontrés avec l'immunothérapie sont majoritairement inflammatoires, d'origine immunologique (92,193) :

- **Inflammation de l'intestin (colite)** : qui se manifeste par des douleurs abdominales, des troubles du transit (diarrhée ou constipation), des ballonnements, des nausées et vomissements, du sang dans les selles, une perte de poids et parfois la présence de fièvre
- **Inflammation du foie (hépatite)** : qui se traduit par des douleurs au côté droit du ventre, la peau et le blanc des yeux qui deviennent jaunes, la présence d'hématomes et de saignements, les selles qui sont décolorées et les urines plus foncées
- **Inflammation des reins (néphrite)** : diminution de la quantité et modification de la couleur de l'urine qui peuvent démontrer une anomalie rénale
- **Inflammation de la peau** avec des éruptions cutanées importantes : rash maculopapuleux avec des taches, des démangeaisons, des rougeurs, des desquamations, une apparition de vésicules ou d'ulcères

- **Troubles pulmonaires** : des difficultés à respirer, une toux persistante, un essoufflement ou des douleurs au niveau du thorax, peuvent apparaître et être le signe d'une infection pulmonaire ou pneumopathie
- **Troubles de la thyroïde** : avec une **hypothyroïdie** qui se caractérise par une fatigue importante, une prise de poids, ou à l'inverse, une **hyperthyroïdie** qui entraîne une modification de l'humeur (irritabilité, dépression), une perte de poids inexpliquée, une transpiration et une soif excessive, des palpitations du cœur
- **Diabète avec hyperglycémie** : qui peut se développer avec la prise de ces immunothérapies et que l'on suspecte dès l'apparition de symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner avec une polyurie, une sensation de soif importante (polydipsie), et une perte de poids

Dans certains cas, le patient peut déclencher une réaction allergique lors de la perfusion du traitement d'immunothérapie avec un gonflement du visage et de la langue, des difficultés à respirer, des démangeaisons et des rougeurs.

Ces traitements ne sont donnés que sur des périodes courtes, un an environ, car les effets sont prolongés dans le temps et même après l'arrêt du traitement. Ainsi, des effets secondaires immunologiques peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement.

II.5.4. Le suivi avec un traitement par immunothérapie

Les nombreux effets secondaires retrouvés avec l'immunothérapie nécessitent un contrôle régulier, pour le patient, de ses fonctions rénales et hépatiques avec un dosage sanguin.

Cependant, l'immunothérapie présente des contre-indications, notamment chez les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, des antécédents de pneumopathie, de greffe d'organes, chez les patients atteints d'hépatite B ou C ou encore dans le cas d'antécédent d'infection par le VIH. (194)

De plus, les vaccins à virus vivants (contre la fièvre jaune, le ROR, Rougeole, Oreillons, Rubéole) seront contre-indiqués durant tout le traitement par immunothérapie, jusqu'à six mois après la fin du traitement et ce dernier ne sera débuté que 30 jours après une éventuelle vaccination par ces vaccins. (195)

II.6. Le déroulement des traitements médicamenteux : la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie

Le médecin détermine le déroulé du traitement et remet au patient un calendrier sur lequel est indiqué le lieu et les jours de traitement, ainsi que les molécules utilisées, notamment pour la chimiothérapie et les anticorps monoclonaux anti-angiogéniques.

La durée du traitement dépend du type de molécules utilisées ainsi que de l'état général du patient. Dans le traitement du CBNPC avec présence de métastases, il est nécessaire de réaliser quatre à six cures de chimiothérapie. Dans les formes avancées mais non résécables et non opérables, il faut généralement deux à quatre cures.

Toutes les cures de chimiothérapie sont espacées d'une période de repos ; ainsi, avant chaque cure, l'état général du patient est contrôlé à l'aide d'un examen clinique et d'un bilan sanguin, qui déterminent la poursuite ou non du traitement. En effet, une insuffisance rénale ou une baisse importante des globules blancs (neutropénie pour les polynucléaires neutrophiles) nécessite un arrêt temporaire ou une modification du traitement. (196)

Le traitement par thérapie ciblée doit également être suivi par un contrôle biologique et clinique afin de choisir au mieux la molécule utilisée.

Les immunothérapies, elles, sont beaucoup plus contrôlées (bilan clinique et biologique), notamment pendant plusieurs mois après la fin du traitement car ces molécules ont une durée d'action longue.

Il est nécessaire, avant tout traitement médicamenteux contre le cancer, de réaliser un bilan bucco-dentaire car ces traitements entraînent de nombreux effets secondaires au niveau de la cavité buccale. (196)

Il existe aujourd'hui différents protocoles pour l'administration de ces traitements médicamenteux :

- Prise des traitements par voie orale à domicile sur plusieurs jours
- Injection des traitements à l'aide d'une perfusion réalisée en ambulatoire à l'hôpital (hospitalisation de jour)
- Pose de perfusion et administration des traitements à domicile par un infirmier (notamment pour la chimiothérapie)

Les traitements utilisés par voie intraveineuse peuvent être administrés au patient par deux techniques différentes, soit par pose d'une chambre implantable soit par un PICC-Line (196) :

- **La chambre implantable percutanée (CIP)** (figure 27) : est un boîtier placé par le chirurgien en haut du thorax, directement sous la peau. Ce boîtier est relié à un cathéter, lui-même placé dans la veine cave supérieure du cœur. Ainsi, les médicaments sont injectés directement dans la chambre implantable à travers la peau pour rejoindre la circulation sanguine. Cette chambre implantable permet de limiter les injections au niveau des veines du patient, qui peuvent, avec le temps, devenir fragiles et provoquer des douleurs à l'injection. Alors, cette chambre reste en place toute la durée du traitement.
- **Le cathéter central à insertion périphérique ou PICC-Line** (figure 28) : est un cathéter veineux central inséré dans une veine périphérique du bras par un chirurgien, guidé par une échographie. Alors, un tuyau souple est poussé du bras jusqu'à la veine cave supérieure située près du cœur. Ainsi, les traitements médicamenteux sont injectés par l'embout du cathéter au niveau du bras et vont directement dans la circulation sanguine au niveau du cœur. Ce cathéter est fixé au niveau du bras par un pansement et reste en place toute la durée du traitement.

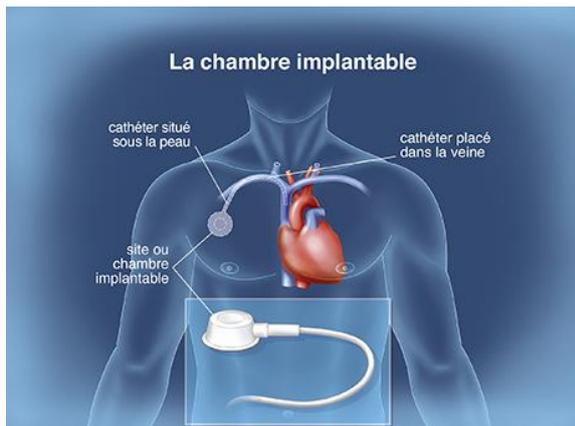


Figure 27 : Une chambre implantable percutanée (197)

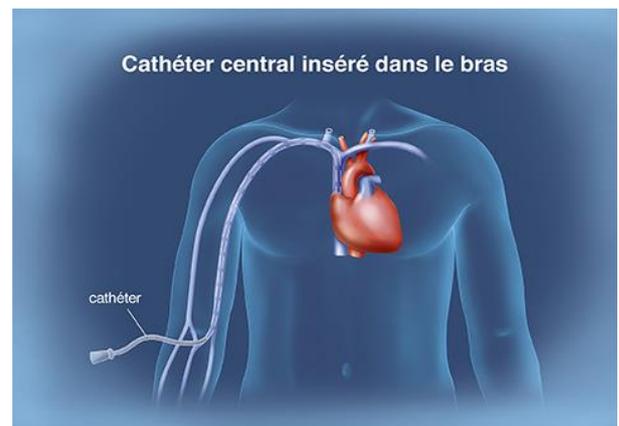


Figure 28 : Un PICC-Line (196)

II.7. La stratégie thérapeutique selon le stade du cancer bronchique non à petites cellules

Les traitements utilisés dans le cancer bronchique non à petites cellules dépendent du stade du cancer, de I à IV.

Le traitement est généralement débuté dans les 4 semaines qui suivent l'annonce du cancer. La stratégie thérapeutique est déterminée par une équipe médicale pluridisciplinaire, avec des médecins oncologues, des radiothérapeutes et des chirurgiens, en fonction du stade du cancer et de l'état général du patient. En effet, la prise en charge thérapeutique est différente selon l'étendue du cancer. (12,23,130,174,198,199)

II.7.1. Les cancers localisés

- **Stade IA (T1/N0/M0) :**

La **chirurgie** est le traitement de référence pour ce stade du cancer. Elle consiste à réaliser une lobectomie associée à un curage ganglionnaire, qui permet de retirer les ganglions lymphatiques de proximité.

Lorsque la chirurgie n'est pas réalisable, c'est-à-dire que l'état de santé du patient ne permet pas l'opération ou la tumeur ne peut pas être enlevée en entier, il est possible d'utiliser, comme alternative, la **radiothérapie thoracique stéréotaxique** si la tumeur est de petite taille, ou d'associer une radiothérapie conformationnelle et une chimiothérapie.

- **Stade IB (T2/N0/M0) :**

Le traitement utilisé à ce stade est la **chirurgie** avec une lobectomie et un curage ganglionnaire. La **radiothérapie** est une alternative à la chirurgie.

Une **chimiothérapie adjuvante** peut également être réalisée après la chirurgie en fonction du pronostic.

- **Stade II (T1/N1/M0, T2/N1/M0, T3/N0/M0) :**

La **chirurgie** est recommandée à ce stade, avec une lobectomie voire une pneumonectomie, ainsi qu'un curage ganglionnaire.

Dans le cas d'une tumeur de taille trop importante, une **chimiothérapie néoadjuvante** est proposée pour réduire la taille de celle-ci et faciliter l'opération.

La **radiothérapie thoracique** est utilisée dans le cas d'une exérèse incomplète de la tumeur ou d'une atteinte de la paroi du poumon.

Pour les tumeurs ou les patients non opérables, la radiothérapie conformationnelle associée à une chimiothérapie est mise en place.

Une radiothérapie ou une **radio-chimiothérapie** adjuvante est, à ce stade, généralement réalisée quatre à huit semaines après la chirurgie.

II.7.2. Les cancers localement avancés

- **Stade IIIA (T1/N2/M0, T2/N2/M0, T3/N1/M0) :**

La **chirurgie**, associée à un curage ganglionnaire, peut être utilisée, si la tumeur est résécable et en fonction de l'envahissement ganglionnaire. Elle est utilisée après **une chimiothérapie néoadjuvante** qui permet, tout d'abord, de réduire la taille de la tumeur.

Cependant, la chirurgie ne suffit, généralement, pas à ce stade et il est nécessaire de compléter le traitement par une chimiothérapie adjuvante postopératoire, associée éventuellement à **une radiothérapie**, pour diminuer le risque de rechute.

Dans le cas où la tumeur n'est pas opérable, une **radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle**, à une dose de 60 à 63 Gy, et une **chimiothérapie**, à base de cisplatine et vinorelbine ou de carboplatine et paclitaxel, sont mises en place seules ou en association.

- **Stade IIIB (T1/N3/M0, T2/N3/M0, T3/N2/M0, T4/N2/M0) :**

La **radiothérapie thoracique et la chimiothérapie**, à base de cisplatine et vinorelbine ou carboplatine et paclitaxel, sont utilisées de manière concomitante à ce stade du cancer.

Il est possible de réaliser une chimiothérapie seule, si la tumeur est non irradiable, ou une radiothérapie seule s'il existe une contre-indication à associer les deux.

La chirurgie n'est plus utilisée à partir de ce stade du cancer.

Une thérapie ciblée peut également être proposée à ce stade pour les tumeurs qui présentent une altération moléculaire de type mutation activatrice de l'EGFR ou translocation ALK ou ROS1.

L'immunothérapie est indiquée pour les tumeurs de stade IIIB avec un statut PDL-1 positif.

II.7.3. Les cancers métastatiques

- **Stade IV (tout T et N, M1) :**

A ce stade du cancer, il est nécessaire de rechercher la présence des récepteurs PDL1, la mutation EGFR et les translocations ALK et ROS avant de débuter un traitement de première ligne.

La radiochimiothérapie concomitante reste le traitement de référence pour les tumeurs qui ne présentent aucune altération moléculaire de type mutation EGFR ou translocation ALK ou ROS1.

A l'inverse, pour les tumeurs présentant ces altérations, une **thérapie ciblée** est le traitement de référence, à préférer par rapport à la chimiothérapie.

Il est également possible, à ce stade, d'utiliser **l'immunothérapie** qui cible les récepteurs PD1 ou PDL1 situés à la surface des cellules cancéreuses.

Le **traitement de première ligne** du cancer bronchique non à petites cellules au stade métastatique, est différent selon le sous-type de cellules dont il s'agit. (12,199)

- * **Les carcinomes non épidermoïdes métastatiques :**

- Présence d'une mutation activatrice de l'EGFR : traitement par les **inhibiteurs des tyrosines kinases au récepteur EGF**, le géfitinib, l'erlotinib ou l'afatinib qui peuvent être associés au bévacizumab.
- Présence d'une translocation ALK ou ROS1 : traitement par **les inhibiteurs de tyrosine kinase de ALK ou ROS1**, le crizotinib.
- Absence d'altération moléculaire : le traitement par **chimiothérapie** utilise un sel de platine associé à d'autres molécules. Il est adapté en fonction de l'âge du patient et de son état général :
 - Patient avec un bon état général et peu de restriction physique : chimiothérapie à base de sels de platine, cisplatine + vinorelbine ou, cisplatine + gemcitabine ou, cisplatine + docétaxel ou, cisplatine + pémétréxed ou, carboplatine + paclitaxel, et possibilité d'associer une thérapie ciblée, **l'anticorps anti-VEGF**, le bévacizumab
 - Patient de plus de 70 ans : carboplatine + paclitaxel
 - Patient avec quelques restrictions physiques : chimiothérapie à base de carboplatine associé au paclitaxel, au pémétréxed ou à la gemcitabine
 - Patient dépendant, avec des incapacités physiques totales : administration en soins palliatifs
- Présence du récepteur PDL-1 à la surface des cellules cancéreuses : traitement par des **immunothérapies**, le nivolumab ou le pembrolizumab

* **Les carcinomes épidermoïdes métastatiques :**

Le traitement est le même que le précédent, sauf le pémétréxed qui n'est pas utilisé pour ce type de cancer.

Une fois le traitement de première ligne terminé, l'oncologue juge de l'arrêt des traitements avec surveillance, si le traitement a fonctionné, de la mise en place d'un **traitement de maintenance**, si le cancer s'est stabilisé, ou il instaure un **traitement de deuxième ligne** si le premier n'a pas fonctionné et que le cancer continue de progresser.

Les **traitements de maintenance** sont différents selon les deux types de cancers :

- **Les carcinomes non épidermoïdes métastatiques :**

Le traitement est poursuivi avec le bévacizumab s'il a déjà été utilisé en première ligne. Il est possible d'utiliser l'erlotinib ou le pémétréxed (administré toutes les 3 semaines) ou l'association du bévacizumab et du pémétréxed.

- **Les carcinomes épidermoïdes métastatiques :**

L'erlotinib ou la gemcitabine sont utilisés dans le traitement de maintenance pour ce type de cancer.

Les **traitements de deuxième ligne** sont utilisés en cas d'échec aux traitements de première ligne.

Un seul médicament est utilisé en deuxième ligne, on parle de **monothérapie** : le docétaxel, administré en hebdomadaire ou tous les 21 jours ; la gemcitabine ; ou encore le pémétréxed pour les cancers non épidermoïdes. Il est également possible d'utiliser une thérapie ciblée comme l'erlotinib ou une immunothérapie comme le nivolumab.

Un **traitement de troisième ligne** peut aussi être mis en place en fonction du type de cancer :

- **Carcinome non épidermoïde** : docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines, ou pémétréxed 500 mg/m² toutes les 3 semaines, ou erlotinib 150 mg/j, ou nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou paclitaxel 90 mg/m² à J1, J8 et J15 toutes les 4 semaines associé au bévacizumab 10 mg/kg à J1 et J15 toutes les 4 semaines.
- **Carcinome épidermoïde** : docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines, ou erlotinib 150 mg/j, ou nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Tableau 5 : Traitement du CBNPC à un stade métastatique (130,200)

	Traitement de première ligne	Traitement de maintenance	Traitement de seconde ligne	Traitement de troisième ligne
Carcinome épidermoïde	<p>Chimiothérapie : Cisplatine + Gemcitabine Cisplatine + Vinorelbine Cisplatine + Docétaxel</p> <p>- Immunothérapie si statut PDL1 positif : Pembrolizumab</p>	<p>Chimiothérapie : Gemcitabine</p> <p>Thérapie ciblée : Erlotinib Bévacizumab</p> <p>Immunothérapie : Pembrolizumab</p>	<p>Chimiothérapie en monothérapie : Docétaxel (tous les 21 jours) Gemcitabine</p> <p>Thérapie ciblée : Erlotinib Afatinib</p> <p>Immunothérapie : Nivolumab</p>	<p>Chimiothérapie : Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines</p> <p>Thérapie ciblée Erlotinib 150 mg/j</p> <p>Immunothérapie : Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines</p>
Carcinome non épidermoïde	<p>* Absence de mutation :</p> <p>- Chimiothérapie : Cisplatine + Pémétrexed Cisplatine + Vinorelbine Cisplatine + Gemcitabine Cisplatine + Docétaxel Carboplatine + Paclitaxel</p> <p>* Mutation activatrice de l'EGFR :</p> <p>Thérapie ciblée par les inhibiteurs des tyrosines kinases au récepteur EGF : Géfitinib 250 mg/j Erlotinib 150 mg/j Afatinib 40 mg/j +/- associés au bévacizumab</p> <p>* Translocation ALK ou ROS1 :</p> <p>Thérapie ciblée par les inhibiteurs de tyrosine kinase de ALK ou ROS1 : Crizotinib</p> <p>* Statut PDL-1 positif :</p> <p>Immunothérapie : Nivolumab Pembrolizumab 200 mg</p>	<p>Chimiothérapie : Pémétrexed (toutes les 3 semaines) +/- associé au bévacizumab</p> <p>Thérapie ciblée : Erlotinib Bévacizumab Crizotinib</p> <p>Immunothérapie : Pembrolizumab</p>	<p>Chimiothérapie en monothérapie : Docétaxel (administré en hebdomadaire ou tous les 21 jours) Gemcitabine Pémétrexed</p> <p>Thérapie ciblée : Osimertinib (si mutation T790M) Erlotinib Afatinib</p> <p>Immunothérapie : Nivolumab Pembrolizumab</p>	<p>Chimiothérapie Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines Pémétrexed 500 mg/m² toutes les 3 semaines Paclitaxel 90 mg/m² à J1, J8 et J15 toutes les 4 semaines associé au bévacizumab 10 mg/kg à J1 et J15 toutes les 4 semaines</p> <p>Thérapie ciblée : Erlotinib 150 mg/j</p> <p>Immunothérapie : Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines</p>

II.7.4. Conclusion du traitement du cancer bronchique non à petites cellules

Aujourd'hui, l'enjeu majeur dans le traitement du cancer du poumon reste la recherche d'anomalies génétiques qui sont principalement impliquées dans le développement de ces tumeurs.

Ainsi, la recherche des anomalies moléculaires est, aujourd'hui, recommandée dès le diagnostic initial afin de déterminer au mieux le traitement à mettre en œuvre dans le CBNPC.

Tableau 6 : Stratégie thérapeutique du CBNPC selon le stade (75,199,200)

Stade IA	Stade IB	Stade II	Stade IIIA	Stade IIIB	Stade IV
<p>Chirurgie avec lobectomie + curage ganglionnaire</p> <p>Si patient non opérable : radiothérapie thoracique stéréotaxique ou radiothérapie conformationnelle</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Chimiothérapie</p>	<p>Chirurgie avec lobectomie + curage ganglionnaire</p> <p>Sinon : radiothérapie</p> <p style="text-align: center;">+/-</p> <p>chimiothérapie adjuvante</p>	<p>Chirurgie avec lobectomie ou pneumonectomie + curage ganglionnaire</p> <p style="text-align: center;">+/- radio chimiothérapie adjuvante</p> <p>Si tumeur volumineuse : chimiothérapie néoadjuvante</p> <p>Si exérèse incomplète : radiothérapie thoracique</p> <p>Si patient non opérable : radiothérapie conformationnelle + chimiothérapie</p>	<p>Chimiothérapie néoadjuvante</p> <p>Chirurgie + curage ganglionnaire + chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie</p> <p>Si tumeur non résécable : radiothérapie conformationnelle + chimiothérapie</p>	<p>Radiothérapie + chimiothérapie en association ou séparément</p> <p>Si mutation activatrice de l'EGFR ou translocation ALK ou ROS1 : thérapie ciblée</p> <p>Si statut PDL-1 positif : immunothérapie</p>	<p>Radiothérapie + chimiothérapie</p> <p>Si mutation activatrice de l'EGFR ou translocation ALK ou ROS1 : thérapie ciblée</p> <p>Si statut PDL-1 positif : immunothérapie</p>

II.8. Le suivi du traitement du cancer bronchique non à petites cellules

Le traitement anticancéreux étant très lourd, il nécessite un suivi régulier des patients afin de pouvoir identifier le moindre effet secondaire ou de détecter, le plus précocement possible, une éventuelle récurrence. En effet, le risque de réapparition du cancer bronchique est plus élevé au cours des deux années qui suivent le traitement.

De plus, un accompagnement du patient dans son sevrage tabagique est nécessaire afin d'améliorer l'efficacité de ses traitements et sa qualité de vie.

Il est important pour le patient de surveiller tout signe de récurrence (une difficulté à respirer, une toux persistante, un sifflement à la respiration, une douleur thoracique, une hémoptysie, une modification de la voix, des maux de tête persistants...) et de consulter en urgence si l'un d'entre eux apparaît, ou si son état général se dégrade (perte d'appétit, amaigrissement important, dénutrition, asthénie). (201)

Le patient doit généralement consulter son médecin traitant tous les trois mois et le spécialiste tous les six mois, notamment les deux premières années suivant le cancer, puis un contrôle annuel doit être réalisé durant toute sa vie.

Il peut lui être recommandé de réaliser certaines vaccinations comme la grippe ou les infections à pneumocoques (PREVENAR 20®).

Le patient doit être accompagné tout au long de son traitement avec divers professionnels de santé comme notamment un tabacologue, une psychologue, une assistante sociale et une diététicienne.

Le patient doit également réaliser une radiographie thoracique tous les 3 mois pendant 2 ans puis une fois par an. (202)

Un patient ayant subi une chirurgie doit réaliser, tous les 6 mois, un examen clinique, une prise de sang et un scanner thoracique. A l'inverse, les patients non opérés doivent, tous les 3 mois, réaliser un examen clinique avec une radiographie des poumons, tous les 6 mois, un scanner thoracique, et tous les ans un scanner thoraco-abdominal.

L'arrêt du tabac est la cible principale pour le patient afin de limiter le risque de développer un deuxième cancer. En effet, un patient ayant développé un cancer du poumon et qui continue de fumer a plus de risque de développer un second cancer lié au tabac tel qu'un cancer de la sphère ORL, un cancer de la vessie ou encore un cancer du second poumon.

La rechute d'un cancer broncho-pulmonaire se manifeste généralement sous forme de métastases cérébrales.

II.9. Le traitement des métastases

Le cancer pulmonaire peut entraîner l'apparition de métastases à différents endroits.

Les métastases cérébrales sont les plus fréquemment retrouvées ; en effet, le cancer du poumon est la première cause de métastases cérébrales. Dans les cancers bronchiques non à petites cellules, environ 9 à 37% des patients présentent des métastases cérébrales, pour les formes localisées et 23% pour les formes localement avancées. (199)

Ces métastases cérébrales peuvent être traitées par chirurgie ou radiothérapie lorsqu'elles ne sont que deux ou trois, mais il est généralement nécessaire de réaliser, en plus, une irradiation totale du cerveau pour éviter le risque de récurrence. (50)

De plus, un traitement symptomatique à base de corticoïdes et d'anticonvulsivants est associé. Il est également possible de trouver des métastases surrenaliennes dans le cancer du poumon qui sont traitées par chimiothérapie voire, dans certains cas, par chirurgie.

Des métastases osseuses peuvent survenir aussi et sont traitées à base de bisphosphonates (acide zolédronique) pour bloquer la résorption ostéoclastique. Ils peuvent être associés à une radiothérapie ou une chirurgie en cas de fracture.

Enfin, un cancer bronchique peut métastaser dans l'autre poumon ; ainsi, la prise en charge est la même que pour le cancer primitif, en fonction du stade et du type de cancer.

II.10. Conclusion

Le cancer bronchique est aujourd'hui principalement traité par la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux tels que la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Une nouvelle technique se développe de plus en plus depuis les années 2000, pour les tumeurs de stade précoce, l'ablation par radiofréquence ou thermo-ablation. Cette technique permet de détruire la tumeur pulmonaire par la chaleur. En effet, le radiologue introduit, par voie percutanée, une électrode dans la tumeur, tout en étant guidé à l'aide d'un scanner. Ainsi, il va faire passer un courant électrique dans cette électrode, ce qui va chauffer les cellules cancéreuses et les détruire. Cette technique est peu invasive et permet de traiter les patients qui ne peuvent supporter une chirurgie. Cependant, elle est limitée aux tumeurs de petite taille (moins de 3 centimètres) et avec au maximum 5 métastases. Ce traitement permet, en cas de rechute, de pouvoir retraiter le patient dans la zone d'ablation. (199)

III. La prise en charge à l'officine du patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules

III.1. Le sevrage tabagique

Le tabagisme représente la première cause évitable de mortalité par cancer. Il entraîne chaque année 8 millions de décès dans le monde dont 75 000 en France, en 2015, et 46 000 par cancer. (63)

Le tabac est reconnu comme le principal facteur de risque de cancer, quelle que soit la forme sous laquelle il est consommé, cigarette, cigare, tabac à rouler, pipe ou chicha. (64)

Le tabagisme est un risque majeur pour la santé et l'arrêt du tabac réduit la mortalité, notamment celle liée au cancer du poumon. Il est responsable de plus de 80% des cancers broncho-pulmonaires et a entraîné 20 900 décès par cancer du poumon, en 2011, en France. Le tabagisme touche également de nombreux autres organes. En effet, 50% des décès par cancer chez l'homme sont dus au tabagisme (cancer du poumon, cancer ORL, cancer de la vessie, cancer de l'œsophage...) contre 10% chez la femme. Cependant, le tabagisme augmente de plus en plus chez les femmes et peut devenir la première cause de mortalité féminine dans les années à venir. (52)

Le tabagisme entraîne des effets néfastes chez un fumeur dès la consommation d'une cigarette par jour. Plus la personne fume de cigarettes et plus elle fume longtemps, plus le risque de cancer est élevé. (Figure 29)

En effet, selon l'Institut National du Cancer, INCa, le risque de développer un cancer lié au tabac dépend de 3 facteurs : l'âge de début, la durée du tabagisme et la consommation moyenne de tabac.

De plus, on estime que le tabagisme passif, c'est-à-dire, l'exposition d'une personne, non fumeuse, à la fumée du tabac, entraîne environ 1100 décès chaque année.

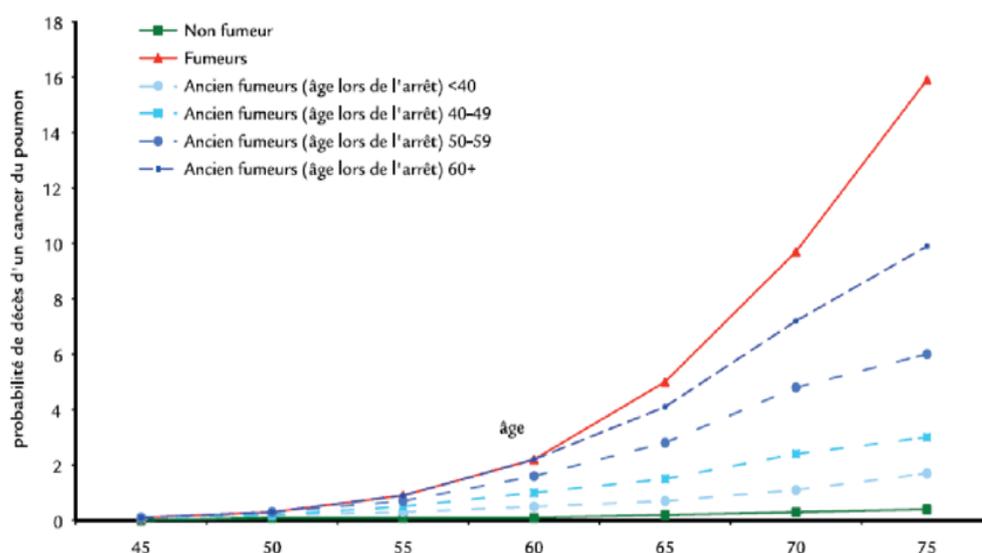


Figure 29 : Probabilité de décès d'un cancer du poumon selon l'âge du patient et son statut tabagique (203)

Depuis de nombreuses années, la France met en place différents plans de santé publique pour lutter contre le tabac (53,70,204,205):

- En 1976 : la loi Simone Veil a été la première loi française dans la lutte antitabac. Celle-ci limite la publicité et interdit de fumer dans certains lieux publics.
- En 1991 : la loi Evin est venue compléter la loi précédente en interdisant complètement toute publicité sur le tabac et en interdisant également de fumer dans tous les lieux publics et les transports en commun.
- En 2001 : une directive européenne est mise en place pour réglementer la présentation, la fabrication et la vente des cigarettes et autres produits du tabac. Ainsi, une teneur maximale en nicotine, en goudron et en monoxyde de carbone a été définie dans les cigarettes.
- En 2003-2007, le plan cancer a fixé 9 mesures afin de lutter contre le tabac dont principalement, limiter l'accès aux produits du tabac, redonner une autre image du tabac dans la société et enfin encourager et accompagner l'arrêt du tabac. Des mesures d'interdiction ont été mises en œuvre, des taxes ont été rajoutées pour augmenter le prix des cigarettes, de nombreuses communications ont été faites pour aider les patients au sevrage tabagique, informer sur le risque de cancers liés au tabac.
- En 2007 : Un décret Bertrand interdit le tabac dans les entreprises.
- En 2008 : L'interdiction de fumer est étendue dans les bars et restaurants, les hôtels, les casinos et les discothèques.
- En 2015 : le paquet neutre est adopté en France
- En 2016 : l'opération « mois sans tabac » est lancée ; elle consiste à proposer à tous les fumeurs d'arrêter de fumer pendant un mois entier. En effet, une abstinence d'un mois permet de diminuer la dépendance, ainsi le fumeur a 5 fois plus de chance d'arrêter définitivement. Cette campagne se déroule durant le mois de novembre de chaque année.

Alors, toutes ces mesures ont permis, depuis les années 90, de diminuer la prévalence des fumeurs, qui est passée à 29,5% en 2007. Cependant, l'objectif fixé à 20% par l'Organisation Mondiale de la Santé, OMS, n'est pas encore atteint aujourd'hui.

En France, en 2022, environ 31,8% des personnes entre 18 et 75 ans déclaraient fumer et parmi elles, 24,5% le faisaient quotidiennement. Ainsi, un programme national a été mis en place en France et a pour objectif de diminuer encore la consommation de tabac chez les jeunes pour avoir des adultes non-fumeurs. (206)

Pour un patient atteint de cancer bronchique, l'arrêt du tabac est primordial afin d'améliorer son pronostic et de réduire le risque d'apparition d'un second cancer. En effet, une fois le cancer du poumon traité, il est possible pour le patient de développer une nouvelle tumeur sur l'autre poumon, un cancer de la vessie ou un cancer ORL (bouche, langue, larynx...), qui ont souvent pour origine une exposition au tabac. De plus, le tabagisme diminue la tolérance et l'efficacité des traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées, tout en augmentant le risque de complications post-opératoires.

En effet, une étude publiée, en 2021, par le Centre International de Recherche sur le Cancer, CIRC, a montré l'impact de l'arrêt du tabac sur la survie de 500 patients qui étaient atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à un stade précoce et qui fumaient au moment du diagnostic de leur cancer. Cette étude a alors permis d'observer, chez ces patients, une

amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression de la maladie. (53)

Le sevrage tabagique est donc au premier plan dans la prise en charge du cancer du poumon quel que soit le stade de la maladie. Il doit être débuté le plus précocement possible, dès lors que le patient réalise un examen tomodensitométrique (TDM) du thorax afin de dépister un cancer bronchique. Plus l'arrêt du tabac est précoce, plus les bénéfices du sevrage sont importants.

Cependant, le tabac est une addiction, avec une dépendance à la nicotine ; aussi, le sevrage tabagique d'un patient nécessite, généralement, un conseil et un accompagnement médical. En effet, le soutien au patient sur le long terme est un élément essentiel au sevrage, afin de l'aider et de l'encourager lors d'éventuelles rechutes. On considère qu'un fumeur a 70% plus de chances d'arrêter s'il reçoit l'aide d'un professionnel de santé. (207)

Lors d'un diagnostic de cancer du poumon, le fumeur peut se retrouver dans l'obligation d'arrêter de fumer de manière brutale, par la peur, la souffrance physique mais également lors de l'hospitalisation à la suite de son cancer, sans vraiment avoir eu le temps d'y réfléchir. Les professionnels de santé vont alors jouer un rôle majeur afin de l'accompagner en l'informant des différentes possibilités d'aide à l'arrêt et des bénéfices de l'arrêt du tabac dans son cancer (diminution de la mortalité et du risque de second cancer) pour renforcer sa motivation. En effet, le niveau de motivation de la personne est l'élément principal du résultat de la prise en charge dans l'arrêt du tabac.

Le sevrage du patient commence tout d'abord par une évaluation de sa dépendance tabagique puis, grâce à ce résultat, le professionnel de santé détermine les traitements à mettre en œuvre.

III.1.1. Evaluation de la dépendance tabagique du patient

La **nicotine** est un alcaloïde toxique issu de la plante de tabac, *Nicotiana tabacum*, qui agit comme psychotrope stimulant au niveau du système du nerveux. Cette substance module la libération de neurotransmetteurs et principalement de la dopamine, responsable du plaisir, qui intervient dans le phénomène de dépendance en se fixant aux récepteurs nicotiques présents dans le cerveau. Ces récepteurs nicotiques sont des récepteurs cholinergiques constitués de sous-unités α et β , dont $\alpha 4$ et $\beta 2$ qui ont une grande affinité pour la nicotine. Ainsi, la nicotine prend la place de l'acétylcholine sur ces récepteurs nicotiques et entraîne la libération de dopamine qui provoque le plaisir du fumeur. (208,209)

La nicotine possède une demi-vie courte (environ 2-3 heures) ; ainsi, à chaque cigarette fumée, la nicotémie augmente, ce qui stimule de manière répétée les récepteurs et entraîne une libération accrue de dopamine. Un fumeur chronique maintient un taux de nicotine constant durant la journée et entraîne ainsi une désensibilisation des récepteurs nicotiques. En effet, ces récepteurs deviennent moins sensibles à la nicotine car ils sont saturés donc le fumeur a besoin d'augmenter sa dose de nicotine donc de fumer plus pour ressentir les mêmes effets.

Or, pendant la nuit, la nicotémie diminue et permet à une partie des récepteurs de retrouver leur sensibilité. Ceci provoque une augmentation anormale des transmissions cholinergiques et ainsi des sensations d'inconfort et de manque qui poussent la personne à fumer une nouvelle cigarette dès le réveil.

La nicotine prise par voie inhalée est très rapidement absorbée et atteint les récepteurs nicotiques du cerveau en seulement 7 secondes. Le patient se trouve ainsi rapidement dans un état de relaxation et de plaisir qui le pousse à renouveler la prise. En effet, un arrêt de la consommation provoque une irritabilité, une agressivité du patient qui traduit un syndrome de manque et ainsi une dépendance physique au tabac. (Figure 30)

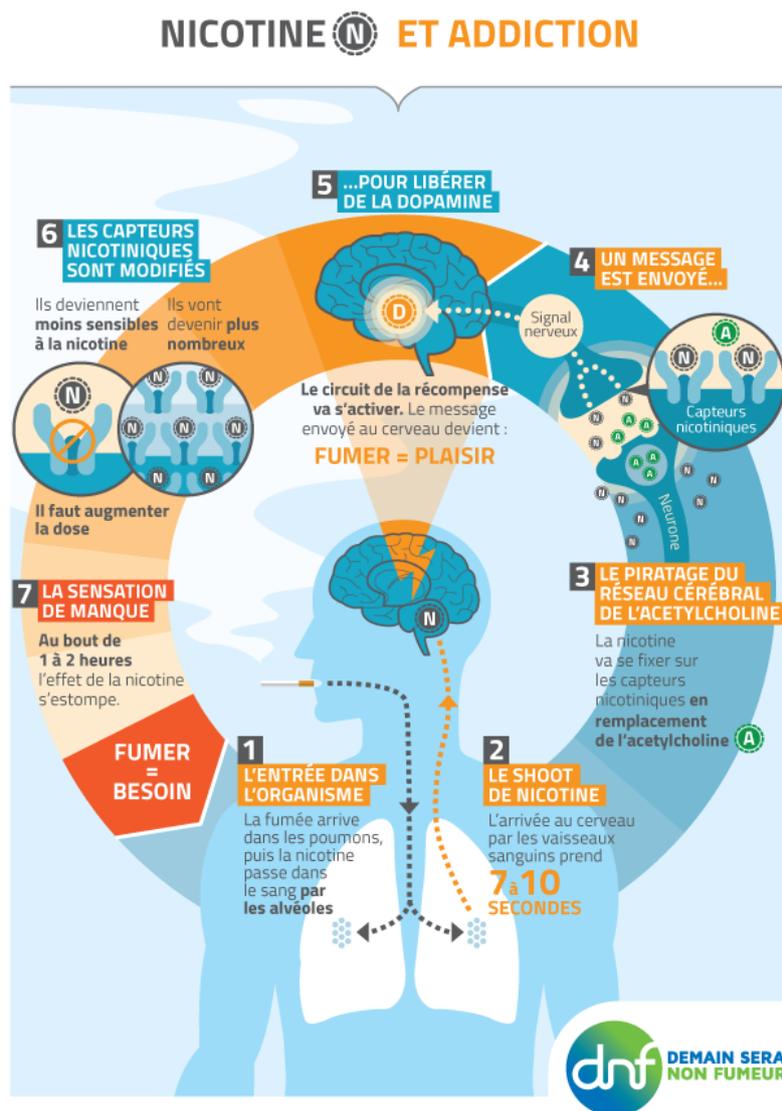


Figure 30 : Mode d'action de la nicotine au niveau du cerveau (210)

Cette dépendance au tabac se détermine à l'aide du **test de Fagerström** (figure 31) qui consiste à répondre à 6 questions, donnant à la fin un score sur 10 points, représentatif de l'intensité de la dépendance au tabac. (59)

Test de Fagerström en six questions

1. Le matin, combien de temps après être réveill(e), fumez-vous votre première cigarette ?

a. Dans les 5 minutes	3
b. 6 - 30 minutes	2
c. 31 - 60 minutes	1
d. Plus de 60 minutes	0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques)

a. Oui	1
b. Non	0
3. À quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ?

a. À la première de la journée	1
b. À une autre	0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

a. 10 ou moins	0
b. 11 à 20	1
c. 21 à 30	2
d. 31 ou plus	3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

a. Oui	1
b. Non	0
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

a. Oui	1
b. Non	0

Interprétation selon les auteurs :

- entre 0 et 2 : pas de dépendance ;
- entre 3 et 4 : dépendance faible ;
- entre 5 et 6 : dépendance moyenne ;
- entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte.

Références : Heatherton *et coll.*, 1991, Fagerström 2012.

Figure 31 : Test de Fagerström (211)

La question numéro 1, concernant le délai entre le réveil et la 1^{ère} cigarette fumée, et la question numéro 4, « combien de cigarettes sont fumées par jour », sont les plus importantes et permettent d'obtenir un score sur 6 points, correspondant au « Fagerström simplifié ». (Figure 32)

Test de Fagerström simplifié en deux questions

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance ;
- 2-3 : dépendance modérée ;
- 4-5-6 : dépendance forte.

Figure 32 : Test de Fagerström simplifié (212)

Ce test permet, par la suite, de déterminer les traitements à mettre en place pour le sevrage du patient.

Il est également possible, lors de la première consultation avec l'addictologue, de mesurer le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré, car celui-ci augmente avec l'intensité de l'inhalation. En effet, un fumeur de 20 cigarettes par jour peut avoir un même taux de monoxyde de carbone qu'une personne fumant 15 cigarettes par jour car ce dernier peut, par exemple, inhaler des bouffées de plus grand volume, augmenter le temps d'apnée à chaque bouffée et ainsi inhaler de la fumée de manière plus intense.

Cette mesure permet alors de quantifier l'intensité du tabagisme de manière plus précise et ainsi d'adapter le choix thérapeutique au patient.

Dans les 24 heures qui suivent l'arrêt du tabac, le taux de monoxyde de carbone se normalise et devient inférieur à 5 ppm, cela permet alors de confirmer l'abstinence du patient et l'encourager dans son sevrage en voyant une conséquence positive et rapide de son arrêt. (59)

Une fois la dépendance du patient à la nicotine mesurée, il est nécessaire de mettre en place une substitution nicotinique pour limiter le syndrome de manque qui survient dans les semaines qui suivent l'arrêt du tabac et qui peut entraîner une rechute précoce.

III.1.2. Les substituts nicotiniques

Les substituts nicotiniques ont été mis sur le marché pour la première fois en 1987 sous forme de gommes à mâcher puis en 1992 sous forme de timbres.

Ces traitements de substitution nicotinique (TNS), utilisés en première intention, permettent dans un premier temps de diminuer le nombre de cigarettes fumées par jour puis d'arriver par la suite à un arrêt total de consommation de tabac. En effet, ils sont utilisés pour compenser l'absence de nicotine due à la privation de tabac et pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage (nervosité, insomnies, fringales).

Ces différents TNS peuvent être utilisés par tous les patients à partir de 15 ans, y compris les femmes enceintes et ne possèdent aucune contre-indication. De plus, depuis janvier 2019, ils sont remboursés à 65% par la sécurité sociale sur prescription médicale. Ces traitements peuvent être prescrits par presque tous les professionnels de santé (médecin, sage-femme, dentiste, infirmier et kinésithérapeute). (213)

Il existe actuellement cinq formes galéniques de TNS (52) :

Tableau 7 : Les différents traitements de substitution nicotinique (214–218)

Traitements	Dosages	Voie d'administration	Posologie	Effets secondaires
<p>Patches ou timbres</p> <p><i>Nicotinell</i> <i>Nicoretteskin</i> <i>Niquitin</i> <i>Nicopatchlib</i> <i>Nicotine EG</i></p> 	<p>25 mg/16h 15 mg/16h 10 mg/16h 21 mg/24h 14 mg/24h 7 mg/24h</p>	<p>Voie transdermique : ils délivrent une quantité de nicotine à travers la peau</p>	<p>Laissés en place 24h ou 16h et changés tous les jours</p>	<p>Allergies cutanées Troubles du sommeil : il est possible de le retirer pour la nuit</p>
<p>Gommes à mâcher</p> <p><i>Nicorette</i> <i>Nicotinell</i></p> 	<p>2 mg 4 mg</p>	<p>Voie orale : absorption à travers la muqueuse buccale</p>	<p>Gardées en bouche pendant 20 à 30 minutes et mâchées une fois par minute ; dès que l'envie apparaît ; maximum 30 gommes par jour</p>	<p>Epigastralgies, hoquets (ne pas avaler trop rapidement sa salive)</p>
<p>Comprimés à sucer ou sublinguaux</p> <p><i>Nicorette</i> <i>Nicotinell</i> <i>Nicopass</i> <i>Niquitin minis</i></p> 	<p>1 mg 1,5 mg 2 mg 2,5 mg 4 mg</p>	<p>Voie orale : absorption à travers la muqueuse buccale</p>	<p>Sucer le comprimé, sans le croquer, ou le laisser fondre sous la langue</p>	<p>Sensation de brûlures et de picotements de la muqueuse buccale aux premières prises</p>
<p>Spray buccal</p> <p><i>Nicorette</i> <i>Nicotine EG</i></p> 	<p>1 mg/dose</p>	<p>Voie orale : absorption à travers la muqueuse buccale</p>	<p>Maximum 4 pulvérisations par heure et 2 pulvérisations par prise</p>	<p>Sècheresse et irritation de la bouche et de la gorge</p>

<p>Inhaleur</p> <p><i>Nicorette</i></p> 	<p>10mg 15mg</p>	<p>Voie orale : absorption à travers la muqueuse buccale</p>	<p>Maximum 12 cartouches par jour</p>	<p>Irritation de la bouche et de la gorge</p>
---	----------------------	--	---	---

L'absorption de la nicotine à travers la peau, avec un timbre, se fait lentement et le plateau de nicotémie est obtenu dans les 2 heures qui suivent la pose du patch. Ces patchs, laissés en place durant toute la nuit, permettent au patient d'avoir une nicotémie dès le matin et ainsi, de mieux contrôler l'envie de fumer souvent présente au réveil.

Les gommes à mâcher, les comprimés à sucer et le spray buccal permettent une absorption de nicotine très rapide et soulagent le manque en quelques minutes mais leur effet s'estompe rapidement.

De même pour l'inhaleur, l'absorption par la muqueuse buccale est très rapide et celui-ci permet en plus de reproduire la « gestuelle » du comportement du fumeur. (Figure 33)

Le spray nasal qui était utilisé autrefois a été interdit en France car il provoquait lui-même une addiction.

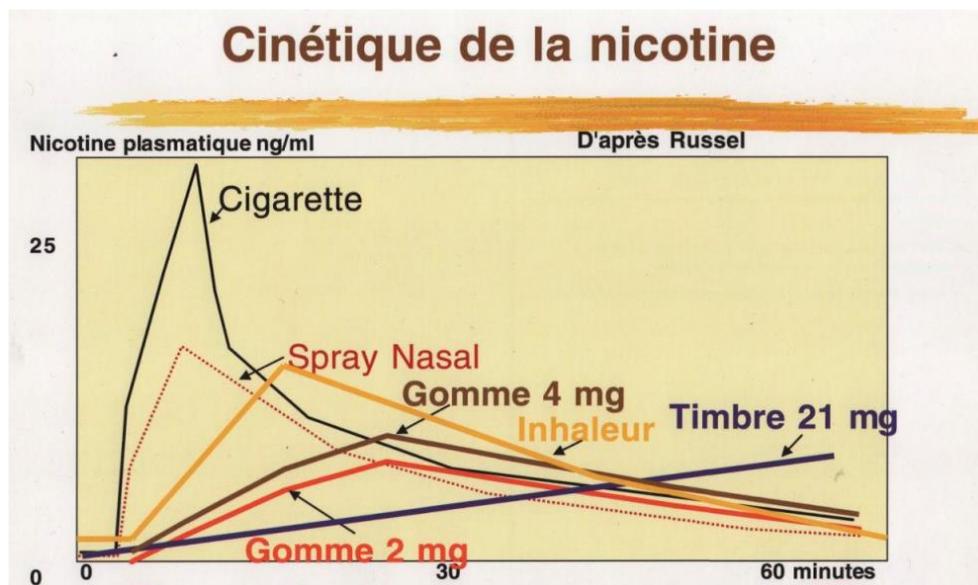


Figure 33 : Cinétique de la nicotine en fonction des différents TNS (219)

La posologie des substituts nicotiniques est adaptée à la dépendance du patient à la nicotine, mesurée à l'aide du test de Fagerström, et elle est, ensuite, modifiée au bout de quelques jours en fonction de la réponse du patient. En effet, des signes de manque tels qu'une irritabilité, une anxiété ou encore une envie de fumer, amèneront à une augmentation de dosage. Par opposition, des signes de surdosage tels que des maux de tête, des nausées et des vomissements, des sueurs et tremblements, une insomnie, entraineront une diminution de la dose. (213)

Généralement, il est considéré que 1 mg de nicotine correspond à 1 cigarette fumée. Ainsi, pour une personne fumant environ 20 cigarettes par jour, il est nécessaire d'utiliser un traitement substitutif dosé à 20 mg minimum.

Il est également possible d'associer plusieurs formes galéniques de traitement de substitution. En effet, le schéma thérapeutique le plus fréquent consiste à associer un patch, qui diffuse sur 24 ou 16 heures et qui permet d'obtenir une dose constante de nicotine, avec des gommes à mâcher ou des comprimés sublinguaux, qui traitent les envies irrésistibles de fumer. Le patient, selon ses besoins, son environnement, son stress, peut gérer lui-même son traitement et prendre le nombre de gommes qu'il souhaite au cours de la journée tant qu'aucun signe de surdosage n'apparaît.

En général, pour un patient qui fume moins de 10 cigarettes par jour, les formes orales seules peuvent être conseillées. Pour les patients fumant entre 10 et 20 cigarettes par jour, il est conseillé d'utiliser les patchs à dosage moyen (14 mg/24h) avec possibilité d'associer les formes orales ; pour les patients entre 20 et 30 cigarettes par jour, les patchs de plus haut dosage (21 mg/24h) sont recommandés, toujours associés aux formes orales. Enfin, pour les patients très dépendants qui fument plus de 30 cigarettes par jour, il est possible d'utiliser simultanément deux patchs et les formes orales.

Lors de la mise en place du traitement, le patient est surveillé et une nouvelle consultation est nécessaire la semaine suivant son arrêt. Celle-ci permet de vérifier l'absence de signe de surdosage ou au contraire de manque. Ainsi, si cette dose initiale convient au patient, elle est maintenue pendant quatre semaines environ puis réadaptée à la prochaine consultation. La décroissance des doses est progressive et tout signe de sous-dosage entraîne une ré-augmentation des doses durant quelques jours ou semaines avant d'envisager une nouvelle diminution.

La durée de traitement est généralement longue et dépend de la dose initiale (plus elle est élevée, plus la diminution de posologie est longue).

Les consultations médicales et les entretiens au comptoir avec l'équipe pharmaceutique sont importants pour soutenir le patient. En effet, le pharmacien peut éventuellement détecter les signes de sur- ou de sous-dosage non décelés par le patient et ainsi, le conseiller sur l'adaptation de son traitement en attendant la prochaine consultation. Il est nécessaire d'accompagner le patient et de l'encourager si celui-ci se trouve dans une période difficile qui le pousse à augmenter sa consommation en substituts nicotiques, afin d'éviter une éventuelle rechute.

III.1.3. Les traitements médicamenteux

Il existe, par ailleurs, deux médicaments utilisés dans le sevrage tabagique (217) :

- Le **Bupropion ZYBAN®** LP 150 mg est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, utilisé initialement comme antidépresseur. (220)
 - Il est indiqué aujourd'hui en aide au sevrage tabagique. Ce traitement doit être débuté avant l'arrêt du tabac, à raison de 1 comprimé par jour pendant 6 jours

puis 1 comprimé matin et soir, en respectant un intervalle de 8h entre chaque prise. La durée du traitement est de 7 à 9 semaines et l'arrêt total du tabac doit être décidé entre le 7^{ème} et 14^{ème} jour du traitement.

- Ce médicament présente cependant de nombreux effets indésirables : sensation de bouche sèche, céphalées, nausées, vomissements, dépression, risque de convulsions et insomnies.
 - Il possède également de nombreuses contre-indications avec d'autres médicaments (Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase IMAO qui sont des antidépresseurs) et avec beaucoup de pathologies (troubles bipolaires, boulimie, épilepsie), ce qui limite ainsi son utilisation.
- La **Varénicline CHAMPIX®** 0,5 ou 1 mg est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine $\alpha 4$ et $\beta 2$, impliqués dans la dépendance au tabac, et il antagonise les effets de la nicotine en empêchant sa liaison aux récepteurs nicotiniques. (221)
- Ce traitement doit être débuté 1 à 2 semaines avant la date choisie pour arrêter de fumer et dure 12 semaines. Du jour 1 au jour 3, le patient doit prendre un comprimé à 0,5 mg par jour puis du jour 4 au jour 7, 0,5 mg matin et soir et enfin du jour 8 jusqu'à la fin du traitement, il faut prendre un comprimé à 1 mg matin et soir.
 - Ce médicament présente des effets indésirables (nausées fréquentes, maux de tête, insomnies) et entraîne parfois des modifications du comportement avec une dépression, des idées suicidaires et des tentatives de suicide.

Compte-tenu des nombreux effets indésirables et contre-indications, ces deux médicaments ne doivent être utilisés qu'en seconde intention, seulement après échec des traitements nicotiniques de substitution et uniquement chez les gros fumeurs. Ces médicaments, une fois mis en place, nécessitent un soutien psychologique et un suivi par le médecin traitant.

III.1.4. La cigarette électronique

La cigarette électronique est apparue en France en 2010, il s'agit d'un système électronique qui délivre de la nicotine (SEDEN).

En 2020, une étude a montré que 34,7% des Français entre 18 et 75 ans ont déjà essayé la cigarette électronique, 5,4% vapotent et 4,3% l'utilisent de façon quotidienne. (222)

Ce dispositif est composé d'une batterie, d'une résistance et d'un réservoir qui renferme un liquide. Ce liquide contient différentes substances, telles que la nicotine et des arômes, qui sont dissoutes dans du propylène glycol. Ainsi, lorsqu'une personne vapote, c'est-à-dire aspire de la vapeur, le liquide est chauffé à 60°C par la résistance, il est alors transformé en fines gouttelettes mélangées avec de l'air ; cela donne de la vapeur et crée un aérosol. (Figure 34) (223,224)

La dose de nicotine mise dans le liquide est choisie par le vapoteur lui-même, en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour, et celle-ci peut être diminuée progressivement.



Figure 34 : La cigarette électronique (222)

La cigarette électronique ne fonctionne pas par combustion, ainsi le vapoteur ne va pas inhaler les substances cancérigènes présentes dans la fumée du tabac d'une cigarette classique telles que le monoxyde de carbone. Ainsi, elle apparaît comme moins dangereuse avec des effets moins irritants et moins toxiques que le tabac.

Cependant, de nombreuses incertitudes persistent sur les réels effets de ce produit sur la santé, lors d'une utilisation prolongée. En effet, la e-cigarette peut contenir d'autres produits chimiques nocifs, tels que le formaldéhyde, ou encore des métaux lourds nocifs, le plomb ou le nickel. Ces différentes substances se déposent dans les poumons lors de l'inhalation et peuvent entraîner des maladies pulmonaires ou un risque de cancer, avec une utilisation prolongée, notamment des cancers des voies respiratoires hautes, des sinus ou nasopharyngés. (225)

Ainsi, le risque de cancer associé à l'utilisation de vapoteuses sur le long terme est moindre par rapport aux cigarettes de tabac mais non nul.

La vapoteuse est alors déconseillée chez les personnes qui ne fument pas, afin de ne pas leur donner envie de fumer des cigarettes classiques. (224,225)

Aujourd'hui, elle est majoritairement utilisée chez les fumeurs, afin de les aider à diminuer leur consommation de cigarettes (3 personnes sur 10) ou d'arrêter complètement (6 personnes sur 10). Cependant, de nombreuses études sont actuellement en cours afin d'évaluer la nocivité de ces cigarettes électroniques et de savoir si elles permettent réellement d'aider les fumeurs à l'arrêt du tabac. L'Organisation Mondiale de la Santé précise qu'à ce jour, les données disponibles sur l'utilisation des cigarettes électroniques dans le sevrage tabagique ne sont pas concluantes. (222,226)

Cette e-cigarette peut, malgré tout, être utilisée simultanément avec les substituts nicotiniques comme les patches.

La cigarette électronique n'est bénéfique dans le cancer bronchique que si le patient arrête complètement de fumer et de vapoter. En effet, une étude coréenne publiée en mai 2024 a montré que le risque de décès par cancer du poumon est multiplié par 2,85 chez les fumeurs qui ont arrêté de fumer depuis cinq ans et plus mais qui vapotent, alors que pour ceux qui ne vapotent pas ce risque est diminué de 36%. (227)

III.1.5. Conclusion

Le tabac est reconnu comme le principal facteur de risque de pathologie cancéreuse et l'arrêt du tabac a montré un réel intérêt quel que soit le stade de la maladie.

Le recours à la substitution nicotinique a permis de rendre le sevrage tabagique plus confortable en limitant les effets secondaires à l'arrêt du tabac.

L'ensemble des professionnels de santé joue un rôle important afin de conseiller au mieux et de traiter les patients fumeurs atteints d'un cancer pour augmenter la qualité et leur espérance de vie.

Les rechutes étant généralement fréquentes dans la première année, il est nécessaire d'accompagner le patient et de lui permettre un suivi régulier. Les consultations médicales permettent durant tout le traitement d'adapter les doses des différents substituts nicotiniques utilisés, de surveiller la bonne tolérance et de diminuer progressivement le dosage.

L'équipe officinale joue également un rôle dans ce maintien de l'abstinence, en surveillant les effets indésirables des traitements, en entretenant une relation de confiance au comptoir avec le patient lui permettant d'indiquer les effets ressentis par le manque, les éventuels changements de comportement depuis l'arrêt. Il est aussi nécessaire d'encourager le patient, de l'aider à dédramatiser lors d'une consommation accidentelle d'une cigarette et enfin, de limiter sa culpabilité lors d'une rechute totale. Il est important d'aider le patient à avoir confiance en lui, de le féliciter dans chaque étape franchie et de lui expliquer que les rechutes ne sont que des étapes pour arriver à l'arrêt définitif.

Enfin, il est important de rappeler que même pour une personne qui a beaucoup fumé et pendant longtemps, l'arrêt du tabac est toujours bénéfique pour la santé et qu'il n'est jamais trop tard pour arrêter.

III.2. L'accompagnement du patient dans son traitement à l'officine

L'accompagnement du patient, ainsi que de son entourage, est primordial pendant toute la durée du traitement, afin de l'aider à gérer au mieux les conséquences de sa maladie et d'améliorer sa qualité de vie. Cela représente, en oncologie, les soins de support, qui sont définis comme « l'ensemble des soins et soutiens qui peuvent être proposés à une personne atteinte de cancer, en association avec les traitements antitumoraux, pour lui offrir la meilleure qualité de vie possible ». (228)

En effet, une équipe soignante, regroupant différents professionnels de santé spécialisés, est présente pour aider le patient : (229,230)

- Une diététicienne peut proposer au patient de pratiquer une activité physique régulière ou l'aider en cas de troubles de l'alimentation.

- Un psychologue peut lui permettre de parler et lui apporter un soutien moral.
- Un kinésithérapeute, par ses soins, facilite la cicatrisation après une chirurgie et lutte contre les douleurs et raideurs articulaires.
- Le médecin traitant est présent pour lui expliquer le protocole choisi, en complément de l'oncologue, mais également pour l'aider à arrêter de fumer par exemple.

Les soins de support viennent compléter les traitements antitumoraux pour soulager les différents effets indésirables qui peuvent être ressentis durant le traitement de la maladie comme la fatigue, les douleurs et les troubles digestifs par exemple. Ils interviennent également pour accompagner le patient dans sa souffrance physique et psychique, la perturbation de son image corporelle, ses difficultés sociales voire, pour certains patients, l'accompagnement de fin de vie. (229)

Le pharmacien joue un rôle important à l'officine pour les patients atteints de cancer. Il peut proposer de réaliser des séances d'éducation thérapeutique, comme nous le verrons par la suite, pour améliorer l'observance au traitement. De plus, il conseille le patient pour l'utilisation de compléments alimentaires qui sont compatibles avec son traitement afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses et il l'accompagne dans la gestion de ses effets indésirables en lui proposant différents conseils.

III.2.1. Conseils pratiques pour la gestion des effets indésirables des traitements

La présence d'effets indésirables ne signifie pas que le traitement est actif et inversement l'absence d'effets indésirables ne signifie pas que le traitement est inefficace.

Ainsi, il est important pour le patient de signaler à son médecin tout effet indésirable afin d'adapter le traitement, de le modifier ou de l'interrompre pour permettre à l'organisme de récupérer. Cependant, certains effets indésirables sont inévitables et des conseils sont préconisés au patient pour les supporter au mieux.

En effet, les effets indésirables des différents traitements dépendent du type de traitement utilisé et de sa durée, mais également de l'état du patient.

III.2.1.1. Traitement des nausées et vomissements

La chimiothérapie entraîne des nausées et vomissements dans la majorité des cas. Ainsi, le cisplatine, molécule la plus utilisée dans le traitement du cancer bronchique, est hautement émétisant et entraîne des nausées et vomissements dans plus de 90% des cas.

Il existe trois types de nausées et vomissements chimio-induits, NVCI, selon leur apparition ; les NVCI d'anticipation dus à l'anxiété, qui surviennent avant l'administration de la chimiothérapie, les NVCI aigus qui apparaissent dans les premières 24 heures et enfin les retardés qui peuvent survenir au-delà de 24 heures et qui durent jusqu'à 5 jours.

Il existe aujourd'hui différents traitements antiémétiques qui sont utilisés pour limiter et soulager ces NVCI (231) :

- Les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 tels que le métoclopramide PRIMPERAN® et le métopimazine VOGALENE®. Ils sont généralement utilisés pour les chimiothérapies faiblement émétisantes.
- Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT₃, les sétrons. On retrouve principalement l'ondansétron ZOPHREN® à 4 ou 8 mg, médicament d'exception qui peut être administré toutes les 12 heures, par voie orale en comprimé orodispersible ou en film sublingual SETOFILM®, environ 2 heures avant le traitement puis pour une durée de 2 à 5 jours.
- Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine NK₁, tels que l'aprépitant EMEND®. Il s'agit d'un médicament d'exception administré par voie orale et majoritairement sur 3 jours : la première gélule dosée à 125 mg est prise une heure avant le début de la chimiothérapie puis une gélule de 80 mg est prise le matin à J2 (lendemain de la chimiothérapie) et une autre à J3.
- Les corticoïdes comme la dexaméthasone DECTANCYL® et la méthylprednisolone SOLUMEDROL® sont plutôt utilisés pour les NVCI retardés. La dexaméthasone est généralement associée à l'aprépitant et administrée à 12 mg, 30 minutes avant la chimiothérapie et à 8 mg les trois jours suivants.

Enfin, pour les NVCI d'anticipation, il est possible de prescrire de l'alprazolam XANAX® au patient, un à deux jours avant la cure de chimiothérapie pour réduire l'anxiété.

De nombreux conseils peuvent être donnés et rappelés au patient au comptoir pour limiter ces NVCI (232) :

- Fractionner les repas en 6 ou 8 petits repas pour mieux digérer, manger lentement et bien mastiquer
- Privilégier les aliments froids ou tièdes qui sont moins odorants que les plats chauds et éviter les aliments gras et frits
- Boire beaucoup d'eau notamment entre les repas et limiter pendant les repas
- Eviter de se coucher dans les 30 minutes qui suivent un repas
- Eviter de consommer du tabac
- Après une chimiothérapie, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et de sucer des bonbons à la menthe pour éliminer le goût désagréable.

III.2.1.2. Traitement des diarrhées

Les diarrhées sont assez fréquentes chez les patients sous traitements anticancéreux. Elles nécessitent une vigilance particulière chez les personnes âgées et il est nécessaire d'hospitaliser, en urgence, un patient en cas de diarrhée persistante ou de diarrhée associée à de la fièvre.

Un traitement anti-diarrhéique peut être prescrit en prévention, comme le lopéramide IMODIUM® ou le racécadotril TIORFAN®.

De plus, il est conseillé au patient de privilégier une alimentation pauvre en fibres, avec plutôt du riz, des carottes, des bananes, des pommes de terre à la vapeur par exemple, mais également de boire beaucoup d'eau, afin d'éviter une déshydratation liée aux diarrhées. (232)

III.2.1.3. Traitement de la constipation

Certains traitements peuvent, à l'inverse, entraîner une constipation mais, généralement, le ralentissement du transit est dû au manque d'activité physique et, parfois, aux traitements antiémétiques vus précédemment.

Il faut conseiller au patient de consommer des aliments riches en fibres comme les fruits et les légumes frais, des compotes de pruneaux, de boire minimum 2 litres d'eau par jour mais surtout, de pratiquer une activité physique régulière, comme de la marche. (232)

III.2.1.4. Traitement des mucites ou stomatites

La mucite est caractérisée par une inflammation des muqueuses et plus particulièrement, la stomatite est une mucite de la bouche.

Certains médicaments de chimiothérapie, comme la capécitabine ou le 5-fluorouracile, provoquent une fragilité des muqueuses du tube digestif et de la bouche, entraînant l'apparition de plaies buccales, d'aphtes ou de sécheresse buccale. Ces stomatites peuvent être douloureuses et entraîner des difficultés à avaler. (233)

Afin de soulager ou d'éviter ces inflammations, il est conseillé au patient de se brosser les dents avec une brosse à dent souple et de réaliser des bains de bouche à base de bicarbonate de soude, après les repas. Il ne faut surtout pas utiliser de bain de bouche à base d'alcool qui pourraient provoquer des sensations de brûlures. (234)

L'oncologue peut prescrire au patient des traitements antifongiques si ce dernier présente une mycose buccale, mais également des pansements gastriques à boire, tels que le Gaviscon®, pour limiter les reflux gastro-œsophagiens.

Certains conseils peuvent être donnés à l'officine (232) :

- Ne pas manger trop chaud
- Préférer les aliments mous ou mixés
- Eviter les aliments épicés, acides et irritants comme la moutarde ou la vinaigrette
- Eviter les aliments qui favorisent l'apparition d'aphtes tels que les noix ou l'ananas
- Privilégier les sorbets ou les glaces à l'eau
- Eviter de consommer du tabac et de l'alcool durant les semaines qui suivent le traitement de chimiothérapie
- Boire beaucoup d'eau
- Hydrater les lèvres

III.2.1.5. Traitement de la fatigue et de la perte d'appétit

La fatigue est un symptôme très largement ressenti chez les patients atteints de cancer. Cette fatigue est majoritairement due à une anémie amenée par les traitements anticancéreux. Cependant, elle peut aussi être provoquée par une perte d'appétit qui entraîne alors des carences nutritionnelles. L'oncologue peut prescrire des compléments alimentaires, sous forme de boissons, yaourts ou jus de fruits hyper-protéinés, qui viennent en complément des repas afin de limiter la dénutrition du patient.

III.2.1.6. Traitement des effets sur la numération de la formule sanguine, NFS

Les médicaments anticancéreux, notamment les chimiothérapies, présentent une toxicité hématologique importante. En effet, ils vont détruire les cellules souches hématopoïétiques qui sont en voie de différenciation et ainsi entraîner une diminution des différentes lignées cellulaires : les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. (235)

Aussi, le patient doit réaliser une prise de sang avant chaque cure de chimiothérapie. Dans le cas d'une diminution trop importante d'une des lignées cellulaires, l'oncologue peut prescrire des facteurs de croissance qui sont des stimulants de l'hématopoïèse, spécifiques à chaque lignée cellulaire. Cependant, en dessous d'un certain seuil, la séance de chimiothérapie peut être reportée à plus tard. (236)

- La leucopénie

La leucopénie est caractérisée par la diminution du nombre de globules blancs. Cette diminution peut cibler plus particulièrement les neutrophiles, neutropénie, ou les lymphocytes, lymphopénie.

Cette diminution entraîne un risque accru d'infections ; ainsi, le patient doit contacter immédiatement son oncologue dès la survenue de fièvre (> 38°C pendant plus de 6h), de frissons, de diarrhées ou de vomissements importants, qui peuvent être le signe d'une infection due à une éventuelle neutropénie. (237)

Des facteurs de croissance granulocytaires peuvent éventuellement être prescrits au patient. Parmi ces facteurs, nous retrouvons le filgrastim, le lénograstim et le plus utilisé est le pegfilgrastim NEULASTA®.

Il s'agit d'un médicament d'exception, utilisé pour réduire la durée des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique. Il est administré à une dose de 6 mg, dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie. Cependant, ce traitement peut entraîner des douleurs osseuses et musculosquelettiques importantes. Le patient peut alors associer une prise de paracétamol pour soulager ces douleurs. (135)

- L'anémie

L'anémie est caractérisée par la diminution du nombre de globules rouges. Elle entraîne chez le patient différents symptômes tels qu'une fatigue intense, une pâleur de la peau, des vertiges, des essoufflements ou encore des maux de tête. (238)

Cette diminution peut être due au traitement de chimiothérapie lui-même, ou aux problèmes de dénutrition du patient causés par son cancer.

L'oncologue peut prescrire des traitements pour réduire l'anémie des patients, ce sont des agents stimulants l'érythropoïèse, les EPO, érythropoïétines.

Il existe deux types d'érythropoïétines qui sont utilisées aujourd'hui, l'époïétine α , EPREX® et la darbépoïétine α , ARANESP®. Ces EPO vont stimuler la formation de globules rouges chez les patients anémiés sous chimiothérapie. Ce sont deux médicaments d'exception qui sont administrés par voie injectable, une fois par semaine ou une fois toutes les 3 semaines, durant toute la chimiothérapie et jusqu'à 4 semaines après, et il est nécessaire pour le patient de changer de site d'injection à chaque fois. (134)

Cependant, il est important de contrôler le statut martial (en fer) et en vitamine B12 du patient avant d'administrer de l'EPO. En effet, le fer et la vitamine B12 sont aussi impliqués dans la formation des globules rouges et, en cas de carence de ces derniers, l'EPO n'aurait aucune efficacité. (232)

De plus, il est nécessaire de surveiller la tension artérielle car les EPO peuvent entraîner une hypertension artérielle.

Une diminution des plaquettes, appelée thrombopénie, est également possible. Celle-ci est moins fréquemment retrouvée mais peut entraîner des risques de saignements et d'hématomes.

Une diminution simultanée des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes est appelée aplasie médullaire et nécessite des transfusions de sang en hospitalisation.

III.2.1.7. Traitement des affections cutanées et du syndrome main-pied

Les médicaments de chimiothérapie et les thérapies ciblées peuvent souvent entraîner de nombreux troubles cutanés avec des rougeurs et un dessèchement de la peau, des plaques et des démangeaisons.

Les patients sous traitements anticancéreux se présentent donc régulièrement à l'officine pour trouver des produits qui soulagent ces différents effets secondaires.

Le pharmacien joue un rôle important pour ces patients et peut leur donner différents conseils (232) :

- Porter des vêtements en coton et amples pour éviter les frottements de la zone irradiée par la radiothérapie

- Utiliser un savon surgras, sans parfum et à pH neutre pour la douche ; bien hydrater la peau avec une crème deux fois par jour, notamment entre les séances de radiothérapie (mais jamais juste avant la séance) ; éviter les douches ou bains trop chauds ; éviter les déodorants au niveau de la zone irradiée et limiter l'utilisation de parfums
- Ne pas s'exposer au soleil et se protéger avec de la crème solaire et un chapeau jusqu'à au moins un an après la fin du traitement

Les anti-HER1 entraînent souvent un rash acnéiforme. L'oncologue peut prescrire un traitement antibiotique, à base de doxycycline DOXY®, par voie orale dès le début du traitement, afin de limiter les lésions ou lorsque le rash est présent et modéré. En cas de rash léger avec des desquamations et des démangeaisons, des dermocorticoïdes (type DERMOVAL® à appliquer deux fois par jour pendant une dizaine de jours) ou des antibiotiques (type érythromycine ERYFLUID® en lotion) peuvent être utilisés par voie locale. Cependant, en cas de rash sévère, il est nécessaire de diminuer la dose de thérapies ciblées et d'ajouter des corticoïdes par voie orale (méthylprednisolone MEDROL®). (239)

Le patient peut également présenter un syndrome main-pied, comme détaillé plus tôt, qui est un trouble de la peau, avec des rougeurs et des desquamations, qui se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. De nombreux conseils, en plus de ceux vus précédemment, peuvent être donnés au comptoir pour soulager ce syndrome (232,239) :

- Hydrater la peau régulièrement à l'aide de crème émolliente, à base d'urée par exemple. Il faut appliquer cette crème tous les jours, sur une peau humide, et la laisser poser toute la nuit avec des chaussettes par-dessus et parfois des gants pour que le produit pénètre bien, et ainsi améliorer l'efficacité.
- Appliquer si besoin un soin kératolytique qui présente un pourcentage d'urée plus important ou à base d'acide salicylique pour soulager une hyperkératose
- Porter des chaussettes en coton, épaisses et des chaussures souples
- Tremper les mains et les pieds dans de l'eau froide, trois ou quatre fois par jour pendant 15 minutes
- Réaliser des soins chez le podologue et des soins de manucure avant le début du traitement anticancéreux et pendant toute la durée du traitement pour limiter les zones d'hyperkératose
- Eviter les pansements adhésifs ou les bandages serrés
- Eviter les activités type course à pied ou les activités de jardinage ou de ménage qui entraînent des frottements de la peau, des dessèchements et des petits traumatismes
- Une crème à base de cortisone peut être prescrite par l'oncologue en cas de desquamations et démangeaisons trop importantes

Enfin, si les symptômes sont trop sévères, le traitement peut être interrompu pendant minimum 7 jours jusqu'à régression des lésions et ensuite, repris soit à dose entière, soit à moitié dose, en fonction de la sévérité.

III.2.1.8. Traitement de la fragilisation des phanères

Les traitements anticancéreux entraînent généralement une fragilisation des ongles, qui se cassent plus facilement et deviennent jaunâtres. Il est conseillé au patient de (232,239) :

- Se couper les ongles courts pour éviter que ces derniers ne se soulèvent
- D'utiliser des vernis au silicium pour renforcer l'ongle et le protéger durant tout le traitement
- Réaliser une manucure avec un vernis en silicium opaque ou coloré afin de créer une barrière protectrice et empêcher les rayons UV de venir fragiliser l'ongle
- Utiliser du dissolvant sans acétone pour retirer le vernis
- Utiliser des solutions hydratantes et protectrices pour ongles
- Porter des gants lors des tâches ménagères ou du jardinage
- Eviter de se ronger les ongles

Les traitements anticancéreux, et plus particulièrement ceux de chimiothérapie (cyclophosphamide, 5-fluorouracile), peuvent aussi provoquer une chute des cheveux, alopecie, qui est progressive et temporaire. Elle débute en général 2 à 3 semaines après la première séance de chimiothérapie, et les cheveux commencent à repousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement. (240)

Il est alors conseillé au patient de faire une coupe courte des cheveux avant de débiter son traitement. Pendant les séances de chimiothérapie, il est possible d'utiliser un casque réfrigérant qui permet de diminuer l'afflux sanguin dans le cuir chevelu, et ainsi de limiter la quantité de produit toxique qui affecte les cellules des cheveux.

Par ailleurs, l'oncologue peut prescrire au patient une perruque, un turban ou autre accessoire pour cheveux qui sont pris en charge.

III.2.1.9. Traitement des troubles de la circulation sanguine

Le bévacizumab peut entraîner des troubles de la circulation sanguine et provoquer une éventuelle phlébite. Pour cela, il est important de rappeler quelques conseils au patient pour stimuler la circulation du sang, comme marcher tous les jours pendant 20 minutes, porter des bas de contention et surtout arrêter de fumer. Dans certains cas, il est nécessaire de prescrire au patient des anticoagulants oraux en traitement préventif. (136,232)

Enfin, il est impératif pour le patient de signaler en urgence, toute rougeur ou douleur au niveau d'un mollet.

III.2.2. Les entretiens pharmaceutiques

Depuis le 30 septembre 2020, il est possible de réaliser en officine des entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux oraux.

Ces entretiens sont réalisés par un pharmacien qui analyse les interactions des traitements pris par le patient, les éventuels effets indésirables ressentis et l'observance du patient avec son traitement anticancéreux oral. (241)

Ils permettent d'assurer un suivi du patient et de l'aider à devenir acteur de son traitement en le comprenant mieux. Ainsi, cela permet d'améliorer l'observance et de prévenir les effets indésirables. (242,243)

Ce parcours de soins se déroule en 3 entretiens la première année (voir annexe 2) :

- L'entretien initial : le pharmacien évalue les connaissances du patient sur son traitement et le conseille sur les modalités de prise. Il l'informe également qu'en cas d'oubli d'une prise ou en cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et ne doit pas doubler la dose suivante, mais il doit contacter son oncologue.
- Le deuxième entretien : le pharmacien recherche les éventuels effets indésirables ressentis par le patient et les difficultés qu'il peut rencontrer dans sa vie quotidienne.
- Le dernier entretien permet d'analyser l'observance du patient par rapport à son traitement.

Une fois le patient intégré dans ce parcours, le pharmacien réalise au moins 2 entretiens par an avec le patient, afin de toujours évaluer son observance au traitement et les effets indésirables.

Ainsi, ces entretiens pharmaceutiques permettent au patient de ne pas se sentir isolé et de coordonner l'action du pharmacien avec les autres acteurs que ce soit en ville, avec le médecin traitant, mais également à l'hôpital, avec l'oncologue et le pharmacien hospitalier.

III.2.3. Conclusion

Le pharmacien et son équipe officinale jouent un rôle majeur dans l'accompagnement du patient à l'officine. Ils vont suivre le patient en le conseillant au quotidien et accompagner son entourage.

De plus, grâce aux entretiens pharmaceutiques, le pharmacien est en coordination avec les différents professionnels de santé afin d'assurer un suivi complet du patient atteint d'un cancer du poumon.

Conclusion

Le cancer du poumon est un des cancers les plus fréquents dans le monde et le plus meurtrier à ce jour. Il existe aujourd'hui de réelles avancées thérapeutiques qui permettent d'augmenter la survie des patients atteints par ce cancer. En effet, depuis une dizaine d'années, de nombreux traitements ont fait leur apparition.

D'une part, les thérapies ciblées vont spécifiquement agir contre des mécanismes moléculaires altérés présents dans les cellules cancéreuses, et entraîner l'apoptose de celles-ci, tout en épargnant les cellules saines. Ainsi, ces thérapies en étant plus spécifiques, permettent une plus grande efficacité tout en limitant les effets indésirables.

D'autre part, l'immunothérapie vient stimuler directement le système immunitaire du patient afin de l'aider à combattre et à éliminer lui-même les cellules cancéreuses. Cette thérapeutique n'affecte donc pas les cellules saines du patient et limite ainsi les effets secondaires.

Ces deux thérapeutiques ne cessent de se développer et représentent aujourd'hui une évolution majeure dans la prise en charge des cancers du poumon. Elles présentent néanmoins des effets indésirables.

Aussi, le pharmacien joue un rôle majeur, à l'officine, dans l'accompagnement d'un patient atteint de cancer du poumon. Effectivement, celui-ci conseille le patient et l'aide à gérer au mieux les effets secondaires des traitements. Il le soutient dans son sevrage tabagique et l'encourage à chaque étape. Il peut réaliser des entretiens pharmaceutiques avec ce patient pour surveiller son observance par rapport à son traitement. Le pharmacien permet au patient de bénéficier d'un suivi adapté, en complément de celui réalisé en ville par le médecin traitant et de celui assuré par l'oncologue à l'hôpital.

Cependant, une meilleure prévention et un meilleur dépistage permettraient également d'améliorer la survie. En effet, un diagnostic anticipé aiderait à détecter un cancer du poumon à un stade plus précoce et à le traiter plus rapidement, comme l'ont démontré différentes études. (244)

L'étude *NLST, National Lung Screening Trials*, publiée en 2011 aux Etats-Unis a démontré une diminution de 20% de la mortalité par cancer pulmonaire chez les patients dépistés par scanner à faible dose.

De même, l'étude *NELSON*, publiée en 2020 et réalisée en Belgique et aux Pays-Bas, a montré que la réalisation de scanners à faible dose, chez des hommes avec un risque élevé de cancer du poumon (fumeurs âgés de 50 ans et plus), permet une diminution de 24% des décès par cancer du poumon après 10 ans, et de 33% chez les femmes. (245)

A la suite de ces différentes études, la HAS en France a décidé de lancer des études pilotes. En avril 2022, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris a ainsi initié une étude pilote *CASCADE* (dépistage du Cancer du poumon par Scanner faible dose) financée par l'INCa. Elle met en place un projet pilote de dépistage des cancers du poumon par scanner à faible dose, afin de définir les différentes modalités et la population éligible.

Cette étude, encore en cours aujourd'hui, souhaite inclure 2400 femmes entre 50 et 74 ans, asymptomatiques, fumeuses ou anciennes fumeuses ayant fumé au moins 20 paquets de cigarettes par an et arrêté depuis moins de 15 ans. Les participantes à cette étude auront un scanner faible dose à T0 puis 1 an après et un dernier encore 1 an après.

Les résultats de cette étude sont très attendus et seront sans doute très prometteurs dans l'avancée de la prise en charge du cancer du poumon. (33,51)

Références bibliographiques

1. Wirotius J-M. La forme du corps : un concept de base en réadaptation. J Réadapt Médicale Prat Form En Médecine Phys Réadapt. déc 2014;34(4):198-203.
2. Rothier Bautzer É. Le care négligé : les professions de santé face au malade chronique. Paris: De Boeck-Estem; 2013. viii+137.
3. Chaise J-C. Veillance, bienveillance et non pas surveillance. Sud/Nord. 2008;(23):77-8.
4. Bernard M-R, Eymard C. L'éducation pour la santé en périnatalité : enquête auprès des sages-femmes françaises. Santé Publique. 2014;26(5):591-602.
5. Rossignon J. Le choix du médecin généraliste et la confiance [Thèse d'exercice]. [Lille]: Université du droit et de la santé; 2017.1. Cancer [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>
2. Incidence et mortalité des cancers en 2018 - Incidence et mortalité des cancers [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers-en-2018>
3. Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>
4. Cancer du poumon | lillyoncologie.fr [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.lillyoncologie.fr/cancer-du-poumon>
5. Les poumons - Cancer du poumon [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>
6. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Présentation des maladies de la plèvre et du médiastin - Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aeriennes/maladies-de-la-plèvre-et-du-médiastin/présentation-des-maladies-de-la-plèvre-et-du-médiastin>
7. Plèvre : fonction, anatomie, schéma, maladies... [Internet]. 2020 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2644501-plevre-fonction-anatomie-schema-maladies/>
8. Flavien Bessaguet, Alexis Desmoulière. Les poumons. Actualités Pharmaceutiques. 1 févr 2021;60(603):55-9.
9. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 19 avr 2023]. Les poumons. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/what-is-lung-cancer/the-lungs>
10. L'appareil respiratoire | Le Corps Humain [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://lecorpshumain.fr/categories/fonctionnement-du-corps/lappareil-respiratoire>

11. ats-tpb6-appareil-cardiovasculaire-mammiferes-etu.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.svt-tanguy-jean.com/uploads/1/2/0/4/120408978/ats-tpb6-appareil-cardiovasculaire-mammiferes-etu.pdf>
12. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Cancer du poumon - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/tumeurs-pulmonaires/cancer-du-poumon>
13. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 28 avr 2024]. Métastases pulmonaires. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/metastatic/lung-metastases>
14. Cancer du poumon : les progrès du traitement sont constants - Pourquoi Docteur [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/994-Cancer-du-poumon-les-progres-du-traitement-sont-prometteurs>
15. Développement du cancer du poumon - Cancer du poumon [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Developpement-du-cancer>
16. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 29 avr 2024]. Pourquoi appelle-t-on un cancer du poumon à petites cellules ? InfoCancer. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/formes-de-la-maladie/le-cancer-a-petites-cellules.html/>
17. CASTELNAU-MARCHAND DP. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2021 [cité 29 avr 2024]. La radiothérapie dans le cancer du poumon à petites cellules. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/le-cancer-du-poumon-a-petites-cellules/>
18. Référence Cancer Bronchique à Petites Cellules [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/dsrc/cancer-bronchique-a-petites-cellules>
19. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 1 mai 2024]. Classification histologique du cancer. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/stage-and-grade/grading>
20. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 1 mai 2024]. Comment se présente les cancers du poumon non à petites cellules ? InfoCancer. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/formes-de-la-maladie/la-stadification-des-cbnpc.html/>
21. Définition classification TNM [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
22. 01_CBNPC_2023_Classifications-TNM-8eme-edition.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/01_CBNPC_2023_Classifications-TNM-8eme-edition.pdf
23. Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer du poumon - Quels traitements ? [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements/Traitements-et-etendue-du-cancer>

24. Classifications TNM 8ème édition – AURA [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/157-annexes/classifications-tnm-8eme-edition/>
25. Cancer du poumon : les symptômes possibles - Cancer du poumon [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes>
26. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2024 [cité 3 mai 2024]. Syndrome de compression de la veine cave supérieure. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/superior-vena-cava-syndrome>
27. Wells CF, Cook B, Callahan P. Syndrome de la veine cave supérieure : étude de cas d'une urgence oncologique. *Can Oncol Nurs J.* 1 févr 2016;26(1):80-2.
28. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Image:Syndrome cave supérieur. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/syndrome-cave-superieur>
29. Beriel. MedG. 2018 [cité 18 mars 2023]. Syndrome de Pancoast-Tobias. Disponible sur: <https://www.medg.fr/syndrome-pancoast-tobias/>
30. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Image:Anisocorie due au syndrome de Claude Bernard-Horner. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/anisocorie-due-au-syndrome-de-claude-bernard-horner>
31. Hippocratismes digital. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hippocratismes_digital&oldid=201899227
32. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l'engagement d'un programme pilote. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312901/fr/dépistage-du-cancer-du-poumon-la-has-recommande-l-engagement-d-un-programme-pilote
34. pourquoidocteur.fr. www.pourquidocteur.fr. 1970 [cité 3 mai 2024]. Cancer du poumon - DIAGNOSTIC - Pourquoi Docteur. Disponible sur: <https://www.pourquidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/994-Cancer-du-poumon-les-progres-du-traitement-sont-prometteurs/p-574-DIAGNOSTIC-Cancer-du-poumon>
35. Diagnostic cancer du poumon | lillyoncologie.fr [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.lillyoncologie.fr/cancer-du-poumon/diagnostic>
36. Diagnostic d'un cancer du poumon - Cancer du poumon [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Diagnostic>
37. Symptômes et diagnostic du cancer du poumon [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-poumon/symptomes-diagnostic>

38. FICHE_IMM_THORACIQUE_NODULE_PULMONAIRE_V04.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: https://imm.fr/wp-content/uploads/2022/11/FICHE_IMM_THORACIQUE_NODULE_PULMONAIRE_V04.pdf
39. Bronchoscopie (endoscopie bronchique ou fibroscopie bronchique) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/bronchoscopie-endoscopie-bronchique-ou-fibroscopie-bronchique>
40. Chantal A. Haute Autorité de santé. 2014;
41. Echo-endoscopie bronchique avec ponction trans-bronchique écho-guidée (EBUS) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/echo-endoscopie-bronchique-avec-ponction-trans-bronchique-echo-guidee-ebus>
42. Ponction-biopsie trans-thoracique sous scanner ou ponction trans-pulmonaire (PTP) | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/ponction-biopsie-trans-thoracique-sous-scanner-ou-ponction-trans-pulmonaire-ntp>
43. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Biopsie transthoracique à l'aiguille - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/procedures-diagnostiques-et-therapeutiques-pulmonaires/biopsie-transthoracique-a-l-aiguille>
44. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Médiastinoscopie et médiastinotomie - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/procedures-diagnostiques-et-therapeutiques-pulmonaires/mediastinoscopie-et-mediastinotomie>
45. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Thoracoscopie et chirurgie thoracique vidéo-assistée - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/procedures-diagnostiques-et-therapeutiques-pulmonaires/thoracoscopie-et-chirurgie-thoracique-vidéo-assistée>
46. Nodule pulmonaire | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/nodule-pulmonaire>
47. 609.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.amub-ulb.be/system/files/rmb/old/609>
48. Grenier P. Conduite a tenir devant la decouverte du nodule. Journal de Radiologie. 1 sept 2004;85(9):1326-7.
49. Bonetti A, Aubert JD. Le nodule pulmonaire solitaire. Rev Med Suisse. 19 nov 2008;180(42):2506-10.
50. Le Noac'h P, Descourt R, Quéré G. Prise en charge des métastases cérébrales des cancers bronchiques non à petites cellules. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 1 oct 2018;10(3):391-7.
51. Dépistage du cancer du poumon : lancement d'un projet pilote par l'Institut - Actualités [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Depistage-du-cancer-du-poumon-lancement-d-un-projet-pilote-par-l-Institut>

52. Underner M, Peiffer G, Perriot J. Prise en charge du tabagisme. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 1 sept 2014;6(4):320-34.
53. Tabac et risques de cancer • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/tabac/>
54. VIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Qui est à risque de cancer du poumon ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon/facteurs-risque.html>
55. Morabia A. Épidémiologie politique des études cas-témoins (1926-1950). Revue d'histoire des sciences. 2011;64(2):225-42.
56. Doll R, Hill AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. Br Med J. 30 sept 1950;2(4682):739-48.
57. Institut National du cancer. Tabac et cancers dans le monde [Internet]. 2008 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: [\[https://www.e-cancer.fr/content/download/63512/571405/file/FRTABMOND10.pdf\]](https://www.e-cancer.fr/content/download/63512/571405/file/FRTABMOND10.pdf)(<https://www.e-cancer.fr/content/download/63512/571405/file/FRTABMOND10.pdf>)
58. cancer_du_poumon_et_facteurs_de_risque.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: https://lecancer.fr/media/cancer_du_poumon_et_facteurs_de_risque.pdf
59. Morère JF, Westeel V. Oncologie thoracique. 2e édition. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2011. (Collection Oncologie pratique).
60. Comment-arrêter-de-fumer.fr [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Composition d'une cigarette : les composants toxiques et cancérigènes du tabac et de la fumée. Disponible sur: <https://comment-arreter-de-fumer.fr/1/articles/la-composition-d-une-cigarette>
61. Tabacstop [Internet]. 2017 [cité 13 mai 2024]. Que contient la fumée du tabac ? Disponible sur: <https://www.tabacstop.be/pourquoi-arr-ter/effets-sur-le-corps/que-contient-la-fum-e-du-tabac>
62. Cigarette L. CIGARETTE - Composition d'une cigarette [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.la-cigarette.com>
63. Tabac - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac>
64. Les cigares et pipes [Internet]. ma vie sans tabac. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.maviesanstabac.lu/les-modes-de-consommation/les-cigares-et-pipes/>
65. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 13 mai 2024]. Facteurs de risque du cancer du poumon. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/risks>
66. Cancer du poumon - PLUS D'INFOS - Pourquoi Docteur [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/994-Cancer-du-poumon-les-progres-du-traitement-sont-prometteurs/p-577-PLUS-D-INFOS-Cancer-du-poumon>
67. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

68. Cancer du poumon et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-poumon/>
69. Fervers B, Clin B, Pairon JC. Épidémiologie du cancer du poumon en France: Epidemiology of lung cancer in France. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 1 oct 2023;15(2, Supplement 1):2S5-9.
70. Cancer et tabac : l'étude de Richard DOLL | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/cancer-et-tabac-letude-de-richard-doll>
71. Depierre A. Cancers broncho-pulmonaires: mise au point. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006. (Collection Pathologie, science, formation).
72. Patricia Delafosse, Gautier Defossez, Florence Molinié, Tania D'Almeida, Camille Lecoffre, Lionel Lafay, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2018 [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: Santé publique France
73. Elsan [Internet]. 2022 [cité 22 mai 2024]. Stades du cancer du poumon et espérance de vie. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/radiotherapie-metz-iprm/nos-actualites/stades-du-cancer-du-poumon-et-esperance-de-vie>
74. Cancer du poumon non à petites cellules [Internet]. 2010 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: Institut National du Cancer
75. pourquoidocteur.fr. www.pourquidocteur.fr. 1970 [cité 12 oct 2024]. Cancer du poumon - TRAITEMENT - Pourquoi Docteur. Disponible sur: <https://www.pourquidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/994-Cancer-du-poumon-les-progres-du-traitement-sont-prometteurs/p-575-TRAITEMENT-Cancer-du-poumon>
76. Cancer du poumon : le choix de vos traitements - Quels traitements ? [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements/Le-choix-de-vos-traitements>
77. Traitements cancer du poumon | lillyoncologie.fr [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://fr.lilly.com/oncologie/cancer-du-poumon/traitements>
78. Cancer du poumon : indications de la chirurgie - Chirurgie [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chirurgie/Indications>
79. Indications de la chirurgie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stades III. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 1 oct 2022;14(2):2S121-7.
80. Brechot JM. Cancers broncho-pulmonaires: bilan pré-thérapeutique. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2000.
81. Chirurgie du cancer du poumon : se préparer à l'intervention - Chirurgie [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chirurgie/Se-preparer-a-l-intervention>
82. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) / Spirométrie | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/exploration-fonctionnelle-respiratoire-efr-spirometrie>
83. Morbi-mortalité de la résection pulmonaire pour cancer par chirurgie vidéo-assistée chez l'octogénaire. Revue des Maladies Respiratoires. 1 avr 2020;37(4):293-8.

84. Chirurgie du cancer du poumon : les différents types d'intervention - Chirurgie [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chirurgie/Les-differents-types-d-intervention>
85. Cancer du poumon | Ligue contre le cancer [Internet]. 2022 [cité 12 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer/cancer-du-poumon>
86. Barataud C. Le drainage thoracique.
87. Chirurgie du cancer du poumon : accéder à la tumeur - Chirurgie [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chirurgie/Acceder-a-la-tumeur>
88. Lebeau B. Cancers broncho-pulmonaires: vérités polémiques et nouveautés futures. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. (Collection pathologie science formation).
89. Techniques chirurgicales : médiastinoscopie vidéo-assistée, thoracotomie, VATS, RATS: Surgical techniques: video-assisted mediastinoscopy, thoracotomy, VATS, RATS. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 1 sept 2021;13(2):2S63-8.
90. Chirurgie du cancer du poumon : les effets indésirables possibles - Effets indésirables [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Chirurgie>
91. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 13 oct 2024]. Chirurgie du cancer du poumon non à petites cellules. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/treatment/surgery>
92. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 13 oct 2024]. Les effets indésirables des traitements du cancer du poumon. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/traitements/les-effets-secondaires.html/>
93. Chirurgie du cancer du poumon : que se passe-t-il après l'intervention? - Chirurgie [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chirurgie/Apres-l-intervention>
94. Traitement et thérapies du cancer du poumon | Lilly France [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://fr.lilly.com/oncologie/cancer-du-poumon/traitements>
95. Radiothérapie du cancer du poumon : les indications - Radiothérapie [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/Les-indications>
96. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 16 déc 2024]. Radiothérapie pour le cancer du poumon. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/treatment/radiation-therapy>
97. Radiothérapie du cancer du poumon : les techniques de traitement - Radiothérapie [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/Les-techniques-de-traitement>
98. Monoceros. Neurochirurgie - SCP Neurochirurgiens. Neurochirurgie - SCP Neurochirurgiens; 2023 [cité 15 avr 2023]. Stéréotaxie. Disponible sur: <https://neurochirurgie-cedres.com/techniques-equipements/stereotaxie>

99. La radiothérapie stéréotaxique [Internet]. Radiothérapie-Tenon. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://radiotherapie-tenon.aphp.fr/les-techniques-de-traitement/la-radiotherapie-stereotaxique/>
100. Techniques - Radiothérapie [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Techniques>
101. La radiothérapie du cancer du poumon en pratique - Radiothérapie [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/La-radiotherapie-en-pratique>
102. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 16 déc 2024]. Importance de la radiothérapie dans le traitement du cancer du poumon. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/traitements/la-radiotherapie.html/>
103. Mesure de radioactivité : instruments, unités (Becquerel, Sievert, Gray) [Internet]. 2011 [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.connaissancedesenergies.org/fiche-pedagogique/mesure-de-la-radioactivite-unites>
104. Radiothérapie du cancer du poumon : les effets indésirables possibles - Effets indésirables [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Radiotherapie>
105. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. La radiothérapie dans le cancer du poumon. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon/radiotherapie.html>
106. *Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
107. Cancers du poumon : les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-poumon/traitement-cancer>
108. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 16 déc 2024]. La chimiothérapie, adjuvante, péri-opératoire cancer du poumon. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/traitements/la-chimiotherapie.html/>
109. Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
110. Elsan [Internet]. 2021 [cité 16 déc 2024]. Quels sont les différents types de chimiothérapie. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/radiotherapie-metz-iprm/nos-actualites/presentation-des-differents-types-de-chimiotherapie-iprm>
111. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 16 déc 2024]. La classification des chimiothérapies. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/la-classification-des-molecules.html/>

112. Antimétabolites [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites>
113. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. ALIMTA 100 mg pdre p sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/alimta-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-83734.html>
114. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. GEMZAR. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gemzar-12331.html>
115. Inhibiteurs d'Enzymes liées à l'ADN [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-d-enzymes-liees-a-l-adn>
116. Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux - 4 classes de cytotoxiques par voie orale [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/1-les_classes_des_chimiotherapies_conventionnelles_dans_les_formes_orales.html
117. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Cisplatine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cisplatine-989.html>
118. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. ENDOXAN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/endoxan-21176.html>
119. Notice patient - FARMORUBICINE 10 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69608841&typedoc=N>
120. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Bléomycine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bleomycine-6692.html>
121. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Hycamtin 1 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/hycamtin-1-mg-gel-85579.html>
122. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. CAMPTO 20 mg/ml sol diluer p perf IV. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/campto-20-mg-ml-sol-diluer-p-perf-iv-88406.html>
123. Résumé des caractéristiques du produit - ETOPOSIDE VIATRIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69599043&typedoc=R>
124. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. CELLTOP. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/celltop-11903.html>
125. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 16 déc 2024]. Les médicaments inhibiteurs des topoisomérases I. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomereses-i.html/>
126. Microtubules [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/microtubules>

127. Résumé des caractéristiques du produit - NAVELBINE 50 mg/5 ml, solution injectable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61168991&typedoc=R>
128. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Docétaxel : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/docetaxel-7050.html>
129. Résumé des caractéristiques du produit - DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69659914&typedoc=R>
130. Référentiel national CBNPC.
131. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Les médicaments du cancer du poumon. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon/medicaments.html>
132. Chimiothérapie - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
133. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 16 déc 2024]. Chimiothérapie du cancer du poumon. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/treatment/chemotherapy>
134. Notice patient - EPREX 4000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61480293&typedoc=N>
135. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2024]. NEULASTA 6 mg sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neulasta-6-mg-sol-inj-20488.html>
136. Quels sont les effets indésirables possibles des chimiothérapies et thérapies ciblées ? - La chimiothérapie et les thérapies ciblées [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/La-chimiotherapie-et-les-therapies-ciblees/Les-effets-indesirables>
137. Inhibitions enzymatiques [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/101-inhibitions-enzymatiques>
138. La notion d'inducteurs et d'inhibiteurs enzymatiques [Pour une utilisation raisonnée de la phytothérapie en accompagnement d'un traitement anticancéreux] [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-centre.fr/ATK-phyto/co/Inducteurs_et_inhibiteurs_enzymatiques.html
139. Inductions enzymatiques [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/100-inductions-enzymatiques>
140. Je reçois une chimiothérapie anti-cancéreuse [Internet]. 2023 [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Je-recois-une-chimiotherapie-anti-cancereuse>

141. Kinase. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Kinase&oldid=217940552>
142. O-Phospho-L-tyrosine | 21820-51-9 [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/sigma/p9405>
143. ResearchGate [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Figure 6 : Fonctionnement général d'un récepteur à activité tyrosine... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Fonctionnement-general-dun-recepteur-a-activite-tyrosine-kinase-Quand-le-ligand-bivalent_fig5_324121784
144. Traitements médicamenteux du cancer du poumon : les médicaments utilisés - Chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Medicaments-utilises>
145. Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées en oncologie thoracique. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2008. (Mise au point).
146. ResearchGate [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Figure 18 : Schéma de la voie RAS/MAPK. L'activation de la voie des... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-la-voie-RAS-MAPK-Lactivation-de-la-voie-des-MAPK-egalement-appellee-ERK_fig16_329208120
147. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 29 avr 2024]. Les biothérapies anti-EGFR, anti-VEGF pour les cancers du poumon. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/traitements/la-chimiotherapie-ciblee.html/>
148. vizimpro.
149. Mechanism of Action – TAGRISSO® (osimertinib) [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.tagrissohcp.com/en/home/moa.html>
150. T790M. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=T790M&oldid=207072069>
151. Addeo A, Banna GL, Friedlaender A. KRAS G12C Mutations in NSCLC: From Target to Resistance. *Cancers*. janv 2021;13(11):2541.
152. Dahmani C, Corre E, Dandou S, Mangé A, Radulescu O, Coopman PJ, et al. La résistance aux inhibiteurs de BRAF - Les leçons de la clinique. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2022;38(6-7):570-8.
153. lummykras.
154. ResearchGate [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Figure 2. The MAPK signaling pathway in CRC. KRAS and BRAF mutations... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-MAPK-signaling-pathway-in-CRC-KRAS-and-BRAF-mutations-lead-to-the-independent_fig2_352545222
155. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 sept 2024]. TAFINLAR - MEKINIST (dabrafénib/ tramétinib). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381101/fr/tafinlar-mekinist-dabrafenib/-trametinib

156. Altérations des gènes ALK et ROS1 dans les cancers du poumon | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/alterations-des-genes-alk-et-ros1-dans-les-cancers-du-poumon>
157. Roche | Translocation ALK et cancer du poumon [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/translocation-alk-cancer-poumon>
158. Wen M, Wang X, Sun Y, Xia J, Fan L, Xing H, et al. Detection of EML4-ALK fusion gene and features associated with EGFR mutations in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 5 avr 2016;9:1989-95.
159. Moatter S, Anwar N, Moatter T, Pervez S. Frequency of ALK Rearrangement by FISH Testing and its Correlation with ALK-IHC in Adenocarcinoma of Primary Lung Origin. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(6):1735-8.
160. Marie-Pierrette C. Recommandations pour le testing ALK dans les CBNPC. 2017;
161. Moro-Sibilot D, McLeer Florin A, Toffart AC, Lantuejoul S. Translocation EML4-ALK : Techniques de détection, variantes, implications thérapeutiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 1 oct 2012;4(6):599-603.
162. zykadia.
163. Warth A, Weichert W, Reck M, Reinmuth N. [ROS1-Translocations in Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie.* août 2015;69(8):477-82.
164. ResearchGate [Internet]. [cité 17 déc 2024]. FIGURE 8: Translocation of CD74 of Chr 5 with ROS1 on Chr 6 using... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Translocation-of-CD74-of-Chr-5-with-ROS1-on-Chr-6-using-CRISPR-Chr-chromosome-CRISPR_fig4_382206319
165. xalkori.
166. Anti-angiogéniques : mécanisme d'action et néphrotoxicité. *Néphrologie & Thérapeutique.* 1 févr 2022;18(1):1-6.
167. The Regeneration Center [Internet]. 2022 [cité 17 déc 2024]. The Angiogenesis Process and Its Therapeutic Uses. Disponible sur: <https://stemcellthailand.org/angiogenesis-vasculogenesis-healing/>
168. VEGF, anti-VEGF et pathologies – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/vegf-anti-vegf-et-pathologies/>
169. Chellappan DK, Leng KH, Jia LJ, Aziz NABA, Hoong WC, Qian YC, et al. The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* juin 2018;102:1127-44.
170. VIDAL [Internet]. [cité 3 janv 2025]. CYRAMZA 10 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cyramza-10-mg-ml-sol-diluer-p-perf-150847.html>
171. Thérapies ciblées du cancer du poumon : les effets indésirables possibles - Chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Therapies-ciblees>

172. guide k poumon [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf
173. Saint-Eloi C. → A. DU-THANH, B. GUILLLOT. 2012;
174. qu'est ce que le cancer du poumon non a petites cellules [Internet]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/1/FR-Cancer-du-Poumon-Non-%C3%A0-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
175. syndrome main pied.
176. Webmaster S. Société de Pneumologie de Langue Française. 2023 [cité 3 janv 2025]. Place de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers bronchiques. Disponible sur: <https://splf.fr/place-de-limmunotherapie-dans-la-prise-en-charge-des-cancers-bronchiques/>
177. epp. Institut Curie - Espace presse. 2022 [cité 4 oct 2024]. Cancer du poumon : un nouveau traitement associant immunothérapies et chimiothérapie réduit de près de 40 % le risque de récurrence et de décès. Disponible sur: <https://presse.curie.fr/cancer-du-poumon-un-nouveau-traitement-associant-immunotherapies-et-chimiotherapie-reduit-de-pres-de-40-le-risque-de-recidive-et-de-deces/>
178. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 2 janv 2025]. Les inhibiteurs des check points pour les cancers pulmonaires. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/traitements/l-immunotherapie.html/>
179. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 4 oct 2024]. Immunothérapie du cancer du poumon non à petites cellules. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/treatment/immunotherapy>
180. Psychomédia [Internet]. 2019 [cité 18 déc 2024]. Cancer : l'efficacité de 2 types d'immunothérapie comparée à celle des autres médicaments. Disponible sur: <https://www.psychomedia.qc.ca/sante/2019-02-17/traitement-immunotherapie-efficacite>
181. VIDAL [Internet]. [cité 3 janv 2025]. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/opdivo-10-mg-ml-sol-diluer-p-perf-157963.html>
182. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Ipilimumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ipilimumab-23415.html>
183. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2024]. YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/yervoy-5-mg-ml-sol-diluer-p-perf-108942.html>
184. keytruda.
185. Cancer du poumon : l'anti-PD-1 pembrolizumab s'impose en 1ère ligne [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://français.medscape.com/voirarticle/3602736?form=fpf>
186. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606774>
187. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JCH, Powell SF, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With

- or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. janv 2021;16(1):162-8.
188. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2024]. LIBTAYO 350 mg sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/libtayo-350-mg-sol-diluer-p-perf-203257.html>
189. TECENTRIQ (atézolizumab): nouvel antiPDL1 dans le cancer bronchique non à petites cellules [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23317-tecentriq-atezolizumab-nouvel-anti-pd-l1-dans-le-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules.html>
190. VIDAL [Internet]. [cité 29 avr 2024]. IMFINZI 50 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imfinzi-50-mg-ml-sol-diluer-p-perf-195047.html>
191. IMFINZI.
192. Haute Autorité de Santé - IMFINZI / TREMELIMUMAB ASTRAZENECA (durvalumab / tréméliumab) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3459834/fr/imfinzi/-tremelimumab-astrazeneca-durvalumab/-tremelimumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpcc
193. Immunothérapies spécifiques du cancer du poumon : les effets indésirables possibles - Chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Immunotherapies-specifiques>
194. Efficacité et tolérance de l'immunothérapie dans le traitement de patients atteints de cancer et vivant avec le VIH [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/efficacite-et-tolerance-de-limmunotherapie-dans-le-traitement-de-patients-atteints-de-cancer>
195. LC-editor. Recommandations vaccinales chez les patients atteints d'hémopathies malignes [Internet]. Lymphoma Care. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.lymphoma-care.fr/patients-et-acteurs-de-sante/prise-en-charge-des-patients/recommandations-vaccinales-chez-les-patients-atteints-dhemopathies-malignes/>
196. Traitements médicamenteux du cancer du poumon : en pratique - Chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Le-traitement-en-pratique>
197. CIP / chambre impantable | Irfc [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.irfc.fr/cip-chambre-impantable>
198. Traitements médicamenteux du cancer du poumon : les indications - Chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Chimiotherapie-therapies-ciblees-et-immunotherapies-specifiques/Indications>
199. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 2 janv 2025]. Traitements des cancers pulmonaires non à petites cellules. Disponible sur:

<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ori/cancers-poumon/traitements/selon-le-stade-et-le-type-de-cancer.html/>

200. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2024;
201. Traitement du cancer du poumon : le suivi - Cancer du poumon [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Suivi>
202. HORG [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Suivi et surveillance du cancer du poumon. Disponible sur: <https://horg.fr/cancer-pris-en-charge/suivi-cancer-poumon/>
203. ResearchGate [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Figure 1-Risque cumulé de décès par cancer du poumon selon l'âge, le... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Risque-cumule-de-deces-par-cancer-du-poumon-selon-lage-le-statut-tabagique-et-lage_fig1_282298557
204. La lutte antitabac en France et dans le monde - Tabac [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac/La-lutte-antitabac-en-France-et-dans-le-monde>
205. Tabac et cancers | Ligue contre le cancer [Internet]. 2023 [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/nos-missions/la-prevention-des-cancers/tabac-et-cancers>
206. En 2022, la France compte toujours près de 12 millions de fumeurs quotidiens [Internet]. [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/en-2022-la-france-compte-toujours-pres-de-12-millions-de-fumeurs-quotidiens>
207. Arrêter de fumer pour réduire son risque de cancers - Tabac [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac/Arreter-de-fumer>
208. Nicotine. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nicotine&oldid=220379897>
209. Le Houezec J. Pharmacologie de la nicotine et dépendance au tabac. Med Hyg. 1 oct 2003;2452:1845-8.
210. Fournier C. L'addiction à la nicotine [Internet]. DNF - demain sera non fumeur. 2020 [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://dnf.asso.fr/cerveau-et-addictions/>
211. 2PAO. 2PAO : Plateforme Professionnelle Addiction Occitanie. 2023 [cité 3 janv 2025]. Fiche : Tabac. Disponible sur: <https://2pao.fr/index.php/2023/04/13/fiche-tabac/>
212. calameo.com [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Test De Fagerström Simplifié. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/006140015b81429579142>
213. La prise en charge du sevrage tabagique [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/masseur-kinesitherapeute/exercice-liberal/prescription-prise-charge/prise-en-charge-sevrage-tabagique>
214. Nicorette FR [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Gomme à mâcher Nicorette® - Pour combattre activement vos envies. Disponible sur: <https://www.nicorette.fr/la-gamme-nicorette/gommes>

215. Nicorette Inhaleur 10 mg Dispositif + 42 Cartouches [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-en-ligne.com/spray/3570-nicorette-inhaleur-10-mg-dispositif-42-cartouches-3400934839214.html>
216. Nicorette Spray 1mg/dose Spray buccal 150 pulvérisations aide au sevrage tabagique [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.medicament.com/4857-nicorette-spray-1mgdose-spray-buccal-150-pulv%C3%A9risations-3400922410500.html>
217. VIDAL [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Les médicaments du sevrage tabagique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/arreter-fumer-cigarette-tabac/medicaments.html>
218. Let's Make It Happen with Nicotinell [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nicotinell.fr/patch-nicotine>
219. choisirunmedecin. Tabagisme: ce que l'on sait, ce que l'on croit, ce qu'on nous cache... [Internet]. Choisir Un Medecin. 2015 [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.choisirunmedecin.com/blog/tabagisme-ce-que-lon-sait-ce-que-lon-croit-ce-quon-nous-cache-2/>
220. Résumé des caractéristiques du produit - ZYBAN L.P. 150 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64556383&typedoc=R>
221. Tabacstop [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2025]. Champix®. Disponible sur: <https://www.tabacstop.be/comment-arr-ter/traitement-m-dical/champix>
222. Cigarette électronique - vapoteuse et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cigarette-electronique-ou-vapoteuse/>
223. Je choisis la vapoteuse [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/j-arrete-de-fumer/je-choisis-la-vapoteuse>
224. SEO A. Le vapotage peut-il conduire au cancer du poumon ? – Associés régionaux des soins contre le cancer [Internet]. Regional Cancer Care Associates. 2024 [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://regionalcancercare.org/fr/news/does-vaping-cause-lung-cancer/>
225. Cigarettes électroniques : ce qu'il faut savoir - Tabac [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac/La-cigarette-electronique>
226. APMnews - La cigarette électronique associée à un risque accru de cancer du poumon chez les anciens fumeurs [Internet]. [cité 1 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/410423/la-cigarette-electronique-associee-a-un-risque-accru-de-cancer-du-poumon-chez-les-anciens-fumeurs>
227. pourquoidocteur.fr. www.pourquoidocteur.fr. 2024 [cité 1 nov 2024]. Les anciens fumeurs qui vapotent auraient un risque plus élevé de cancer du poumon. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/47828-Les-anciens-fumeurs-vapotent-auraient-risque-eleve-cancer-poumon>

228. Institut Curie [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Les soins de support. Disponible sur: <https://curie.fr/les-soins-de-support>
229. Soutien au suivi du cancer du poumon | Lilly France [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://fr.lilly.com/oncologie/cancer-du-poumon/accompagnement>
230. les soins de support.
231. NVC1.
232. les traitements des cancers du poumon - guide patients.
233. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 3 janv 2025]. Mucite et aphtes, effets indésirables de la chimiothérapie. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/mucite-et-aphtes.html/>
234. Roche | Les mucites, effet secondaire du traitement du cancer [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/mucites-traitement-cancer>
235. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 3 janv 2025]. Quelles est la ou les causes des effets indésirables hématologiques? InfoCancer. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/hematologiques/pourquoi.html/>
236. VIDAL [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Les effets indésirables des chimiothérapies sur le sang. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/sang-anemie.html>
237. Chimiothérapie : les effets sur le sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes) - Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles? [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Effets-indesirables-sur-le-sang>
238. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 3 janv 2025]. Les anémies associées à la chimiothérapie. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/hematologiques/anemie.html/>
239. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 3 janv 2025]. Les effets indésirables dermatologiques. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-ind-sirables/dermatologiques.html/>
240. Chimiothérapie : la chute des cheveux (alopécie) et troubles cutanés - Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles? [Internet]. [cité 3 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Chute-des-cheveux>
241. Les entretiens pharmaceutiques dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux | Santé Académie [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.santeacademie.com/media/article/pha-entretiens-anticancereux-oraux>

242. Anticancéreux oraux : l'accompagnement pharmaceutique - ONCORIF [Internet]. 2021 [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/>
243. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
244. pourquoidocteur.fr. www.pourquoidocteur.fr. 1970 [cité 29 déc 2024]. Cancer du poumon - PREVENIR - Pourquoi Docteur. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/994-Cancer-du-poumon-les-progres-du-traitement-sont-prometteurs/p-576-PREVENIR-Cancer-du-poumon>
245. Dépistage du cancer du poumon : mise au point, actualités et perspectives. Bulletin du Cancer. 1 janv 2023;110(1):42-54.
246. Programme personnalisé de soins.
247. Entretien pharmaceutique anticancéreux oraux.

Annexes

Annexe 1. Le Programme Personnalisé de Soins	122
Annexe 2. Les entretiens pharmaceutiques à l'officine sur les anticancéreux	124

Annexe 1. Le Programme Personnalisé de Soins (246)



3C :

Programme Personnalisé de Soins (PPS)

IDENTIFICATION PATIENT(E) — Sexe M F

Nom :

Nom de jeune fille :

Prénom(s) :

Date de naissance :

Le programme théorique de votre traitement, qui vous a été expliqué par votre médecin, est détaillé dans ce document. Il pourra par la suite être modifié en fonction de la tolérance du traitement et de l'évolution de la maladie. **N'hésitez pas à recontacter votre équipe de soins si vous avez besoin de plus d'informations/d'explications sur ce programme.**

📞 **CONTACTS EQUIPE DE SOINS :**

Infirmier(e) de coordination : Autre contact :

INFORMATIONS GENERALES	CONTACTS UTILES
<p>📌 Informations administratives du patient :</p> <p>• Adresse :</p> <p>• Email :</p> <p>• Identifiant National de Santé :</p> <p>• Couverture sociale : Sécurité Sociale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Mutuelle : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ALD : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/></p> <p>📌 Nom de la personne de confiance :</p> <p>• Email :</p> <p>• Personne de confiance présente lors de la remise de ce PPS : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>📌 Date de la dernière Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) :</p> <p>📌 Temps d'accompagnement soignant paramédical : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>• Date : Lieu :</p> <p>• Par (Nom du soignant) :</p> <p>• Email :</p>	<p>Médecin(s) spécialiste(s) référent(s) :</p> <p>• Dr Spécialité :</p> <p>• Dr Spécialité :</p> <p>• Dr Spécialité :</p> <p>Médecin traitant : Dr Pharmacien de ville : Infirmier(e) de ville : Laboratoire d'analyses médicales :</p> <p>Plateforme Territoriale d'Appui (PTA) :</p> <p>Hospitalisation à domicile (HAD) :</p> <p>Associations de patients et d'usagers :</p> <p>Associations de patients et d'usagers :</p> <p>Plateforme Cancer Info : www.e-cancer.fr ☎ 0 805 123 124 (appel gratuit) Site internet Réseau de cancérologie OncoPaca-Corse : www.oncopaca.org</p>

Programme thérapeutique

DIAGNOSTIC PRINCIPAL :

📌 **PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE :**

Oncofertilité : Oui Non Dr
Oncogénétique : Oui Non Dr
Oncogériatrie : Oui Non Dr

Adolescents / Jeunes adultes (AJA) : Oui Non **Contact Infirmier(e) de coordination AJA :**
Autre : Oui Non Si oui, précisez laquelle : Dr

📌 **ESSAI CLINIQUE :** Oui Non **NOM DE L'ESSAI :**

CHIRURGIE : Oui Non Dr
 Type d'intervention proposée : Date :

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

	VOIE INJECTABLE - Dispositif Veineux Implantable / Voie Veineuse Centrale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> - Pose le :	VOIE ORALE
<p>CHIMIOOTHERAPIE</p> <p>Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Date de début : Fréquence : Nombre prévisionnel de cycles :</p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Date de début : Durée prévisionnelle :</p> <p>Modalités d'administration :</p>
<p>IMMUNOTHERAPIE</p> <p>Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Si chimiothérapie associée, modalités identiques pour ce(s) médicament(s) : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non, Date de début : Fréquence : Nombre prévisionnel de cycles :</p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Date de début : Durée prévisionnelle :</p> <p>Modalités d'administration :</p>
<p>THERAPIE CIBLEE</p> <p>Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Si chimiothérapie associée, modalités identiques pour ce(s) médicament(s) : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si non, Date de début : Fréquence : Nombre prévisionnel de cycles :</p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Date de début : Durée prévisionnelle :</p> <p>Modalités d'administration :</p>
<p>HORMONOTHERAPIE</p> <p>Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Date de début : Durée prévisionnelle du traitement :</p>	<p>Médicament(s) :</p> <p>Date de début : Durée prévisionnelle :</p> <p>Modalités d'administration :</p>

Examens et suivi :

Programme thérapeutique

RADIODHÉRAPIE : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Dr.
Organe traité :	Chimiothérapie concomitante : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Date de la 1 ^{ère} séance :	Date prévisionnelle de fin :	Nombre prévisionnel de séances de radiothérapie :
Examens et suivi :		
CURIETHERAPIE : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Dr.
Organe traité :		
Date(s) :		
Examens et suivi :		
ACTE INTERVENTIONNEL : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Dr.
Type(s) d'acte(s) :	Date(s) de(s) rendez-vous :	
Type(s) d'acte(s) :	Date(s) de(s) rendez-vous :	
Type(s) d'acte(s) :	Date(s) de(s) rendez-vous :	
Examens et suivi :		
AUTRES TRAITEMENTS : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Dr.
Type de traitement :		Date(s) :
Examens et suivi :		

Soins de support

Les soins de support constituent une approche globale des besoins d'accompagnement face à la maladie pour assurer une meilleure qualité de vie. Évoqués dès la consultation d'annonce, les soins de support sont proposés après l'évaluation des besoins par le médecin traitant ou l'équipe de soins. Ils sont mis en oeuvre dès le début de la prise en charge, et peuvent évoluer tout au long de la maladie, pendant et après les traitements

Vous souhaitez plus d'informations sur les Soins de Support ?
Téléchargez la brochure en scannant le QR Code :



© Réseau Régional de Cancérologie Oncoparc-Corse – Octobre 2020

3

Planning prévisionnel

	MOIS ...																
	Semaines				Semaines				Semaines								
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
	DATES				DATES				DATES				DATES				
CHIMIOTHÉRAPIE LIEU :																	
IMMUNOTHÉRAPIE / THÉRAPIE CIBLÉE LIEU :																	
HORMONOTHÉRAPIE LIEU :																	
RADIODHÉRAPIE LIEU :																	
CURIETHERAPIE LIEU :																	
BILANS SANGUINS LIEU :																	
BILANS RADIOLOGIQUES LIEU :																	
CONSULTATIONS DR :																	
LIEU :																	
AUTRES (PRÉCISER)																	

© Réseau Régional de Cancérologie Oncoparc-Corse – Octobre 2020

4

Annexe 2. Les entretiens pharmaceutiques à l'officine sur les anticancéreux (247)

1. Points à aborder lors de l'entretien initial

a. 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...	
--	--

b. 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 ?	

c. 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 ?	

2. Points à aborder lors de l'entretien sur la gestion des effets indésirables 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)? Ressentez-vous des effets indésirables liés à votre traitement ?	
2. 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? (le patient a-t-il le sentiment d'être éloigné du monde médical du fait de la voie d'administration de son traitement ?)	
5. Ressentez-vous le besoin d'avoir une aide extérieure (psychologique, aide au quotidien...)?	

3. Points à aborder lors de l'entretien d'observance

1. Le patient sait-il qu'il est important d'être observant ?	A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
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, explicitez	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Le cancer bronchique non à petites cellules et sa prise en charge à l'officine

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France, et notamment le cancer bronchique non à petites cellules. La prise en charge thérapeutique est déterminée selon le stade du cancer. En effet, la chirurgie est utilisée pour les stades précoces, la radiothérapie en cas de contre-indication chirurgicale et les traitements médicamenteux, tels que la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie, pour les stades avancés. Les thérapies ciblées sont spécifiques à chaque tumeur selon ses anomalies génétiques (mutation activatrice de l'EGFR ou, translocation de gène ALK ou ROS1) et l'immunothérapie, elle, stimule le système immunitaire du patient. Ainsi, ces thérapeutiques permettent de limiter les effets secondaires et représentent une évolution majeure dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules en améliorant la survie des patients.

Le tabagisme est la principale cause de survenue de ce cancer. Le pharmacien joue, alors, un rôle majeur dans l'aide au sevrage tabagique en conseillant des traitements de substitution nicotiques tels que des patchs ou des gommes à mâcher. De plus, le pharmacien peut proposer au patient de réaliser des entretiens pharmaceutiques à l'officine, pour l'accompagner dans la gestion des effets indésirables de ses traitements, vérifier son observance et contrôler les éventuelles interactions médicamenteuses.

Mots-clés : Cancer du poumon, CBNPC, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie, tabagisme, entretiens pharmaceutiques

Non-small cell lung cancer and its management in community pharmacy

Lung cancer is the first cause of cancer-related mortality in France, particularly non-small cell lung cancer. The therapeutic management is determined according to the stage of the cancer. Indeed, surgery is used for early stages, radiotherapy in cases of surgical contraindication and drug treatments, such as chemotherapy, targeted therapies and immunotherapy, for advanced stages. Targeted therapies are specific to each tumor according to its genetic abnormalities (EGFR activating mutation or, ALK or ROS1 gene translocation) and immunotherapy stimulates the patient's immune system. So, these therapies make it possible to limit side effects and represent a major advancement in the treatment of non-small cell lung cancer by improving patient survival.

Smoking is the main cause of this cancer. The pharmacist plays a major role in helping people smoking cessation by advising nicotine replacement treatments such as patches or chewing gum. Moreover, the pharmacist can offer the patient pharmaceutical consultations at the pharmacy to help them manage the side effects of their treatments, check their compliance and monitor for potential drug interactions.

Keywords : Lung cancer, NSCLC, surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapies, immunotherapy, smoking, pharmaceutical consultations

