



**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

**UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Faculté de santé

**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2025**

**THESE 2025/TOU3/2070**

# **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**DUPIN Claire**

## **PRISE EN CHARGE DES THERAPIES CIBLEES EN ONCOLOGIE THORACIQUE : RETOUR D'EXPERIENCE SUR L'INTEGRATION D'UN PHARMACIEN OFFICINAL DANS UNE EQUIPE PLURIPROFESSIONNELLE**

Soutenance le 30 juin 2025

Directeur de thèse : Pr PUISSET Florent

### **JURY**

Président : Dr THOMAS Fabienne  
1er assesseur : Pr PUISSET Florent  
2ème assesseur : Dr BEGUE Laurene  
3ème assesseur : Dr BIGAY Laurence  
4ème assesseur : Dr MONTBROUSSOUS Jean-Marc

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 22/01/2025**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J.	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

# Remerciements

## **A mon directeur de thèse, Monsieur Florent Puisset,**

Je vous remercie sincèrement pour la proposition de ce sujet. Je vous suis reconnaissante pour vos recommandations et votre encadrement tout au long de cette thèse.

## **A ma présidente du jury, Madame Fabienne Thomas,**

Votre présence en tant que présidente du jury est pour moi un grand honneur.

## **A Madame Laurene Begue,**

Je tiens à vous remercier particulièrement pour votre travail et votre engagement, sans lesquels cette thèse n'aurait jamais vu le jour. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

## **A Madame Laurence Bigay,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour l'attention et l'intérêt que vous avez portés à mon travail.

## **A Jean-Marc,**

Un grand merci à toi de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien avec passion. Ton enthousiasme, ta gentillesse et ta générosité m'ont donné envie de suivre ce chemin. Je suis très touchée que tu aies accepté d'être dans mon jury. J'espère qu'on pourra clôturer cette étape avec le même sentiment de fierté qu'on avait, en franchissant la barrière du péage avec Clara quand on était petites. Merci de m'avoir accueillie avec **Marie-Laurence**, et surtout de ne pas avoir tout raconté à mes parents.

### **A mes parents,**

Merci beaucoup pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études et de la rédaction de cette thèse. Vous avez toujours cru en moi, même quand, moi, je doutais. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir poussée et encouragée dans mes choix. Vous m'avez tellement apporté par votre « bienveillance » et transmis vos valeurs et vos passions. Je vous aime infiniment.

### **A mes sœurs,**

Merci de m'avoir supportée depuis toutes ces années et ce n'est pas terminé ! J'espère que vous continuerez à me faire rire autant que je vous régale. Nous avons créé la meilleure des fratries. **Lulu**, je suis tellement admirative devant toutes ces épreuves que tu as surmontées. Je te souhaite que tu t'épanouisses et que tu réalises tes rêves les plus fous (on attend toujours la tiny house). Tu as toujours été présente et particulièrement dans les moments compliqués. Sache que je ne pouvais pas espérer mieux comme grande sœur. **Binou**, je suis si fière du parcours que tu as accompli et de t'avoir légèrement inspiré pour tes choix sportifs. Merci pour ton soutien, ton écoute et tes connaissances sur excel. Je suis très contente que tu sois heureuse aux côtés d'**Elou**, seulement si maintenant il a confiance en ma sorcellerie.

### **A mes grands-parents,**

Un grand merci de m'avoir soutenue tout au long de ces études. **Papi et Mamie de Loubajac**, votre accueil a toujours été digne d'un cinq étoiles et a porté ses fruits pendant la PACES. **Mamie Régine**, merci pour tes encouragements et j'espère que **Papi Guy** aurait été fier d'avoir un nouveau petit docteur dans la famille.

### **A la Familia,**

**Gilou, Marine, Orel, Guits, Laura, Loulou et Soso**, merci d'avoir été présents à mes côtés et de m'avoir soutenue et aidée. J'espère que vous continuerez à m'accompagner dans mes projets de voyages, parce que les meilleurs, c'est avec vous. A mon tour de vous conseiller : entraînez-vous davantage pour la chasse aux œufs car j'aimerais avoir un peu plus de concurrence (sans triche bien sûr, je vous vois venir les rageux).

**A Clara alias « la Montbre »**, ma plus grande rivale, mais surtout ma plus grande complice depuis plus de 20 ans. Pourtant entre ta frappe de coups droit ou ta descente, je crois que je suis plus impressionnée par ton amitié inconditionnelle. On peut dire qu'on a fait les 400 coups, depuis le tournoi des marmottes jusqu'à maintenant en passant par les « waka waka » au camping des platanes, les soirées au BL et nos aventures avec les vaches corses. Merci de rayonner dans ma vie et j'ai hâte de vivre nos prochaines péripéties.

**A Cloclo**, je ne saurais exprimer toute ma reconnaissance devant ta patience et tes encouragements. Tu es ma meilleure conseillère et confidente. Les soirées craquage, les parties de baseball à la gomme, le son de ton poulet, tes pâtes au thon me manquent. Vas-y on refait une colloc quand tu veux.

**A la team pharma, Mel, Loïc, Gaël et Maÿlis**, merci d'avoir rendu ces années d'études inoubliables. Les pauses café, les remises en question, les journées BU et surtout nos soirées resteront dans les annales. Vous êtes toujours là malgré mes cocktails plus que douteux, mon vol de plaid, mes imitations de pingouin sur les voitures, ma rando dans les calanques et j'en oublie, mais j'espère qu'il y en aura bien d'autres.

**A la team lourdaise, Max, Marion, Thomas, Céline, Tim, Lolo, Clément, Juju, Alex et Mathou**, merci pour nos retrouvailles, nos vacances et nos soirées depuis tant d'années. Toulouse, Marseille, le Pays basque, la Corse, Chamonix, vous m'avez toujours suivie et encouragée même dans mes moments de folie. Vous êtes mes soleils : attention aux coups de chaud comme dirait le brave Titi.

**A la chambre 108, Chachou, Beltzungo**, grâce à vous mes années d'internat resteront mémorables. Je ne pourrais tout citer : nos soirées de fou rire, de déguisements, de ventriglisse. Merci pour votre soutien sans faille et votre amitié. Après Prague et Montréal, c'est à mon tour de vous accueillir. Je vous attends à la Réunion.

**A mes volleyeurs préférés, Océ, Laeti et Damien**, merci pour ces tournois et matchs de folie qui ont été rythmés par votre joie de vivre et votre enthousiasme. Petite dédicace aux appels au pompier, au shooter boursin et aux meilleures roulades gymnastiques.

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES .....	10
TABLE DES TABLEAUX .....	11
LISTE DES ABREVIATIONS .....	12
INTRODUCTION .....	14
1. Généralités .....	16
1.1 Epidémiologie .....	16
1.2 Facteurs de risque .....	17
1.2.1 Tabagisme .....	17
1.2.2 Exposition professionnelle.....	17
1.2.3 Autres facteurs.....	18
1.3 Diagnostic des cancers bronchiques non à petites cellules .....	18
1.3.1 Anatomopathologie .....	18
1.3.2 Biologie moléculaire .....	19
2. Place des thérapies ciblées en oncologie thoracique.....	20
2.1 Altérations génétiques .....	20
2.1.1 EGFR.....	20
2.1.2 ALK .....	21
2.1.3 ROS1.....	22
2.1.4 BRAF.....	23
2.1.5 KRAS.....	23
2.1.6 Autres mutations .....	24
2.2 Caractéristiques des thérapies ciblées .....	25
2.2.1 Mécanisme d'action.....	25
2.2.2 Indication et posologie .....	25
2.2.2.1 Gefitinib.....	25
2.2.2.2 Afatinib.....	26
2.2.2.3 Osimertinib.....	26
2.2.2.4 Mobocertinib .....	26
2.2.2.5 Crizotinib .....	27
2.2.2.6 Alectinib .....	27
2.2.2.7 Brigatinib.....	27
2.2.2.8 Lorlatinib .....	28

2.2.2.9	Dabrafénib.....	28
2.2.2.10	Tramétinib.....	28
2.2.2.11	Sotorasib .....	29
2.2.2.12	Cabozantinib .....	29
2.2.2.13	Tépotinib.....	29
2.2.2.14	Pralsetinib .....	30
2.2.2.15	Lenvatinib.....	30
2.2.2.16	Évérolimus.....	30
2.2.3	Les effets indésirables.....	31
2.2.3.1	Toxicité gastro-intestinale.....	32
2.2.3.1.1	Diarrhée .....	32
2.2.3.1.2	Nausées et vomissements .....	32
2.2.3.2	Toxicité cutanéomuqueuse.....	33
2.2.3.2.1	Xérose .....	33
2.2.3.2.2	Rash .....	34
2.2.3.3	Autres effets indésirables .....	37
2.2.3.3.1	Hématotoxicité .....	37
2.2.3.3.2	Toxicité ophtalmologique .....	38
2.2.3.3.3	Toxicité cardiovasculaire .....	38
2.2.3.3.4	Toxicité pulmonaire .....	40
2.2.4	Interactions médicamenteuses .....	40
2.2.4.1	Interactions pharmacodynamiques .....	40
2.2.4.1.1	Allongement de l'intervalle QT .....	40
2.2.4.2	Interactions pharmacocinétiques .....	41
2.2.4.2.1	Absorption .....	41
2.2.4.2.2	Distribution .....	43
2.2.4.2.3	Métabolisation.....	43
2.2.4.2.4	Élimination.....	44
2.2.4.3	Interactions avec les thérapeutiques alternatives et complémentaires (TAC).....	46
2.2.4.3.1	Homéopathie .....	46
2.2.4.3.2	Aromathérapie.....	46
2.2.4.3.3	Compléments alimentaires.....	47
3.	Évaluation d'une consultation pharmaceutique .....	48
3.1	Introduction.....	48
3.2	Méthode.....	49

3.3	Résultats .....	50
3.3.1	Population de l'étude .....	50
3.3.2	Analyse pharmaceutique des comédications .....	52
3.3.2.1	Transmission des analyses pharmaceutiques .....	52
3.3.2.2	Interactions médicamenteuses .....	53
3.3.2.2.1	Interactions des anticancéreux sur les comédications .....	54
3.3.2.2.2	Interactions entre anticancéreux .....	54
3.3.2.2.3	Interactions des comédications sur les anticancéreux .....	55
3.3.2.2.4	Interactions entre comédications .....	55
3.3.2.3	Interventions pharmaceutiques .....	55
3.3.3	Analyse pharmaceutique des TAC .....	56
3.3.4	Consultations de suivi .....	57
3.3.5	Sollicitations pharmaceutiques hors consultations programmées .....	58
3.4	Discussion .....	59
	ANNEXES .....	62
	BIBLIOGRAPHIE .....	82

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Survie en fonction du stade par histologie (adénocarcinome et épidermoïdes) (11).....	16
Figure 2 : Voie de signalisation de l'EGFR.....	21
Figure 3 : Structures des domaines protéiques de EML4, ALK et des variants EML4-ALK (39)....	22
Figure 4 : Activation de KRAS et des voies de signalisation intracellulaire en aval (47) .....	24
Figure 5 : Ulcérations aphtoïdes des thérapies ciblées (78).....	37
Figure 6 : Durée moyenne d'action des différents traitements sur la suppression de l'acidité (92)	42
Figure 7 : Transmission des analyses pharmaceutiques aux professionnels de santé .....	53
Figure 8 : Interventions pharmaceutiques .....	56
Figure 9 : Répartition des TAC selon leur catégorie .....	56

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des effets indésirables selon les critères CTCAE (Grade 1 à 5).....	31
Tableau 2 : Classification du rash acnéiforme selon les critères CTCAE (Grade 1 à 5) .....	34
Tableau 3 : Profil des interactions pharmacocinétiques des IK : CYP et transporteurs d'efflux/influx .....	45
Tableau 4 : Caractéristiques des patients .....	52
Tableau 5 : Principaux conseils associés aux événements indésirables .....	58

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AAC** : autorisation d'accès compassionnel

**AAP** : autorisation d'accès précoce

**ABC** : *ATP-binding cassette*

**ADME** : absorption, distribution, métabolisme et élimination

**ALK** : anaplastic lymphoma kinase

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ATP** : adénosine triphosphate

**BCRP** : protéine de résistance au cancer du sein

**BHE** : barrière hémato-encéphalique

**CBNPC** : cancer bronchique non à petites cellules

**CBPC** : cancer bronchique à petites cellules

**CHU** : centre hospitalier universitaire

**CIRC** : centre international de recherche sur le cancer

**CYP450** : cytochrome P450

**DDI** : *drug-drug interaction* (interaction médicamenteuse)

**EGF** : *epidermal growth factor*

**EGFR** : *epithelial growth factor receptor*

**EI** : effet indésirable

**EML4** : *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*

**ERK** : *extracellular signal-regulated kinase*

**FEVG** : fraction d'éjection ventriculaire gauche

**GTP** : guanosine triphosphate

**HE** : huile essentielle

**HER** : *human epidermal growth factor receptor*

**HTA** : hypertension artérielle

**IK** : inhibiteur de kinase

**IDEC** : infirmier de coordination

**IPP** : inhibiteur des pompes à protons

**KRAS** : *Kirsten rat sarcoma viral*

**MAPK** : *mitogen activated protein kinase*

**MEK** : *MAP extracellular signal-regulated kinase*

**MET** : *mesenchymal epithelial transition*

**MRP2** : protéine 2 associée à la résistance multidrogue

**mTOR** : *mammalian target of rapamycin*

**NGS** : *next generation sequencing*

**OAT** : transporteur d'anions organiques

**OATP** : polypeptide de transport d'anions organiques

**OCT** : transporteur de cations organiques

**PI3K** : phosphatidylinositol 3-kinase

**P-gp** : P-glycoprotéine

**RET** : *rearranged during transfection*

**ROS1** : *reactive oxygen species 1*

**SLC** : *solute carrier*

**STAT3** : *transducer and activator of transcription 3*

**TAPE** : *tandem atypical  $\beta$ -propeller EML*

**TGF $\alpha$**  : *transforming growth factor-alpha*

**VEGF** : *vascular endothelial growth factor*

**VEGFR** : *vascular endothelial growth factor receptor*

# INTRODUCTION

En France, l'importance du cancer du poumon en tant que problème de santé publique s'explique par la combinaison d'une incidence élevée et d'une mortalité encore préoccupante. En 2022, le cancer du poumon été estimé par le Globocan (Global Cancer Observatory) comme l'un des cancers les plus fréquents avec un taux d'incidence à 10,2%. Il se positionne après le cancer de la prostate chez l'homme et après le cancer du sein et le cancer colorectal chez la femme (1), mais le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Depuis une vingtaine d'année, l'amélioration de la connaissance des mutations oncogéniques a permis l'arrivée de nouveaux traitements amenant une amélioration des taux de survie à 5 ans par rapport à la chimiothérapie classique (2). Ces traitements ciblés occupent donc une place essentielle dans la prise en charge des patients atteints du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations oncogéniques ciblables.

Les thérapies orales deviennent une option thérapeutique à privilégier en présence d'anomalies génétiques. En effet, en présence de ces mutations, le recours aux thérapies ciblées permet non seulement d'améliorer l'efficacité de la prise en charge par une personnalisation des traitements (3), mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients par une administration prise à domicile et non invasive (contrairement à certaines chimiothérapies et immunothérapies injectables nécessitant des perfusions à l'hôpital). En contrepartie, ces thérapies orales nécessitent une éducation des patients pour la gestion des effets indésirables à domicile et exposent à de nombreuses interactions, souvent méconnus du grand public. De nouvelles démarches se développent pour promouvoir le suivi et l'accompagnement du malade et de son entourage (4). Une coordination des soins entre les professionnels de santé se développe en favorisant le lien entre le système hospitalier et la ville.

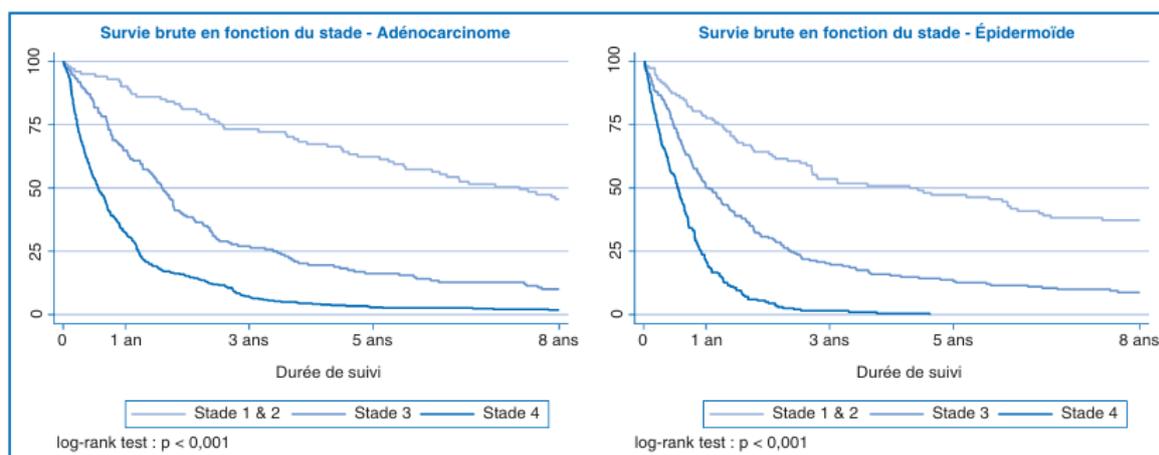
Les pharmaciens hospitaliers s'impliquent dans les consultations tripartites pluridisciplinaires avec les cliniciens et les infirmiers de coordination (IDEC) pour éduquer les patients lors de l'initiation des traitements et notamment réaliser les analyses d'interactions médicamenteuses (DDI). Les pharmaciens d'officine se trouvent au cœur de l'accompagnement des patients par la délivrance des anticancéreux oraux et la réalisation d'entretiens pharmaceutiques. Ces derniers visent à améliorer la prise en charge par le maintien de l'observance, l'analyse des DDI et l'appréciation de la toxicité des médicaments.

Aujourd'hui, à l'heure de l'évaluation des expérimentations comme le projet Oncolink (5), la question se pose de la place respective des pharmaciens hospitaliers et officinaux. A l'hôpital Larrey de Toulouse, une première expérience de consultation pluriprofessionnelle a été réalisée en milieu hospitalier mais avec un pharmacien d'officine. Ceci ouvre donc la perspective d'un retour d'expérience pour évaluer le rôle d'un pharmacien officinal dans une équipe pluridisciplinaire par le biais de consultations pharmaceutiques. Après une première partie de rappel pour positionner la place des thérapies orales dans la prise en charge des cancers bronchiques, nous présenterons ce retour d'expérience menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse à Larrey en oncologie thoracique avec des consultations réalisées auprès de patients traités par thérapie ciblée pour un cancer bronchique.

# 1. Généralités

## 1.1 Epidémiologie

Le cancer du poumon fait partie des cancers les plus fréquents et des plus meurtriers. D'après le dernier rapport de Globocan, 49 613 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France métropolitaine en 2022, dont 66% étaient des hommes. Cependant, le taux d'incidence chez la femme ne cesse de progresser (6). Le cancer du poumon se situe au deuxième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme après le cancer de la prostate et au troisième rang chez la femme après le cancer du sein et le cancer colorectal (7). Il représente un véritable enjeu épidémiologique, en comptabilisant un taux de mortalité le plus élevé (19,3%) par rapport aux autres cancers, avec 24 829 décès estimés chez l'homme et 12 047 chez la femme. En comparaison, le cancer colorectal (11,1%) et le cancer du sein (7,7%) ont des taux de mortalité relativement inférieurs au cancer bronchique avec une incidence non négligeable. Le cancer du poumon est l'un des cancers avec le plus mauvais pronostic : environ 15% à 20% de survie à 5 ans pour tous stades confondus (8). L'âge médian au diagnostic est de 65 ans chez la femme et de 67 ans chez l'homme. Cependant, le diagnostic est majoritairement établi à un stade avancé (9,10).



La survie se dégrade fortement selon le stade, quel que soit le type histologique (adénocarcinome et épidermoïde) (11). La survie à 3 ans est à 2% pour les épidermoïdes et 7% pour les adénocarcinomes de stade IV. Au contraire, le taux de survie à 5 ans est estimé respectivement à 47% et 62% pour les épidermoïdes et adénocarcinomes de stade I et II (figure 1). Néanmoins, l'arrivée des nouvelles thérapeutiques constituées par les

thérapies ciblées et l'immunothérapie a montré un réel bénéfice pour la survie globale du patient dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (12,13). Mon projet sera axé uniquement sur les thérapies ciblées.

## 1.2 Facteurs de risque

### 1.2.1 Tabagisme

Les taux d'incidence et de mortalité par le cancer du poumon sont étroitement liés à l'exposition au tabac. Le tabagisme est le facteur de risque prédominant et responsable de plus de 85 % des cas. Une étude européenne a montré qu'un fumeur a un risque 24 fois plus élevé de développer un cancer du poumon par rapport à un non-fumeur chez les hommes et 9 fois plus élevée chez les femmes (14). La fumée de tabac contient plus de 7 000 produits chimiques, dont au moins 70 sont reconnus comme cancérigènes (15).

Le cancer du poumon a été l'une des premières maladies pour laquelle un lien de causalité a été établi avec le tabagisme (16). La consommation de cigarettes a fortement augmenté au cours de la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle. Par ailleurs, les générations successives de fumeurs, d'abord masculines puis féminines, ont commencé à fumer à un âge de plus en plus précoce. Ces évolutions expliquent en partie le décalage observé entre la modification des comportements tabagiques et la survenue des cancers associés, généralement 20 à 30 ans plus tard (17). La durée du tabagisme a un impact plus déterminant par rapport à l'intensité de la consommation et l'âge d'entrée dans le tabagisme (18).

Le tabagisme passif, désigné par l'inhalation involontaire de la fumée de tabac par des non-fumeurs, est classé comme un cancérigène pulmonaire par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2004 (19).

### 1.2.2 Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle à des substances carcinogènes, comme l'amiante, le radon, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et certains métaux lourds (arsenic, nickel, chrome), augmente le risque de cancer du poumon (20,21). Le risque est multiplié chez les travailleurs fumeurs, en raison de l'effet synergique entre le tabac et ces substances (22). L'imputabilité de ces substances reste néanmoins complexe face au tabagisme.

### 1.2.3 Autres facteurs

L'exposition environnementale liée à la pollution de l'air extérieur par les particules fines est un facteur de risque significatif dans le cancer du poumon. Les particules fines ont été reconnues cancérigène pour l'homme et classées comme groupe I du CIRC (23).

Le radon, provenant de la désintégration de l'uranium dans les sols, est un gaz radioactif naturel impliqué dans la pénétration des maisons et des bâtiments. Une étude épidémiologique en France indique une association positive entre le risque de cancer du poumon et l'exposition domestique au radon (24).

## 1.3 Diagnostic des cancers bronchiques non à petites cellules

Le diagnostic de cancer du poumon doit être évoqué devant la persistance de signes thoraciques ou la résistance au traitement, particulièrement chez une personne exposée à un tabagisme actif ou ancien. Une radiographie thoracique vient compléter l'examen clinique (25). Toutefois, la radiographie thoracique peut être normale en présence de cancer du poumon. L'analyse histologique sur une biopsie est donc indispensable pour confirmer le diagnostic et également pour préciser le type de cancer. La biopsie est obtenue par fibroscopie sur la tumeur ou bien par chirurgie sur des ganglions médiastinaux. Ensuite, un bilan d'extension est réalisé afin de déterminer le stade de la maladie et d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique. Celui-ci repose sur les examens d'imagerie suivants : un scanner thoracique, un scanner ou une imagerie par résonance magnétique cérébrale, et une tomographie par émission de positons (3,26). La maladie est classée en quatre stades à l'issue de ce bilan d'extension, en fonction du volume de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire et de la présence de métastases (27).

### 1.3.1 Anatomopathologie

On distingue deux types de cancer du poumon. Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) représentent 15% à 20% des cancers du poumon et les CBNPC environ 80 à 85% (28). Ces derniers regroupent différents sous-types : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules (6). Les adénocarcinomes sont définis par une différenciation glandulaire principalement en région périphérique comme les bronchioles et les alvéoles. Ils constituent 40% des cancers bronchiques avec une

prédominance chez les non-fumeurs et chez la femme (29). Ces dernières années, la fréquence des adénocarcinomes connaît une augmentation significative, prenant le pas sur les autres formes histologiques de cancers bronchiques. Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de cellules épithéliales et prennent leur origine principalement au niveau des bronches. Ils sont directement associés au tabagisme.

### 1.3.2 Biologie moléculaire

L'analyse moléculaire est systématique dans le cadre des CBNPC non épidermoïdes, permettant d'orienter le traitement vers des thérapies ciblées spécifiques en présence d'anomalies génétiques. Des mutations spécifiques sont recherchées tels que la mutation activatrice du gène *epithelial growth factor receptor* (EGFR), la translocation *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), les réarrangements de *reactive oxygen species 1* (ROS1) et *rearranged during transfection* (RET) en priorité. Le profil génétique doit être établi avant l'instauration du traitement de première intention en cas de maladie métastatique (30). La réalisation d'un *next generation sequencing* (NGS) est recommandée car elle offre la possibilité d'analyser ces différents marqueurs (31). D'autres altérations sont envisageables seulement avant le traitement de deuxième ligne.

Grâce aux tests moléculaires, la prise en charge des patients devient plus précise, en maximisant les chances de réponse thérapeutique tout en évitant des traitements inefficaces.

## 2. Place des thérapies ciblées en oncologie thoracique

Le développement et la progression du cancer peuvent être directement corrélés par un dysfonctionnement des voies de signalisation intracellulaire. Dans le CBNPC, la cellule cancéreuse utilise principalement la voie de l'EGFR mais d'autres voies sont également impliquées.

### 2.1 Altérations génétiques

#### 2.1.1 EGFR

EGFR est un récepteur transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs *human epidermal growth factor receptor* (HER). Il est composé de trois parties : un domaine N-terminal extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine C-terminal intracellulaire porteur de l'activité tyrosine kinase. La liaison du ligand au domaine extracellulaire entraîne la dimérisation et l'autophosphorylation de l'EGFR (32). Différents ligands se lient spécifiquement en fonction de l'affinité au site de fixation comme *epidermal growth factor* (EGF), l'amphiréguline, *transforming growth factor-alpha* (TGF $\alpha$ ), la  $\beta$ -celluline, *heparine-binding* EGF et l'épiréguline. L'activation du domaine tyrosine kinase déclenche une cascade de phosphorylations de molécules qui activent des voies de signalisation. La voie activée dépend du type de ligand. Les principales voies de signalisation impliquées sont les voies *mitogen activated protein kinase* (MAPK) et phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) aboutissant à la résistance à l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaire (figure 2) (33).

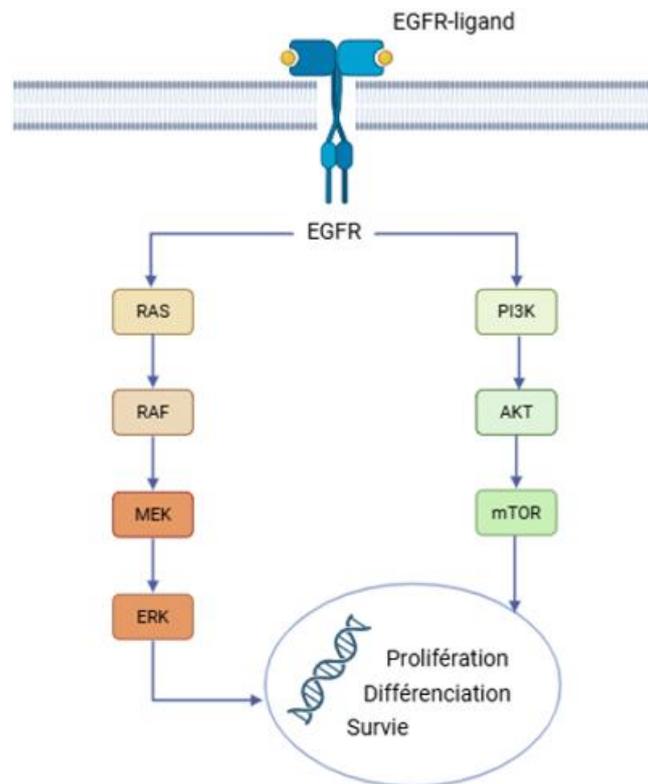


Figure 2 : Voie de signalisation de l'EGFR

L'EGFR serait corrélé au développement de cancer (34,35). La surexpression ou l'apparition de mutations activatrices de l'EGFR sont retrouvées dans les cellules cancéreuses. L'amplification du gène de l'EGFR induit un phénotype malin donnant lieu à une croissance cellulaire incontrôlée. La détection des deux principales mutations oncogéniques dans le CBNPC, la délétion de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21, est associée à une sensibilité des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (36). Ces altérations permettent de prédire une réponse favorable au traitement par inhibiteurs de l'EGFR. Elles sont observées dans le CBNPC chez 10 à 15% des européens et particulièrement chez la femme n'ayant jamais ou peu fumé (37).

### 2.1.2 ALK

Le réarrangement ALK avec *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* (EML4) est découvert par Soda and al. en 2007 (38). Cette translocation correspond à une fusion entre le gène ALK et le gène EML4 au niveau du bras court du chromosome 2. La protéine de fusion ainsi obtenue, possède une activité tyrosine kinase constitutive. Elle est impliquée dans la prolifération et survie cellulaire comme la protéine ALK, appartenant à la

superfamille des récepteurs à l'insuline. Les cellules tumorales sont dépendantes de l'altération génomique, c'est ce que l'on appelle l'addiction oncogénique.

EML4-ALK est générée en plusieurs variants qui diffèrent notamment par le point de cassure au niveau du gène EML4 et la présence ou non du domaine *tandem atypical  $\beta$ -propeller EML* (TAPE) (figure 3) (39). Les variants les plus communs sont les variants 1 et 3. La réponse aux inhibiteurs ALK sera modulée en fonction du type de variants.

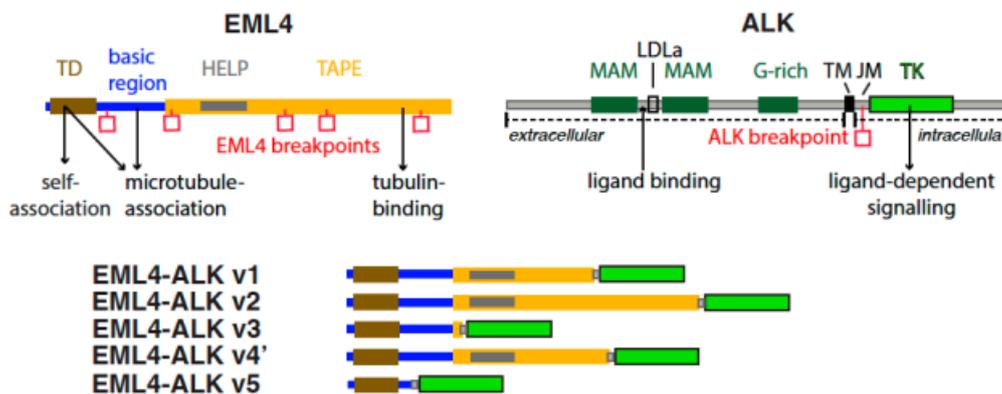


Figure 3 : Structures des domaines protéiques de EML4, ALK et des variants EML4-ALK (39)

Cinq pour cent des patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques présentent une translocation EML4-ALK. Les patients porteurs de cette translocation sont pour la plupart d'un jeune âge et non ou peu fumeur. L'identification du statut ALK peut être envisagée par différentes méthodes. L'immunohistochimie est une technique rapide et peu coûteuse mais en cas de positivité au test, le diagnostic est confirmé par hybridation in situ en fluorescence (40). L'utilisation du NGS s'avère être une aide précieuse dans la détection des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant ALK.

### 2.1.3 ROS1

Le réarrangement de ROS1 représente environ 1 à 3% des CBNPC. Comme pour la translocation ALK, les patients présentant un réarrangement ROS1 sont retrouvés préférentiellement dans les adénocarcinomes chez les personnes n'ayant jamais fumé ou très légèrement (41). Cependant, cette anomalie génomique est exclusive, sauf dans de rares cas, vis-à-vis de la translocation EML4-ALK mais également des autres mutations.

ROS1 est un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline. Le domaine kinase de ROS1 et ALK partage 77% de leur séquence au niveau de la poche d'adénosine triphosphate (ATP). ROS1 est exprimée notamment au niveau du système nerveux et au niveau pulmonaire. La protéine de fusion est formée à partir du gène de ROS1 dont le point de cassure se trouve au niveau de l'exon 32,34 ou 35 et différents gènes partenaires tels que CD74, EZR, SLC34A2 et SDC4 (42). La cascade déclenchée par le réarrangement ROS1 induit l'activation permanente des voies de signalisation : *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), PI3K et MAPK, impliquées dans la prolifération, migration cellulaire et la régulation de la survie.

#### 2.1.4 BRAF

BRAF, protéine sérine-thréonine kinase codée par le gène BRAF, régule la voie de signalisation des MAPK. Elle intervient dans le processus de prolifération et de survie cellulaire mais également dans l'angiogenèse et la migration cellulaire. BRAF est positionnée après la protéine *Kirsten rat sarcoma viral* (KRAS) et en amont de la signalisation de MEK et ERK. Lorsque la protéine est mutée, une activité constitutive de la voie de signalisation RAS/RAF/MAPK est déclenchée. La mutation V600E, la plus fréquente, est décrite dans un premier temps chez les patients atteints de mélanomes métastatiques, puis dans un deuxième temps dans d'autres cancers comme le CBNPC (43,44).

#### 2.1.5 KRAS

Dans les années 70, Harvey et Kirsten ont découvert un rétrovirus oncogénique responsable de sarcome chez le rat et l'ont attribué à des gènes nommés RAS pour *rat sarcoma virus*. Quelques années plus tard, l'identification d'oncogènes homologues a été faite chez l'homme : HRAS pour le virus du sarcome d'Harvey et KRAS pour le virus du sarcome de Kirsten (45). Les mutations des gènes RAS ont été par la suite associées à d'autres cancers, y compris le CBNPC. Ce sont généralement des mutations ponctuelles retrouvées au niveau des codons 12, 13 ou 61 (46).

En présence d'une molécule de guanosine triphosphate (GTP), la protéine KRAS est sous forme active. Après une hydrolyse, KRAS est liée à une guanosine diphosphate (GDP) sa

forme inactive. Elle possède une activité GTPase intrinsèque permettant le passage sous forme inactive, qui agit comme un rétrocontrôle afin de limiter l'activation des voies de signalisation sous-jacentes. Une mutation portant sur la zone GTPase entraîne une perte de ce rétrocontrôle. Les altérations du gène KRAS, comme G12C, bloquent la protéine dans sa forme active liée au GTP, ce qui entraîne une activation permanente des voies de signalisation de prolifération cellulaire, notamment la voie MAPK et la voie PI3K/AKT (figure 4) (47).

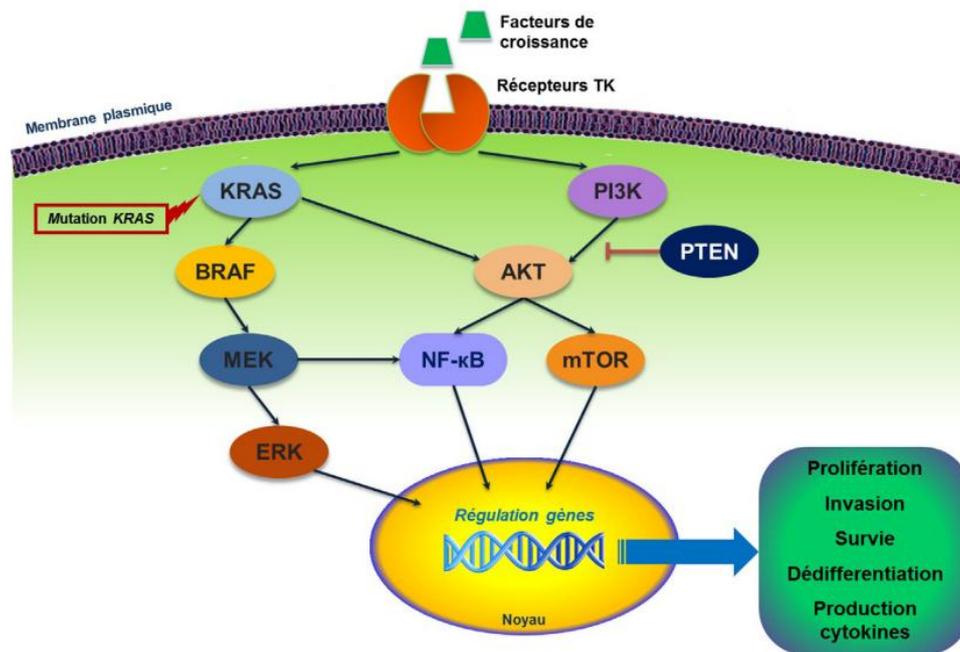


Figure 4 : Activation de KRAS et des voies de signalisation intracellulaire en aval (47)

Les mutations de KRAS sont présentes fréquemment dans environ 25 à 30 % des cancers du poumon non à petites cellules. L'exposition au tabac est un facteur prédominant contrairement aux mutations précédentes (48).

### 2.1.6 Autres mutations

Dans le CBNPC, les réarrangements de RET et les mutations de la transition mésenchymo-épithéliale (MET) (notamment l'exon 14) touchent respectivement environ 1 et 3 % des patients et peuvent être ciblés par des inhibiteurs spécifiques (49). D'autres mutations importantes incluent celles de HER2, PI3K parfois présentes, bien que leur traitement reste en développement. Ces altérations permettent une prise en charge personnalisée et guidée par les thérapies ciblées.

## 2.2 Caractéristiques des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du CBNPC reposent principalement sur deux classes pharmacologiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de kinases (IK). Ces traitements sont généralement proposés en première ligne thérapeutique lorsqu'une altération moléculaire cible est identifiée, en particulier dans les cancers diagnostiqués à un stade avancé. Dans le cadre de ce travail, l'analyse portera exclusivement sur les IK.

### 2.2.1 Mécanisme d'action

Les IK ciblent des facteurs de croissance, des récepteurs ou des protéines de signalisation cellulaire. Ces petites molécules de bas poids moléculaire se fixent de façon compétitive avec l'ATP au niveau du site actif de la tyrosine kinase par analogie structurelle. Normalement, l'ATP se lie à une poche catalytique située sur l'enzyme tyrosine kinase. Cette fixation permet l'activation en phosphorylant les protéines en aval par le biais de transfert du groupement phosphate de l'ATP (50). La cascade de phosphorylation est ensuite enclenchée pour aboutir à une prolifération et survie cellulaire. L'inhibiteur bloque cette activité constitutive et empêche la signalisation médiée par les facteurs de croissance. La prolifération des cellules anarchiques et la survie cellulaire induite par une activité anti-apoptotique sont stoppées. Cependant, certains IK agissent différemment en se liant de façon covalente et irréversible à des résidus spécifiques comme la cystéine dans la poche catalytique. D'autres encore adopte un mécanisme allostérique, modulant l'activité enzymatique sans interférer directement avec la liaison de l'ATP.

### 2.2.2 Indication et posologie

#### 2.2.2.1 *Gefitinib*

Le géfitinib (IRESSA®) est un inhibiteur sélectif de l'EGFR dit de première génération. Il est utilisé dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR (51).

La posologie est de 250 mg par jour en prise unique, à prendre en dehors ou pendant le repas à heure fixe.

#### 2.2.2.2 *Afatinib*

L'afatinib (GIOTRIF®) est un inhibiteur sélectif des récepteurs de la famille HER. Il cible les homodimères et hétérodimères des membres de la famille : HER1 (EGFR), HER2 et HER4. La fixation de manière covalente au site catalytique entraîne un blocage irréversible des signaux en aval. L'inhibiteur de deuxième génération a l'AMM dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec la présence d'une ou plusieurs mutations de l'EGFR.

La posologie d'afatinib est généralement de 40 mg par jour. Cependant, plusieurs dosages existent (20, 30, 40 et 50 mg) et la posologie est à adapter. Le patient doit prendre le traitement à distance du repas, au moins 3 heures avant ou 1 heure après (52).

#### 2.2.2.3 *Osimertinib*

L'osimertinib (TAGRISSO®) est un inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération. Ce médicament est prescrit en cas de CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation activatrice de l'EGFR en première ligne. Il peut être indiqué chez un patient préalablement traité par un inhibiteur de tyrosine kinase de première (erlotinib, gefitinib) ou deuxième génération (afatinib) présentant la mutation de résistance T790M (53). Cette mutation du gène EGFR correspond à une substitution de la thréonine par une méthionine en position 790 au sein du domaine tyrosine kinase du récepteur. Cette altération structurelle augmente l'affinité d'EGFR pour l'ATP, réduisant ainsi l'efficacité des IK de première et deuxième génération.

La posologie recommandée est de 80 mg par jour en prise unique par voie orale. Celle-ci est ajustée à 40 mg en fonction de la tolérance du patient. L'administration s'effectue à heure fixe, indépendamment du repas.

#### 2.2.2.4 *Mobocertinib*

L'initiation de traitement au mobocertinib (EXKIVITY®) n'est pas envisageable. Le renouvellement d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) est seulement possible chez les patients déjà en cours de traitement. Les patients pouvant bénéficier de ce traitement sont atteints de CBNPC avec une mutation d'insertion de l'EGFR au niveau de l'exon 20 de stade métastatique, ayant reçu un traitement à base de sels de platine (54).

La dose recommandée est de 160 mg par jour correspondant à quatre capsules en une seule prise. Le médicament doit être pris tous les jours à la même heure, indépendamment de la prise de nourriture.

#### 2.2.2.5 *Crizotinib*

Le crizotinib (XALKORI®) est le premier inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs ALK commercialisé. Le crizotinib est également un inhibiteur d'autres récepteurs tels que ROS1 et MET (55). Cependant, il possède une AMM pour le CBNPC avancé ALK-positif en première ligne ou pour les patients ayant reçu un traitement antérieur et pour le CBNPC avancé ROS1-positif.

La posologie usuelle est 250 mg, 2 fois par jour en dehors ou pendant les repas. Des adaptations du dosage sont possibles en fonction de la tolérance au traitement ou de la fonction rénale (200 mg deux fois par jour ou 250 mg une fois par jour).

#### 2.2.2.6 *Alectinib*

L'alectinib (ALECENSA®) présente une AMM dans le traitement des CBNPC avancés avec un réarrangement ALK. Cet inhibiteur ALK de deuxième génération doit être privilégié face au crizotinib car il a montré une efficacité supérieure. Le taux de survie sans évènement à 12 mois est de 68.4% [IC95% 61.0-75.9] chez les patients traités par alectinib comparé à 48.7% [IC95% 40.4-56.9] chez ceux traités par crizotinib (56). De plus, l'alectinib n'est pas substrat des transporteurs d'efflux (P-gp et BRCP) au niveau de la barrière hémato-encéphalique, à la différence du crizotinib. Ainsi, il est capable d'agir sur les métastases cérébrales.

La posologie recommandée est de 4 gélules par prise soit 600 mg, deux fois par jour. La dose peut être diminuée en cas de toxicité ou de la fonction hépatique. L'administration doit être faite à heure fixe, au cours du repas.

#### 2.2.2.7 *Brigatinib*

Comme alectinib, le brigatinib (ALUNBRIG®) est un inhibiteur de deuxième génération ciblant les réarrangement ALK. Il a également démontré son efficacité par rapport au

crizotinib dans l'indication suivante : CBNPC avancés après réarrangement ALK en première ligne. Le brigatinib bloque aussi ROS1 et *insulin-like growth factor 1 receptor* (IGF-1R) mais celui-ci n'a obtenu que l'AMM dans le traitement du CBNPC présentant une mutation ALK (30).

Pour la première semaine de traitement par brigatinib, le dosage est à 90 mg une seule fois par jour. Il augmente ensuite à 180 mg par jour. La posologie est adaptée en fonction de la tolérance du patient. Les comprimés sont à prendre à heure fixe, pendant ou en dehors des repas.

#### 2.2.2.8 *Lorlatinib*

Le lorlatinib (LORVIQUA®) est un anti-ALK de troisième génération, prescrit pour des patients avec un CBNPC avancé ALK-positif en première intention ou en cas de progression après un traitement à base d'un autre IK anti-ALK (57). Le lorlatinib joue un rôle dans le blocage du réarrangement de ROS1 mais ne possède pas encore d'AMM dans cette indication.

La posologie recommandée est de 100 mg par jour à heure fixe, indépendamment de la prise du repas. Le patient peut prendre une dose à 25 mg suivant sa tolérance.

#### 2.2.2.9 *Dabrafénib*

Le dabrafénib (TAFINLAR®) est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Dans le CBNPC métastatique, le dabrafénib est associé au tramétinib chez des patients porteurs de la mutation BRAF V600E (43). Cette association est indiquée en deuxième intention et doit être favorisée en première intention par l'intermédiaire d'essai clinique.

La posologie recommandée est de 150 mg, 2 fois par jour. Une diminution de la dose à 100 ou 50 mg est envisageable en cas de toxicité. La prise se fait en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après).

#### 2.2.2.10 *Tramétinib*

Le tramétinib (MEKINIST®) est un inhibiteur de kinase MEK 1/2. Comme vu précédemment, l'association dabrafénib et tramétinib est utilisée dans le CBNPC avancé avec mutation BRAF

V600E en deuxième intention après un traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie (58).

La posologie recommandée est de 2 mg, 1 fois par jour à la même heure. Le dosage peut être ajusté si une toxicité intolérable apparaît. La prise s'effectue en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après).

#### 2.2.2.11 Sotorasib

Le sotorasib (LUMYKRAS®) est un inhibiteur sélectif de la protéine KRAS G12C par liaison covalente en se fixant de manière irréversible sur la cystéine. Le sotorasib est indiqué en monothérapie en seconde ligne dans le CBNPC localement avancé ou métastatique en présence de la mutation KRAS G12C (59). Cette molécule possède une autorisation d'accès précoce (AAP) car l'AMM n'est pas disponible en France.

La posologie recommandée est de 8 comprimés, 1 fois par jour soit 960 mg. La dose peut être adaptée par palier de 240 mg en fonction de la tolérance du patient. Les modalités d'administration sont une prise unique, à heure fixe et pendant ou en dehors des repas.

#### 2.2.2.12 Cabozantinib

Le cabozantinib (CABOMETYX®) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant différents récepteurs tels que MET, RET et *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR) impliqué dans l'angiogenèse (60). Dans la prise en charge du CBNPC, le cabozantinib peut être utilisé hors AMM sur plusieurs altérations moléculaires : mutation de MET au niveau de l'exon 14, les réarrangements de RET et ROS1.

Le dosage recommandé est de 60 mg quotidiennement, en une prise par jour et à heure fixe. En cas de toxicité, la posologie est adaptée à 40 ou 20 mg par jour. La prise du cabozantinib est à distance du repas (1 heure avant ou 2 heures après).

#### 2.2.2.13 Tépotinib

Le tépotinib (TEPMETKO®) est indiqué dans le traitement des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique mutation conduisant à une mutation de l'exon 14 du

gène codant pour le récepteur tyrosine kinase MET (61). Les patients traités par tépotinib sont inclus dans des essais cliniques.

La posologie recommandée est de 450 mg par jour soit 2 comprimés quotidiennement. La dose est diminuée à 225 mg en présence de toxicité intolérable. Le tépotinib doit être pris pendant le repas.

#### 2.2.2.14 *Pralsetinib*

Le pralsetinib (GAVRETO®) inhibe le réarrangement RET (62). Il bénéficie d'un accès précoce dans le CBNPC localement avancé ou métastatique RET-positif chez des patients traités précédemment par une chimiothérapie à base de platine.

La posologie recommandée est de 400 mg par jour en prise unique. Le dosage est ajusté à 100 mg si le patient ne le tolère pas. Les gélules de pralsetinib sont à prendre à heure fixe et en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après).

#### 2.2.2.15 *Lenvatinib*

Le lenvatinib (LENVIMA®) est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant différents récepteurs : VEGFR and FGFR, PDGFR- $\alpha$ , KIT et RET (63). Le lenvatinib est indiqué par le biais d'essais cliniques dans le thymome B3 lorsque la maladie progresse après un premier traitement standard de chimiothérapie à base de sels de platine.

La posologie maximale du lenvatinib est de 24 mg par jour et peut être diminuée en fonction de la tolérance et de l'insuffisance hépatique ou rénale du patient. La prise unique est quotidienne et à heure fixe, indépendamment du repas.

#### 2.2.2.16 *Évérolimus*

L'évérolimus (AFINITOR®) est un inhibiteur sélectif de *mammalian target of rapamycin* (mTOR) en se liant à la protéine intracellulaire FKBP-12. Parmi ses différentes indications, l'évérolimus peut être donné chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine pulmonaire non résécable ou métastatique.

La posologie recommandée est de 10 mg par jour en une seule prise. Une adaptation de dose est possible à 5 mg ou 2.5 mg par jour. La prise unique est quotidienne et à heure fixe, indépendamment du repas.

### 2.2.3 Les effets indésirables

Bien que les thérapies ciblées agissent spécifiquement sur les cellules présentant une mutation cible et donc principalement les cellules cancéreuses contrairement aux chimiothérapies qui touchent également les cellules saines, elles s'accompagnent d'effets indésirables (EI). Cette toxicité peut compromettre la qualité de vie des patients et avoir un impact sur la stratégie thérapeutique.

Les effets indésirables sont regroupés en 5 grades de I à V selon *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du *National Cancer Institute* en fonction de leur sévérité (tableau 1) (64). Cette classification est valable pour la plupart des EI.

Grade CTCAE	Description clinique
Grade 1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'effet indésirable

Tableau 1 : Classification des effets indésirables selon les critères CTCAE (Grade 1 à 5)

### 2.2.3.1 Toxicité gastro-intestinale

#### 2.2.3.1.1 Diarrhée

La diarrhée est un des effets indésirables les plus communs, induit par toutes les thérapies ciblées. Elle est caractérisée par l'émission de selles liquides ou molles dont la fréquence est supérieure à trois selles par jour. Plusieurs hypothèses expliqueraient l'apparition de diarrhée sous inhibiteurs de tyrosine kinase. Les IK anti-EGFR provoqueraient une augmentation de l'hydratation des selles par l'excès de sécrétion de chlore au niveau de la lumière intestinale (65). Une perturbation de la qualité de vie peut être retrouvée notamment chez les personnes âgées conduisant à une déshydratation, un risque de dénutrition.

Les symptômes retrouvés de grade I et II sans complications peuvent être pris en charge par un pharmacien. Des conseils hygiéno-diététiques sont rappelés au patient :

- Augmenter l'hydratation
- Eviter les aliments riches en fibre, les laitages et l'alcool
- Privilégier les féculents (riz, pâtes), les bananes

Si les conseils hygiéno-diététiques ne sont pas suffisants, le recours à des médicaments anti-diarrhéiques est envisageable. La prise de lopéramide est jusqu'à 8 comprimés ou gélules par 24 heures avec deux pour la première prise et un après chaque selle non moulée (66). Le SMECTA®, pansement adsorbant, s'associe pour compléter la prise en charge. Une distance d'au moins deux heures doit être respectée entre les sachets de SMECTA® et les autres médicaments. L'ajout d'un antisécrétoire comme le racécadotril est envisageable si le lopéramide est inefficace. Au-delà du grade 3, le patient est conduit pour une hospitalisation et le traitement anticancéreux peut être suspendu.

#### 2.2.3.1.2 Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables moins fréquemment induits par thérapie ciblée que par chimiothérapie. Certaines molécules ont un risque faiblement émétisant, (*i.e.* qui peut concerner entre 10 et 30% des patients). La complication redoutée des vomissements est la déshydratation.

Dans un premier temps, le patient adopte des mesures non médicamenteuses. Il est conseillé d'éviter tout facteur déclenchant : certains aliments (gras, sucrés, épicés) ou les fortes odeurs. L'ingestion de petites quantités de boissons tout au long de la journée permet

de réduire le risque de déshydratation. Les repas froids et fractionnés sont à privilégier tout mâchant lentement. Il est essentiel que le patient consomme des aliments qui lui font plaisir. Après les repas, l'idéal serait de ne pas s'allonger dans l'heure qui suit pour limiter le risque de reflux.

Ces mesures sont complétées par un traitement symptomatique en seconde intention. Les antiémétiques classiques, avec une activité anti-dopaminergique, sont utilisés : métoclopramide, dompéridone ou métopimazine. Plus rarement, la prise de médicaments de la famille des sétrons (ondansétron) peut être substituée en cas de résistance aux premières molécules. Leur efficacité a été démontré dans les vomissements aigus et retardés (67).

### 2.2.3.2 Toxicité cutanéomuqueuse

#### 2.2.3.2.1 Xérose

La xérose est définie par une sécheresse cutanée, souvent prurigineuse. Le patient ressent un inconfort avec un tiraillement, voire une douleur. Les lésions peuvent évoluer vers une inflammation de type eczéma astéatotique. Cette complication est plus fréquente et plus sévère chez des patients présentant des antécédents d'eczéma atopique, chez les personnes âgées, ou encore des patients traités antérieurement par cytotoxiques. Une sécheresse cutanée intense peut s'amplifier et entraîner des fissures au niveau de la pulpe des doigts et au talon. Le risque de surinfection bactérienne est à surveiller (68).

Cet EI est fréquemment rapporté sous thérapie ciblée, et notamment quasiment retrouvé chez tous les patients traités par anti-EGFR. Les IK modifient la prolifération et la différenciation des kératinocytes. La couche cornée se retrouve altérée et sa fonction de barrière protectrice impactée. Ainsi, la peau est desquamée et déshydratée.

Le pharmacien apporte des conseils sur les soins dermocosmétiques pour permettre une hydratation adaptée de la peau. Différentes gammes peuvent être conseillées (Avène, Bioderma, La Roche-Posay...) sans qu'il n'existe de différence d'efficacité démontrée entre elles. La prévention de la xérose est systématique avec l'utilisation de pain dermatologique surgras sans savon ou d'une huile lavante. Une application quotidienne de crème, lait ou baume émoullient est recommandée avec des renouvellements autant de fois que possible. L'absorption de l'émoullient est favorisée après la douche sur peau humide (69).

En cas de fissures, les crèmes cicatrisantes à base de sulfate de cuivre ou de zinc sont indiquées sous pansements. Les dermocorticoïdes prennent une place importante dans le traitement des lésions prurigineuses ou à tendance d'eczématisation. La bétaméthasone peut être prescrit par l'oncologue.

#### 2.2.3.2.2 Rash

Le rash acnéiforme est une éruption cutanée avec des lésions de type maculo-papuleuse. Cette manifestation clinique s'apparente à une folliculite souvent accompagnée d'un prurit. Les zones séborrhéiques sont préférentiellement touchées comme le visage, la partie supérieure du tronc et le cuir chevelu. Cet effet indésirable est le plus fréquent chez les patients traités par thérapie orale. Sous anti-EGFR, 25 à 85% des patients développent un rash acnéiforme tout grade confondu (70). Les symptômes apparaissent en général en deux semaines. Les différentes formes sont réparties selon les grades de CTCAE (tableau 2).

Grade CTCAE	Description clinique du rash acnéiforme
Grade 1	Eruption maculo-papuleuse ou érythème asymptomatique couvrant moins de 10% de la surface corporelle
Grade 2	Eruption maculo-papuleuse associée à un prurit couvrant entre 10 et 30% de la surface corporelle
Grade 3	Eruption maculo-papuleuse associée à une surinfection locale nécessitant une antibiothérapie orale
Grade 4	Surinfection étendue menaçant le pronostic vital
Grade 5	Décès lié à l'effet indésirable

Tableau 2 : Classification du rash acnéiforme selon les critères CTCAE (Grade 1 à 5)

Des soins dermocosmétiques sont à réaliser pour prévenir ou limiter le rash acnéiforme. Le choix de produits cosmétiques et maquillage adaptés est essentiel. Le pharmacien conseille

des produits non comédogènes et non agressif pour la peau. L'utilisation de pain ou d'huile lavante est recommandée associée à une bonne hydratation cutanée. Une protection solaire est à appliquer quotidiennement et à renouveler toutes les deux heures.

En fonction du grade et des symptômes, un traitement local par érythromycine, peroxyde de benzoyle ou dermocorticoïdes est instauré ou bien un traitement général à base de doxycycline par voie orale (71). En cas de prurit, un antihistaminique est ajouté.

#### 2.2.3.2.3 Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied, aussi nommé érythrodysesthésie palmoplantaire, entraîne des manifestations cliniques distinctes selon s'il est induit par une chimiothérapie (capécitabine) ou une thérapie orale. Les anti-angiogéniques (cabozantinib, sorafénib, sunitinib) sont responsables fréquemment de cet EI. D'autres molécules, à moindre mesure, ont été rapportées comme les anti-BRAF (dabrafénib) particulièrement quand ils sont associés aux anti-MEK et les anti-PGFR (lenvatinib). Les lésions hyperkératosiques, localisés au niveau des zones de frottement et de pression des paumes ou des plantes, s'accompagnent d'engourdissement, d'une sensibilité accrue au touché, de brûlure. L'inflammation peut conduire à une desquamation de la peau avec la présence de cloques. Dans les formes sévères, la douleur est intensifiée ainsi la qualité de vie du patient se retrouve impactée. Les signes cliniques apparaissent sous 1 à 5 semaines (72).

Pour empêcher la survenue du syndrome main-pied ou en réduire son intensité, quelques conseils doivent être appliqués :

- Hydrater la peau par une application quotidienne d'une crème émolliente
- Protéger les mains et les pieds des facteurs aggravants : éviter les zones de pression répétées, porter des chaussures non serrées, utiliser des gants pour le ménage/jardinage, éviter l'exposition à des températures extrêmes
- Réaliser des soins de pédicurie afin de contrôler l'apparition de callosités.

La prise en charge est renforcée dans certains cas par l'utilisation de crèmes kératolytiques à base d'acide salicylique ou d'urée (Kératosane® d'Uriage, Xérial® de SVR, SA Crème anti-rugosités® de CeraVe...). Les dermocorticoïdes agissent sur les zones inflammatoires (73). La prise d'antalgiques (paracétamol) ou d'anesthésiques locaux (lidocaïne) est nécessaire chez les patients douloureux.

#### 2.2.3.2.4 Paronychie

La paronychie est une inflammation du pourtour de l'ongle, caractérisée par un gonflement, une rougeur et une sensibilité des tissus des bords latéraux des doigts ou des orteils. Les douleurs peuvent devenir contraignantes pour les activités quotidiennes. L'évolution en granulome pyogène ou le risque de surinfection sont à surveiller. Le délai d'apparition est de 6 à 8 semaines après le début du traitement. 17% des patients traités par anti-EGFR développent une paronychie (74). Les anti-MEK (dabrafénib) et les inhibiteurs de mTor (évérolimus) peuvent également induire des atteintes péri-unguéales.

Des mesures préventives doivent être mises en place comme pour le syndrome main-pied. La protection des mains avec des gants et le port de chaussures confortables restent indispensables pour éviter les traumatismes. Les soins de manicure et pédicurie sont à réaliser avec précaution et modérément.

Le traitement de la paronychie consiste à la réalisation de bains antiseptiques et d'une application de corticoïdes locaux. En cas de complication par une surinfection, une antibiothérapie (tétracycline) par voie orale est prescrite (75).

#### 2.2.3.2.5 Mucites

Les mucites induites par les inhibiteurs de mTor sont des ulcérations aphtoïdes avec une atteinte de la muqueuse, souvent localisées au niveau de la cavité buccale. Elles sont généralement de petite taille, caractérisées d'un fond fibreux délimité par des contours érythémateux (76). Les lésions se manifestent au cours du premier mois de traitement et sont majoritairement de grade 1 ou 2. Cependant, elles peuvent s'accompagner de difficultés pour s'alimenter et entraîner une réduction des apports alimentaires. D'autres thérapies ciblées comme les anti-EGFR et les anti-angiogéniques peuvent occasionner cette symptomatologie (figure 5) (77).



**Figure 5** : Ulcérations aphtoïdes des thérapies ciblées (78)  
 a : induite par l'évérolimus (inhibiteur de mTor) ;  
 b : induite par le panitumumab (anti-EGFR) ;  
 c : induite par l'afatinib (anti-ErbB) ;  
 d : induite par l'osimertinib (anti-EGFR de 3<sup>e</sup> génération)

Avant l'instauration du traitement, la réalisation d'un bilan dentaire est préconisée. Le patient doit être rigoureux sur son hygiène bucco-dentaire. Il privilégie une brosse à dent souple et un dentifrice non mentholé. Les aliments épicés, acides, chauds et l'alcool sont à proscrire. En cas de sècheresse buccale malgré une bonne hydratation, l'utilisation de spray buccal (Aequasyal®) est envisageable.

Les bains de bouche au bicarbonate de sodium sont recommandés après les repas jusqu'à 6 ou 8 bains par jour. Les bains de bouche antiseptiques à base d'alcool sont à éviter car ces derniers assèchent les muqueuses. Le recours à des anesthésiques ou des corticoïdes dans un bain de bouche en association avec le bicarbonate est possible pour soulager une douleur intense (79). Un traitement antifongique local sous forme de bain de bouche est prescrit dans certains cas.

### 2.2.3.3 *Autres effets indésirables*

#### 2.2.3.3.1 Hématotoxicité

Des neutropénies ont été décrites chez des patients atteints de CBNPC traités par IK. Elle est définie par un taux sanguin de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,5 G/L, pouvant

diminuer jusqu'à l'agranulocytose (0,3 G/L). Le patient est alors exposé à un risque infectieux majoré, plus la neutropénie est sévère.

Le critère principal à surveiller est l'état infectieux, caractérisé par une fièvre, des frissons. Lors d'un épisode fébrile, le patient effectue une prise de sang pour contrôler la numération formule sanguine. Le médecin prescrit antérieurement une ordonnance pour une analyse du bilan hématologique. Une antibiothérapie à large spectre est indiquée en cas de neutropénie fébrile (80). L'administration de facteurs de croissance granulocytaires (filgrastim, lénograstim) ou l'arrêt du traitement anticancéreux peut être proposé.

#### 2.2.3.3.2 Toxicité ophtalmologique

La toxicité ophtalmique induite par les IK ciblant l'EGFR se manifeste par différentes formes cliniques : sécheresse oculaire, conjonctivites, blépharites, érosion cornéenne. L'EGFR est exprimé au niveau des cellules épithéliales basales de la cornée et serait impliqué dans la cicatrisation des plaies (81). Les troubles visuels sont un des EI les plus fréquents des anti-ALK en particulier le crizotinib. Ils sont décrits par une vision floue, une photophobie, une persistance visuelle, des stries lumineuses et surviennent notamment avec un faible taux de luminosité (82,83). En règle générale, ces troubles visuels durent une minute.

La réalisation d'un examen ophtalmique est recommandée devant la persistance ou l'aggravation des symptômes. L'administration de larmes artificielles permet de limiter la sécheresse. Le port de lentilles de contact est déconseillé. En cas de blépharite, le pharmacien conseille un lavage oculaire à base de borax/acide borique et une instillation d'antiseptiques locaux. Il peut orienter le patient vers une consultation ophtalmologique lors d'infection sévère en vue d'une prescription de collyre ou de pommade antibactérienne (80).

#### 2.2.3.3.3 Toxicité cardiovasculaire

Les patients sous anti-ALK peuvent déclencher des troubles cardiaques. Les IK ciblant ALK sont corrélés à un allongement de l'intervalle QT, responsable du risque de torsade de pointe et de mort subite (84). Ce risque est majoré notamment en cas de troubles ioniques associés (diarrhées, vomissements), de prise concomitante de médicaments allongeant le QT, de pathologies cardiaques sous-jacentes et des personnes âgées. La survenue de bradycardie peut être observée sous anti-ALK, favorisant également un allongement de l'intervalle QT. Certaines thérapies ciblées (crizotinib, cabozantinib) peuvent induire une

diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Cette altération est susceptible d'entraîner une insuffisance cardiaque chez des patients avec ou sans antécédents cardiovasculaires.

Il est recommandé de suivre attentivement les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Une vigilance est mise en place en cas d'association des anti-ALK avec des médicaments allongeant l'intervalle QT ou bradycardisants. En cas de complications, le cardiologue prescrit un électrocardiogramme et un ionogramme sanguin pour contrôler l'intervalle QT et le bilan hydroélectrolytique (kaliémie, calcémie corrigée) (85). Chez les patients avec une FEVG altérée, un bilan et une échographie cardiaque est fréquemment recommandée, notamment en début de traitement. Le dosage de la troponine doit être mesuré dans certains cas.

Les anti-VEGF engendrent ou aggravent fréquemment une hypertension artérielle (HTA) par une inhibition de la production de monoxyde d'azote et une raréfaction de la microvascularisation. Ce qui conduit à une augmentation des résistances vasculaires périphériques, et, par conséquent, à l'élévation de la pression artérielle (86). Les anti-angiogéniques sont responsables de thromboses et des hémorragies (hémorragies pulmonaires, hémoptysies). Ces toxicités cardiovasculaires sont plus rares mais peuvent être potentiellement graves (87).

Le traitement de l'HTA repose sur l'utilisation d'antihypertenseurs, cependant le choix de la classe est à apprécier au cas par cas. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 restent à privilégier, principalement en présence d'une protéinurie induite par l'IK. Une surveillance étroite s'impose lors de l'administration concomitante des anti-VEGF avec les inhibiteurs calciques (en raison de l'interaction avec le cytochrome P450 (CYP450)), les  $\beta$ -bloquants (en raison de l'allongement de l'intervalle QT) ou des diurétiques (risque d'aggravation de l'insuffisance rénale) (88). La transfusion constitue la prise en charge des saignements sévères et un arrêt de l'inhibiteur du VEGF est préconisé pour les hémorragies de grade 3 et 4. Les anti-VEGF sont contre-indiqués en cas d'accidents thrombotiques artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) de moins de six mois et leur survenue entraîne un retrait définitif de l'anticancéreux. Un traitement anticoagulant par des héparines de bas poids moléculaire est instauré en cas de thrombose veineuse profonde. L'IK peut être maintenu avec une surveillance renforcée.

#### 2.2.3.3.4 Toxicité pulmonaire

Les pneumopathies interstitielles iatrogènes sont rares mais potentiellement graves. Les signes cliniques pulmonaires (toux sèche, dyspnée, fièvre) doivent alerter le patient surtout en début de traitement. Les pneumopathies interstitielles surviennent majoritairement dans les 15 premiers jours après l'instauration. Les patients avec des antécédents personnels d'atteinte interstitielle ont un risque accru de développer cette toxicité. Elle peut être déclenchée par la prise d'IK ciblant ALK, EGFR ou encore mTor.

Des symptômes pulmonaires inexpliqués doit évoquer une suspicion de pneumopathie interstitielle. Pour exclure ce diagnostic, le patient est orienté dans les plus brefs délais vers un spécialiste ou pneumologue afin de réaliser un examen approfondi. La diminution de dose, l'interruption voire l'arrêt du traitement anticancéreux est nécessaire pour des EI de grade 2 ou plus. La reprise se fera à un dosage inférieur. Une corticothérapie peut compléter la prise en charge (89).

### 2.2.4 Interactions médicamenteuses

#### 2.2.4.1 *Interactions pharmacodynamiques*

Les interactions pharmacodynamiques modifient l'effet pharmacologique des médicaments. Elles peuvent se traduire par une action additive, synergique ou antagoniste, en fonction des mécanismes d'action impliqués, souvent similaires ou complémentaires entre les substances concernées (90). Le risque de l'effet additionnel de deux ou plusieurs molécules est l'exposition du patient à une toxicité. A l'inverse, la co-administration de médicaments aux propriétés pharmacodynamiques opposées est susceptible d'entraîner une réduction de la réponse de l'un ou des médicaments.

##### 2.2.4.1.1 Allongement de l'intervalle QT

Comme évoqué précédemment, certains IK induisent des effets indésirables cardiaques notamment par l'allongement de l'intervalle QT. L'association de ces derniers avec des médicaments qui prolongent également l'intervalle QT (certains antibiotiques, antiarythmiques, antipsychotiques, antinauséux...) augmente le risque de torsade de pointe, et doit être évitée ou utilisée avec précaution. L'intervalle QT, mesuré sur un électrocardiogramme, représente le temps entre la dépolarisation et la repolarisation

ventriculaire. Les échanges ioniques par le biais des canaux potassiques, sodiques et calciques à travers la membrane induisent le potentiel d'action. Le blocage de ces canaux par les médicaments conduit à un ralentissement de la conduction électrique des cellules myocardiques (91). Le risque d'allongement de l'intervalle QT est majoré en présence de facteurs tels que l'âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin, une bradycardie préexistante, des troubles électrolytiques, le syndrome du QT long congénital. Cependant, il est difficile de prédire la symptomatologie en cas d'allongement du QT. Bien que l'allongement de l'intervalle QT n'entraîne pas systématiquement une torsade de pointe, le risque de survenue de symptômes (palpitation, vertige, syncope), augmente avec l'importance de cet allongement. Le rôle du pharmacien est d'éduquer, d'une part, le patient aux signes cliniques évocateurs d'un trouble du rythme cardiaque et d'autre part, d'analyser les interactions pouvant aboutir à un intervalle QT prolongé.

#### 2.2.4.2 Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques se manifestent lorsqu'un agent pharmacologique influence l'un des processus dynamiques régissant un autre médicament, à savoir son absorption, sa distribution, son métabolisme ou son élimination (ADME). Ces interactions sont majoritairement médiées par des modifications au niveau de l'absorption intestinale, ou par l'induction ou l'inhibition des enzymes du système CYP450, ainsi que des transporteurs membranaires responsables des mécanismes d'influx et d'efflux cellulaires.

##### 2.2.4.2.1 Absorption

L'absorption d'un médicament peut être influencé dans un premier temps par l'acidité gastrique. Le pH gastrique joue un rôle déterminant dans la solubilité et ainsi l'absorption de nombreux médicaments. La majorité des IK sont des bases faibles, à pH élevé, ils ont donc leur solubilité diminuée. L'administration concomitante avec des agents augmentant le pH peut induire une réduction des IK. Il existe différentes classes : les antiacides topiques (hydroxyde de magnésium, hydroxyde d'aluminium, carbonate de calcium) avec une efficacité jusqu'à environ deux heures après la prise, et les antisécrétoires comme les antihistaminique H2 et les inhibiteurs des pompes à protons (IPP). Ces derniers inhibent la sécrétion d'acide au niveau des cellules pariétales pour une durée de 24 heures environ, ou même supérieure après des doses répétées (figure 6) (92). Le plan de prise entre ces comédications et l'IK doit être ajusté.

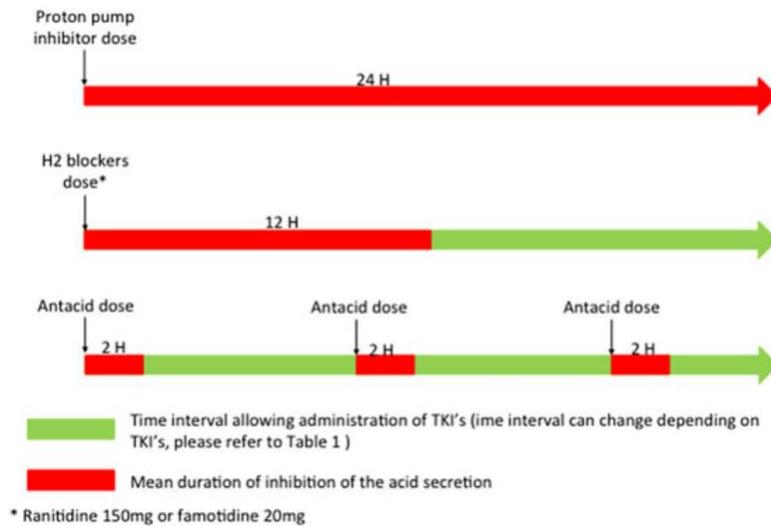


Figure 6 : Durée moyenne d'action des différents traitements sur la suppression de l'acidité (92)

Les transports membranaires impliqués dans le processus ADME des médicaments appartiennent à deux superfamilles majeures : la famille *solute carrier* (SLC) et la famille *ATP-binding cassette* (ABC). Les transporteurs ABC tels que la P-glycoprotéine (P-gp), la protéine 2 associée à la résistance multidrogue (MRP2) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) sont spécialisés dans l'efflux actif de xénobiotiques grâce à l'hydrolyse de l'ATP. Les SLC sont engagés dans l'influx cellulaire par des mécanismes de transport passif facilité ou couplé à des gradients ioniques. Les transporteurs d'anions organiques (OAT), les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP) et les transporteurs de cations organiques (OCT) font partis de cette famille. Les transporteurs P-gp et BCRP sont majoritairement exprimés au niveau entérocytaire et s'opposent à l'absorption des médicaments. La prise concomitante de médicaments induisant une inhibition de ces transporteurs membranaires peut augmenter la biodisponibilité des médicaments substrats, à l'inverse les inducteurs de ces transporteurs peuvent diminuer la biodisponibilité des substrats (tableau 3).

Les CYP450 sont présents principalement au niveau intestinal et hépatique. Au sein du réticulum endoplasmique lisse, l'isoforme CYP3A prédomine (82%), suivi du CYP2C9 (14%), et une petite partie est représentée par les autres cytochromes. L'activité enzymatique des CYPs intestinaux influencent de manière déterminante la biodisponibilité orale des médicaments, en contribuant au métabolisme de premier passage. Toutefois, en raison de l'expression non spécifique et variable des CYPs tant au niveau intestinal qu'hépatique, les variations de biodisponibilité orale induites par leur inhibition ou induction sont souvent difficiles à anticiper de manière précise.

#### 2.2.4.2.2 Distribution

La distribution tissulaire est la deuxième étape du processus du devenir d'un médicament. Elle est déterminée par plusieurs facteurs, parmi lesquels figurent la liaison aux protéines plasmatiques (notamment l'albumine et l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide) et l'activité des transporteurs membranaires. Certains médicaments peuvent entrer en compétition pour les mêmes sites de liaison plasmatiques, entraînant une augmentation de la fraction libre d'un principe actif. Cette interaction est retrouvée lors de la co-administration de deux médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (>90%). Néanmoins, le risque d'accentuation de l'effet pharmacologique ou d'apparition d'effets indésirables reste modéré, dans la mesure où la quantité de médicament disponible est rapidement soumise aux mécanismes d'élimination métabolique et rénale (93). La distribution tissulaire des médicaments est étroitement influencée par l'expression des transporteurs membranaires, en particulier au niveau du foie, des reins et du système nerveux central. Ainsi, le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est limité pour certains IK, qui sont substrats des transporteurs d'efflux (P-gp et BCRP). Il a été démontré que la co-administration d'inhibiteurs de P-gp et de BCRP permet d'augmenter significativement la distribution cérébrale de ces IK, améliorant potentiellement leur efficacité sur les métastases cérébrales.

#### 2.2.4.2.3 Métabolisation

Les DDI impliquant la métabolisation constituent un mécanisme fréquent de modification de la pharmacocinétique des médicaments. Celles-ci surviennent majoritairement au niveau hépatique, où sont exprimées les enzymes CYP450 intervenant dans la phase I de métabolisation. Une interaction peut survenir lorsqu'un médicament agit comme inhibiteur ou inducteur d'une enzyme spécifique. L'inhibition enzymatique réduit la capacité métabolique, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament substrat, avec un risque accru de toxicité. À l'inverse, l'induction enzymatique augmente l'activité de l'enzyme, accélérant la clairance du substrat et diminuant ainsi son efficacité thérapeutique (94). Le métabolisme des IK met en jeu principalement le CYP3A4. L'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole), macrolides (clarithromycine), inhibiteurs de protéase (ritonavir), jus de pamplemousse) ou inducteurs puissants du CYP3A4 (antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne), rifampicine, millepertuis) peut être contre-indiquée ou utilisée avec une grande prudence. L'association avec des inhibiteurs

modérés (vérapamil, diltiazem, érythromycine, fluconazole, isavuconazole, nicardipine) peut également nécessiter des adaptations de posologies selon la sensibilité aux interactions des substrats concernés. Ainsi, les médicaments substrats à marge thérapeutique étroite, pour lesquels toute variation de concentration peut entraîner des conséquences cliniques significatives, sont à surveiller. Les IK, ne sont pas considérés comme des médicaments à marge thérapeutique étroite, mais les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques observées justifient qu'une analyse des interactions soit réalisée avant toute instauration de traitement. Le tableau 3 présente, de manière non exhaustive, les principales DDI entre les IK et les CYPs.

#### 2.2.4.2.4 Elimination

L'élimination des médicaments résulte de leur métabolisme hépatique et de leur excrétion rénale ou biliaire. Les transporteurs membranaires d'efflux (P-gp, MRP2 et BCRP) jouent un rôle déterminant en facilitant l'excrétion des composés et de leurs métabolites. Les DDI affectant ces processus, par inhibition ou induction enzymatique ou transporteur-dépendante, peuvent altérer la clairance des médicaments. Toutefois, les données cliniques disponibles restent limitées, et des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser l'impact des transporteurs hépatiques sur l'élimination des médicaments.

Les DDI au niveau de l'absorption digestive peuvent être limitées en espaçant préférentiellement la prise de 12 heures entre les inhibiteurs des transporteurs. En revanche, les interactions avec des inducteurs des transporteurs nécessiteront selon l'intensité une adaptation de la posologie ou une recherche d'alternative thérapeutique à l'inducteur. De même les interactions avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques pourront nécessiter une adaptation de posologie (à la baisse ou à la hausse, respectivement) du substrat victime de l'interaction. Un suivi renforcé des effets indésirables du médicament substrat est mis en place en cas d'augmentation de son exposition systémique. Pour certaines des thérapies ciblées, un suivi thérapeutique pharmacologique est conseillé en cas de toxicité ou d'échappement thérapeutique, ou pour monitorer une adaptation de posologie en situation d'interaction médicamenteuse.

	<b>Substrat</b>	<b>Inhibiteur</b>	<b>Inducteur</b>
<b>Afatinib</b>	P-gp, BCRP	BCRP OATP1A2	
<b>Alectinib (et M4)</b>	CYP3A P-gp	P-gp	CYP2B6
<b>Brigatinib</b>	CYP2C8, CYP3A P-gp, BCRP	P-gp, BCRP, MATE1, MATE2 OCT1	CYP3A
<b>Cabozantinib</b>	CYP2C9, CYP3A MRP2	CYP2C8(iv), CYP2C9(iv) P-gp, MATE2 OAT1, OAT3	
<b>Crizotinib</b>	CYP3A P-gp	CYP3A P-gp, MATE1, MATE2 OCT2, OATP1A2, OAT3	
<b>Dabrafenib</b>	CYP2C8 CYP3A BCRP	BCRP OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A P-gp
<b>Everolimus</b>	CYP3A P-gp	MRP2	
<b>Gefitinib</b>	CYP2D6, CYP3A BCRP	CYP2C19, CYP2D6 BCRP	
<b>Lenvatinib</b>	CYP3A P-gp, BCRP		
<b>Lorlatinib</b>	CYP3A	P-gp, BCRP, MATE1 OAT3, OCT1	CYP2B6, CYP2C9, CYP3A
<b>Mobocertinib</b>	CYP2C8, CYP3A	CYP2B6, CYP2C8, CYP3A P-gp, BCRP	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A
<b>Osimertinib</b>	CYP3A P-gp, BCRP	BCRP	CYP3A
<b>Pralsetinib</b>	CYP1A2, CYP2D,6 CYP3A P-gp, BCRP	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A P-gp, BCRP, MATE1, MATE2 OAT1, OATP1B1, OATP1B3	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A
<b>Sotorasib</b>	CYP2C8, CYP3A P-gp	CYP3A P-gp, MATE1, MATE2	CYP3A(iv)
<b>Trametinib</b>	P-gp	OATP1B3	

Tableau 3 : Profil des interactions pharmacocinétiques des IK : CYP et transporteurs d'efflux/influx

### 2.2.4.3 Interactions avec les thérapies alternatives et complémentaires (TAC)

A l'instar des interactions observées avec le jus de pamplemousse (inhibiteur enzymatique) et le millepertuis (inducteur enzymatique), la co-administration de traitements médicamenteux avec l'alimentation, la phytothérapie, les compléments alimentaires ou d'autres approches thérapeutiques complémentaires peut engendrer des interactions. De nombreuses études *in vitro* relatent un risque d'interaction entre différents composés retrouvés dans des compléments alimentaires et divers cytochromes (95), mais comme très peu de données cliniques sont disponibles, il est difficile d'extrapoler ces données *in vitro* à la pratique clinique. Aussi, en l'état actuel des connaissances scientifiques, ces interactions demeurent largement imprévisibles. Ainsi, les recommandations établies s'appuient essentiellement sur le principe de précaution afin de limiter les risques.

#### 2.2.4.3.1 Homéopathie

L'usage de l'homéopathie est généralement considéré comme sans risque majeur d'interaction médicamenteuse chez les patients traités par anticancéreux oraux, en raison des très faibles concentrations de substances actives dans les préparations fortement diluées. Toutefois, l'utilisation de préparations homéopathiques à dilution inférieure à 6DH (ou équivalente) est parfois déconseillée, car la présence résiduelle de principes actifs pourrait théoriquement interférer avec le métabolisme des médicaments ou modifier leur biodisponibilité.

#### 2.2.4.3.2 Aromathérapie

L'utilisation des huiles essentielles (HE) est déconseillée, quelle que soit leur voie d'administration (cutanée, orale ou par inhalation) en raison de leur capacité d'absorption systémique significative. En effet, les composés volatils et lipophiles (terpènes) présents dans les HE traversent aisément les barrières biologiques, notamment la barrière cutanée et les muqueuses respiratoires, atteignant ainsi la circulation sanguine en quantités non négligeables. Cette biodisponibilité pourrait exposer le patient à un risque d'interactions médicamenteuses, mais seulement des études *in vitro* tendent à confirmer cette hypothèse. En l'absence de données cliniques robustes sur la sécurité d'emploi concomitant des HE avec des agents anticancéreux, leur usage est déconseillé par principe de précaution dans cette population vulnérable.

Les compléments alimentaires peuvent contenir des composés susceptibles d'entraîner des interactions dans des quantités potentiellement importantes. Les données *in vitro* montrant un risque d'interaction entre des compléments alimentaires et les médicaments ne sont que très difficilement extrapolables. En l'absence d'étude pharmacocinétiques réalisées sur les compléments alimentaires, on ne peut pas savoir si les concentrations inhibitrices observées *in vitro* sont atteintes *in vivo*. Par ailleurs, l'insuffisance réglementaire sur ces produits peut entraîner une variation des compositions en principes actifs. Cette hétérogénéité de composition qualitative et quantitative rend difficile l'extrapolation des rares données cliniques entre les différents compléments alimentaires de même nature. Les compléments alimentaires sont donc généralement déconseillés par manque de données, une alimentation équilibrée est préférable à leur utilisation.

Par précaution, la phytothérapie est autorisée que sous forme de tisane (sauf millepertuis) en respectant un délai de deux heures avec la prise de l'IK. Elle est déconseillée sous les autres formes (gélules, extraits, teintures mères). Certaines plantes sont bien connues pour modifier des enzymes hépatiques et pourraient interagir avec le l'anticancéreux par voie orale (96).

La consommation de compléments alimentaires riches en antioxydants, notamment la vitamine C, est déconseillée durant un traitement par thérapie ciblée, en raison du risque d'interférences avec l'efficacité thérapeutique. En effet, de nombreux anticancéreux administrés par voie orale agissent, au moins en partie, en induisant un stress oxydatif au sein de cellules tumorales, mécanisme qui participe à l'initiation de leur mort cellulaire programmée. L'administration de substances antioxydantes pourrait donc, en théorie, atténuer cet effet cytotoxique en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) impliquées dans l'action antitumorale.

## 3. Evaluation d'une consultation pharmaceutique

### 3.1 Introduction

Les thérapies ciblées ont considérablement modifié la prise en charge des CBNPC, en permettant des traitements personnalisés et non invasifs avec une prise par voie orale. Toutefois, ces traitements présentent des profils de toxicité distincts de ceux de la chimiothérapie, nécessitant une surveillance étroite, une gestion adaptée des effets indésirables, ainsi qu'une attention particulière aux interactions médicamenteuses (DDI). Pour accompagner les patients sous thérapie orale, des protocoles d'accompagnement par des infirmiers ont été mis en place dans de nombreux hôpitaux.(97) C'est ainsi que très souvent, les patients sont suivis par une équipe paramédicale qui a délégué par les cliniciens pour la gestion du traitement anticancéreux et des soins de support associés.

Au-delà du suivi par un soignant, il apparaît important d'apporter au patient les connaissances et compétences nécessaires pour la gestion de son traitement au domicile. C'est pourquoi de nombreux programmes d'éducation thérapeutiques ont vu le jour, ainsi que consultations pluriprofessionnelles associant cliniciens, infirmiers et pharmaciens pour aborder les différents aspects de la gestion du traitement. En effet l'intégration du pharmacien dans l'équipe pluridisciplinaire présente un intérêt notamment pour la réalisation d'une conciliation médicamenteuse rigoureuse permettant d'identifier les interactions potentielles. Le pharmacien peut également participer à l'éducation thérapeutique ciblée autour du médicament et ainsi favoriser l'adhésion aux traitements. Ces interventions sont particulièrement pertinentes dans les parcours de soin complexes où les patients reçoivent de multiples traitements concomitants, y compris des thérapeutiques alternatives et complémentaires (TAC).

Aussi de nombreux pharmaciens hospitaliers se sont organisés pour réaliser des consultations pharmaceutiques (98). Au sein du service d'oncologie thoracique de l'Hôpital Larrey (CHU de Toulouse), un pharmacien a été intégré à partir de septembre 2020 dans l'équipe pluriprofessionnelle d'accompagnement des patients à domicile avec les oncologues pneumologues et les infirmières de coordination. Dans l'équipe la pharmacienne était notamment en charge d'une analyse d'interaction médicamenteuse. Les patients bénéficiaient d'une consultation initiale au cours de laquelle un entretien multidisciplinaire était mené. A l'issue de cette consultation, la pharmacienne procédait à une conciliation médicamenteuse. Les résultats de l'analyse pharmaceutique étaient ensuite

communiqués à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient (équipe hospitalière, médecin traitant, pharmacien d'officine) et au patient.

Un mois après la consultation initiale, une consultation de suivi était organisée afin d'évaluer la survenue de toxicité et de conseiller les traitements symptomatiques mis en place. La pharmacienne pouvait également être sollicitée par les membres de l'équipe pluridisciplinaire ou directement par les patients pour toute question relative à la thérapie ciblée, à la prise d'autres traitements (médicaments et TAC), ou à la gestion des effets indésirables.

L'objectif de ce travail est de faire un retour d'expérience de cette activité afin d'évaluer l'apport de la pharmacienne dans l'équipe pluriprofessionnelle d'accompagnement des patients sous thérapie ciblée en oncologie thoracique.

### 3.2 Méthode

Ce travail a été mené afin d'évaluer les interventions de la pharmacienne au sein du parcours de soins des patients, à partir de l'analyse de ces comptes rendus pharmaceutiques rédigés entre le 2 octobre 2020 et le 2 septembre 2022. Chaque compte rendu a fait l'objet d'un recueil systématique d'informations portant sur :

- les données du patient : âge, sexe, pathologie, mutation
- la thérapie ciblée, la ligne de traitement, le nombre de comédication, la consommation de TAC
- les caractéristiques des interventions : date, temporalité par rapport au début du traitement anticancéreux, la transmission des comptes rendus, les destinataires, le moyen de communication pour les consultations de suivi

L'intervention de la pharmacienne pour l'analyse pharmaceutique a été mesurée par le délai entre l'initiation de la thérapie ciblée et l'envoi des comptes rendus. La date d'envoi n'étant pas toujours indiquée, la date de création du fichier concernant l'analyse pharmaceutique du patient a été utilisée. Cette méthode a été également appliquée pour les comptes rendus pour lesquels l'envoi était inconnu. La date de prescription de l'anticancéreux a été choisie lorsque la date d'initiation n'était pas renseignée. A l'ajout d'un nouveau traitement, une analyse pharmaceutique complémentaire a pu être faite.

A noter que 7 patients ont changé de thérapie orale au cours de l'étude et ont chacun été considérés comme deux situations distinctes.

L'évaluation a porté sur plusieurs dimensions : les types de traitements pour lesquels l'expertise de la pharmacienne a été sollicitée, le moment de son intervention dans le parcours thérapeutique, la nature des liens établis avec les différents professionnels de santé, les interactions médicamenteuses identifiées, les interventions pharmaceutiques, ainsi que les effets indésirables rapportés et les conseils apportés en complément de la prise en charge médicale.

L'ensemble de ces éléments visait à décrire le rôle de la pharmacienne dans l'optimisation de la thérapeutique et dans la coordination pluriprofessionnelle, en particulier dans le cadre des traitements par thérapie ciblée.

### 3.3 Résultats

#### 3.3.1 Population de l'étude

Un compte rendu a été retrouvé pour 132 patients. Les caractéristiques des patients sont répertoriées dans le tableau 4. Parmi les patients, 61.4% étaient des femmes. L'âge médian était estimé à 68 ans. La majorité des patients était atteint d'un adénocarcinome ( $n = 126$ ). EGFR et ALK étaient les principales mutations retrouvées. Ainsi, les médicaments les plus prescrits étaient les anti-EGFR et anti-ALK. Les patients ont reçu une monothérapie dans 92,4% ( $n = 122$ ) des cas et une bithérapie dans 7.6% ( $n = 10$ ). Quand la ligne de traitement était renseignée, la thérapie orale était donnée en première intention pour 19 d'entre eux, contre 19 ayant déjà reçu une première ligne et 37 ayant reçu au moins deux lignes antérieurement.

CARACTERISTIQUES	N = 132 <sup>1</sup>
AGE	68 [28 - 88]
SEXE	
F	81 (61.4%)
M	51 (38.6%)

<b>MALADIE</b>	
ADENOCARCINOME	126 (95.5%)
CARCINOME EPIDERMOÏDE	3 (2.3%)
THYMOME	2 (1.5%)
TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES ET PULMONAIRES	1 (0.8%)
<b>MUTATION</b>	
EGFR	64 (48.5%)
ALK	26 (19.7%)
KRAS	14 (10.6%)
AUCUNE	7 (5.3%)
BRAF	7 (5.3%)
ROS1	6 (4.5%)
MET	2 (1.5%)
EGFR MET	2 (1.5%)
RET	1 (0.8%)
HER2	1 (0.8%)
ALK BRAF	1 (0.8%)
KIF5 B-RET	1 (0.8%)
<b>ANTICANCEREUX PRESCRIT</b>	
OSIMERTINIB	53 (40.2%)
LORLATINIB	14 (10.6%)
SOTORASIB	14 (10.6%)
BRIGATINIB	9 (6.8%)
ALECTNIB	7 (5.3%)
DABRAFENIB TRAMETINIB	6 (4.5%)
EVEROLIMUS	6 (4.5%)
AFATINIB	5 (3.8%)

MOBOCERTINIB	4 (3%)
CABOZANTINIB	3 (2.3%)
CRIZOTINIB	3 (2.3%)
OSIMERTINIB CRIZOTINIB	2 (1.5%)
DABRAFENIB	1 (0.8%)
GEFITINIB	1 (0.8%)
LENVATINIB	1 (0.8%)
LORLATINIB DABRAFENIB	1 (0.8%)
OSIMERTINIB TEPOTINIB	1 (0.8%)
PRALSETINIB	1 (0.8%)
<b>LIGNE DE TRAITEMENT</b>	
1	19 (14.4%)
2	19 (14.4%)
3 ET PLUS	37 (28%)
INCONNU	57 (43.2%)
<sup>1</sup> MEDIANE [MIN-MAX] ; N (%)	

Tableau 4 : Caractéristiques des patients

### 3.3.2 Analyse pharmaceutique des comédications

#### 3.3.2.1 *Transmission des analyses pharmaceutiques*

La pharmacienne a assisté à 8 (6.1%) consultations initiales. Une analyse pharmaceutique concernant les interactions médicamenteuses a été effectuée pour 120 patients (90.9%). Un compte rendu de l'analyse a été envoyé aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient pour 87 (72.5%). L'information de l'envoi de 30 analyses est inconnue et 3 n'ont pas été envoyées.

Pour les 87 analyses envoyées, l'oncologue a été contacté 77 fois et l'IDEC 66 fois. Les professionnels de ville ont été destinataires 10 fois pour la pharmacie d'officine et le médecin traitant n'a jamais reçu de compte rendu pharmaceutique (figure 7).

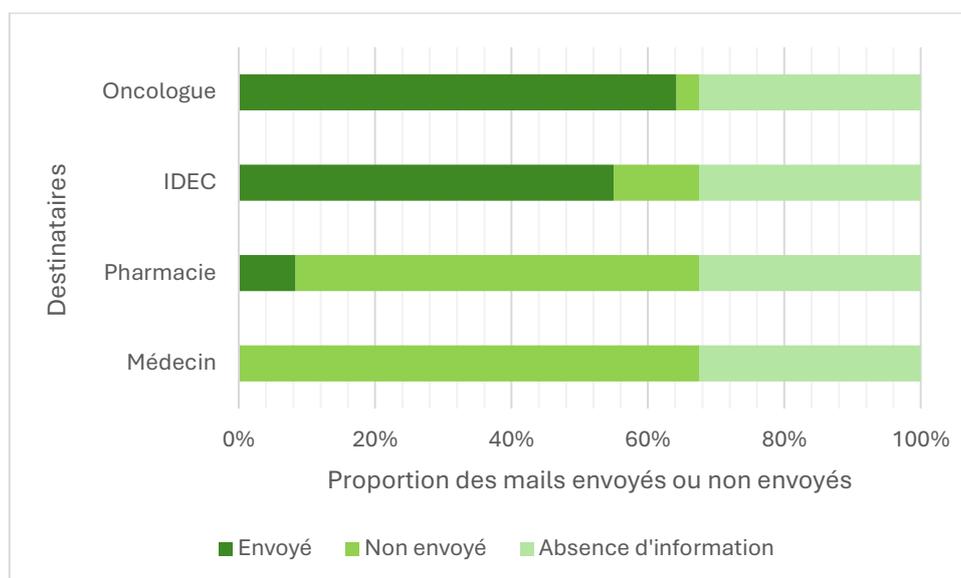


Figure 7 : Transmission des analyses pharmaceutiques aux professionnels de santé

L'intervention de la pharmacienne a été effectuée dans les 4 [entre -10 et 725] jours en médiane. Les valeurs négatives s'expliquent par la connaissance de la prescription de la thérapie en amont de la date d'initiation. Les délais d'intervention allongés étaient en partie dû à une initiation de traitement avant l'implication de la pharmacienne dans le circuit d'accompagnement.

### 3.3.2.2 Interactions médicamenteuses

Cent vingt-sept patients (96.2%) avaient des comédications. La médiane du nombre de médicaments prescrits par patient (excepté l'anticancéreux) était de 6 avec des patients sans comédication et jusqu'à 21 principes actifs différents (pour un patient). Cette étude a permis de montrer que sur les 120 patients ayant reçu une analyse, 106 (88.3%) étaient exposés à au moins une interaction médicamenteuse. Une DDI était présente chez 14.2% des patients, 2 DDI étaient retrouvées chez 12.5% des patients et 3 DDI ou plus chez 61.7%. Pour les 14 patients (11.7%) ne présentant pas d'interaction médicamenteuse, la médiane de comédications prescrites était de 1.

En considérant le nombre de lignes de prescription (*i.e.* le nombre de comédications associé à celui de ou des anticancéreux), pour un total de 953 lignes, le nombre d'interactions médicamenteuses détectées était de 505, soit une DDI pour 53% des lignes de prescription. La pharmacienne a analysé 34 DDI supplémentaires lors d'ajout de nouveaux médicaments au cours de l'étude, représentant un total de 539 DDI.

On observe une prédominance des interactions pharmacocinétiques, avec plus de 95% des cas identifiés, 2% correspondait à des interactions pharmacodynamiques, le restant n'est pas classable par absence de données concernant certains médicaments (PIASCLEDINE®, ULTRALEVURE®, EUPHYTOSE®...).

Les différents types d'interactions retrouvées étaient les suivantes :

- 66.6% ( $n = 359$ ) d'interaction des anticancéreux sur les comédications
- 0.9% ( $n = 5$ ) d'interaction entre anticancéreux
- 28% ( $n = 151$ ) d'interaction des comédications sur les anticancéreux
- 4.5% ( $n = 24$ ) d'interaction entre comédications

#### 3.3.2.2.1 Interactions des anticancéreux sur les comédications

Les anticancéreux peuvent interagir avec le traitement chronique du patient, entraînant des modifications des concentrations plasmatiques des comédications. Une diminution de ces concentrations, observée dans près de 60% des DDI, peut compromettre l'efficacité thérapeutique. A l'inverse, une augmentation des concentrations, rapportée dans 27.6% des DDI, est susceptible d'accroître la toxicité des traitements associés. Par ailleurs, 4 DDI pharmacodynamiques ont été recensées, avec un risque d'allongement de l'intervalle QT. Les anticancéreux impliqués dans les interactions sur les comédications étaient majoritairement l'osimertinib, le lorlatinib et le sotorasib. Les principales classes thérapeutiques des comédications étaient les antidouleurs, les psychotropes, les médicaments cardiovasculaires, les antisécrétoires/antiacides et les statines. La fréquence des anticancéreux et des comédications impliqués est détaillée dans l'annexe I.

Les sources d'interactions des anticancéreux concernaient préférentiellement via les transporteurs d'efflux P-gp et BCRP, ainsi que le CYP3A. Les interactions avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés à puissants ont été identifiées de manière non négligeable pour P-gp et le CYP3A (annexe II).

#### 3.3.2.2.2 Interactions entre anticancéreux

Dix patients ont été traités par une bithérapie. La pharmacienne a mis en évidence 5 DDI par le biais du transporteur P-gp et du CYP3A (annexe III et IV).

#### 3.3.2.2.3 Interactions des comédications sur les anticancéreux

Dans plus de deux tiers des cas, les DDI impliquant des comédications représentait un risque de majoration de la toxicité des traitements anticancéreux. Toutefois, certaines interactions représentaient un risque de diminution de l'efficacité de la thérapie orale, principalement en raison d'un risque de diminution de leur absorption digestive. Cette diminution d'absorption était majoritairement induite par des agents tels que les antisécrétoires et antiacides (annexe V et VI).

#### 3.3.2.2.4 Interactions entre comédications

Des interactions entre comédications concernaient majoritairement des médicaments diminuant l'absorption des comédications (siméticone, diosmectite, alginate de sodium...). De plus, certaines interactions relevées pouvaient être déconseillées voire contre-indiquées :

- amiodarone et escitalopram : risque d'allongement du QT
- candésartan et racécadotril : risque d'angioœdème bradykinique
- formotérol et bétaxolol : pharmacodynamie antagoniste

#### 3.3.2.3 Interventions pharmaceutiques

Sur les 539 DDI au total, 520 interventions pharmaceutiques ont été recensées. La pharmacienne contribuait à l'optimisation de la prise en charge thérapeutique en suggérant au médecin différentes alternatives (figure 8) :

- un ajustement des modalités d'administration (32.9%)
- un suivi renforcé des EI (61.2%)
- un arrêt des traitements (3.1%)
- une adaptation posologique (2.1%)
- une optimisation des traitements (0.2%)
- une substitution des traitements (0.6%)

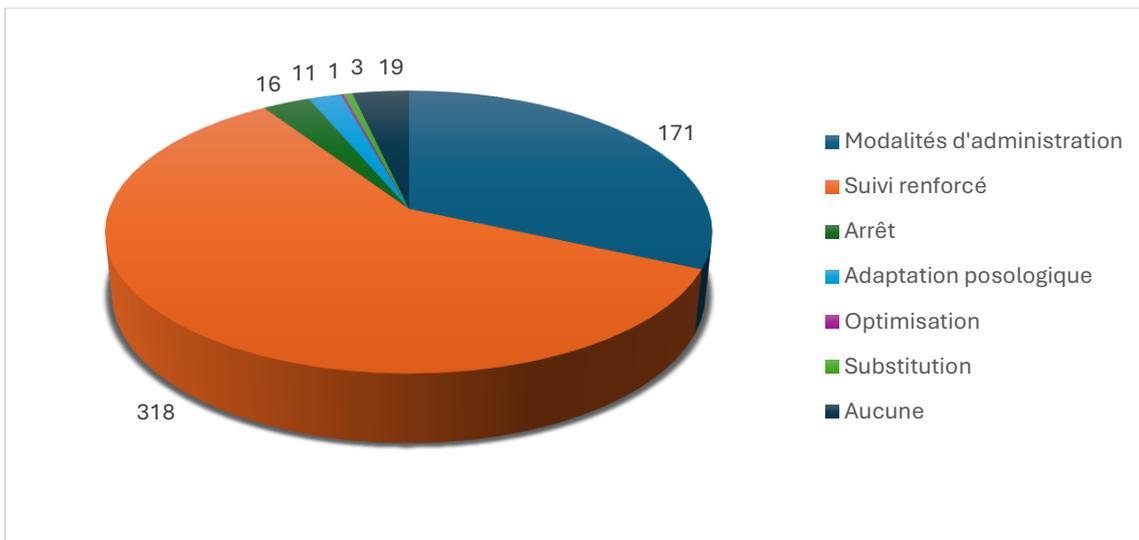


Figure 8 : Interventions pharmaceutiques

De plus, une demande de suivi thérapeutique a été proposée par la pharmacienne pour 26 patients sur les 120 ayant reçu une analyse pharmaceutique, en cas d'absence d'efficacité ou de toxicité avérée.

### 3.3.3 Analyse pharmaceutique des TAC

L'utilisation de TAC a été évaluée chez près d'un tiers des patients ( $n = 45$ ), les références spécifiques étant détaillées dans l'annexe VII. Les TAC les plus fréquemment consommés étaient des compléments alimentaires et de l'homéopathie, comme illustré dans la figure 9.

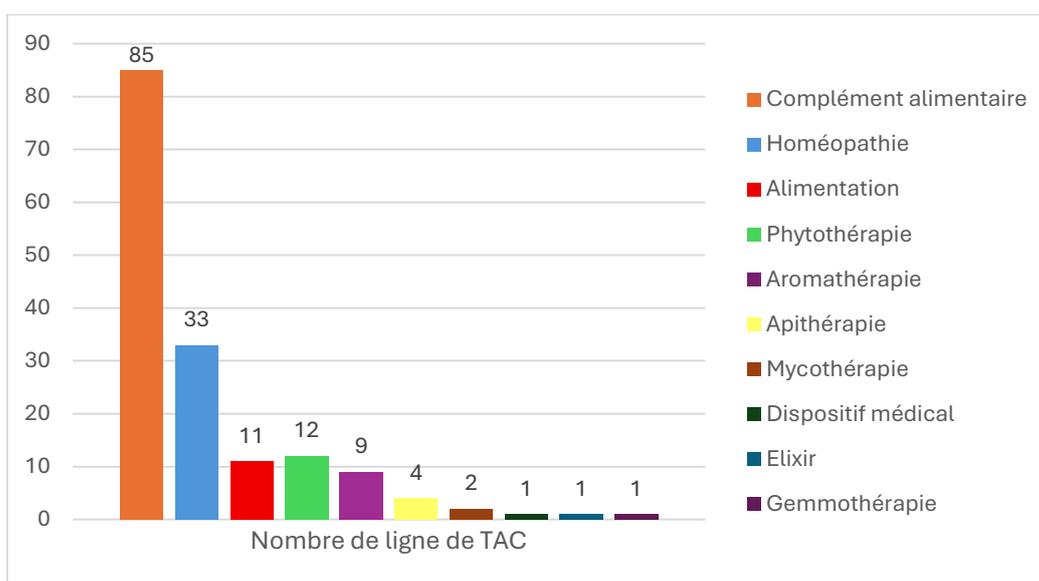


Figure 9 : Répartition des TAC selon leur catégorie

Une analyse pharmaceutique des interactions potentielles entre les TAC et les anticancéreux oraux a été réalisée pour 66.7% des patients ( $n = 30$ ), donnant lieu à 113 interventions pharmaceutiques. Dans 72.6% des cas, l'intervention a consisté à déconseiller l'usage de la TAC. A l'inverse, l'usage a été validé dans 27.4% des situations par la pharmacienne, notamment pour certains traitements homéopathiques, à condition que les dilutions soient inférieures à 6DH.

### 3.3.4 Consultations de suivi

La pharmacienne a participé à 65 (49.2%) consultations de suivi. Elles ont été effectuées en médiane 24 jours après le début du traitement. Un rendez-vous en présentiel était organisé dans 83.1% des cas. Dans certaines situations, la pharmacienne a contacté le patient par téléphone (15.4%) ou mail (1.5%).

Les modalités d'administration ont été revu pour 25 patients (38.5%) et un conseil sur la vaccination a été apporté dans 16.9% des cas. L'évaluation de la toxicité durant la consultation de suivi a révélé que 64 patients présentaient au moins un événement indésirable depuis le début du traitement. Les toxicités digestives et cutanées ont été les plus fréquemment rapportées, en particulier chez les patients traités par anti-EGFR. Plus de la moitié des patients ont développé au moins un effet indésirable d'origine digestive, incluant des épisodes de diarrhée, constipation, nausées ou vomissements. La toxicité d'ordre général, regroupant l'asthénie, la perte d'appétit et la perte de poids, a concerné environ 40% des patients. Chez les patients recevant un traitement par inhibiteurs d'ALK, une prévalence élevée de toxicité digestive et cardiovasculaire a été observée. La répartition des patients ayant présenté au moins eu un évènement indésirable, selon les différentes classes de toxicité, est détaillée en annexe VIII.

La médiane du nombre d'évènements indésirables rapportés par patient était de 3 [0 – 7]. Au total, 221 toxicités ont été relevées, dont 153 (69.2%) ont conduit à une intervention, sous forme de traitement symptomatique ou de conseil pharmaceutique. Les principales recommandations et traitements proposés sont regroupés dans le tableau 5. Par ailleurs, dans certaines situations, la pharmacienne a orienté les patients vers un suivi spécialisé (cardiologie, ophtalmologie, odontologie) ou a recommandé la surveillance de paramètres biologiques spécifiques.

<b>Toxicité</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Conseil</b>
Digestive	Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques : hydratation, alimentation pauvre en fibre Prise d'anti-diarrhéique : SMECTA® (2h de distance des médicaments), lopéramide
	Constipation	Règles hygiéno-diététiques : hydratation, alimentation riche en fibre (pruneaux), eau riche en minéraux Prise de laxatif osmotique
	Gastralgie, Pyrosis	Prise d'antiacide : GAVISCON® (2h de distance des médicaments) après les repas
Cutanée	Xérose, Rash	Règles d'hygiène : hydratation de la peau, lavage avec un pain surgras ou une huile lavante, protection solaire
Muqueux	Mucite	Bain de bouche au bicarbonate de sodium après les repas
	Gingivite	Utilisation d'une brosse à dent extra souple
	Hyposialie	Application d'un spray AEQUASYAL®
Musculosquelettique	Douleur	Prise de paracétamol en systémique
Cardiovasculaire	Œdème	Port de bas de compression Drainage lymphatique
Métabolique	Dénutrition	Prise de compléments nutritionnels oraux Fractionner les repas, favoriser les repas froids

Tableau 5 : Principaux conseils associés aux évènements indésirables

### 3.3.5 Sollicitations pharmaceutiques hors consultations programmées

La pharmacienne a été sollicitée de manière ponctuelle pour 30 patients, soit 22.7% de la population étudiée. Parmi ces patients, la moyenne du nombre de sollicitations était de 1.7. Les sollicitations provenaient principalement des patients eux-mêmes et des oncologues, mais également des IDEC et du médecin généraliste.

Les motifs de sollicitation étaient variés : dans 31.4% des cas, il s'agissait d'une demande d'analyse pharmaceutique, souvent en lien avec des interrogations sur une association médicamenteuse ou un ajout de traitement. Le souhait de recourir à une TAC représentait 17.6% des demandes, tandis que la gestion d'un EI était à l'origine de 15.7% des sollicitations. D'autres demandes concernaient une comparaison entre différentes options thérapeutiques (9.8%), la volonté de débiter un nouveaux traitement médicamenteux (5.9%), ou encore des interrogations pratiques (19.6%) telles que la conservation de l'anticancéreux, un rappel du plan de prise, ou la possibilité de recourir à des soins complémentaires comme l'acupuncture.

### 3.4 Discussion

Le nombre important d'interventions pharmaceutiques réalisées souligne la plus-value de la présence du pharmacien pour optimiser la coordination des soins et améliorer la qualité de prise en charge. L'implication d'une pharmacienne dans l'équipe pluriprofessionnelle d'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux en oncologie thoracique a permis de mettre en évidence l'intérêt de réaliser une analyse des interactions médicamenteuses à l'instauration d'une thérapie ciblée ainsi que de rappeler les règles de bon usage des médicaments. Cette nouvelle activité favorise également une coopération effective entre professionnels de santé.

La transmission des informations s'effectue principalement au sein de l'équipe hospitalière pluridisciplinaire, composés d'oncologues et d'IDEC. En revanche, le lien ville-hôpital reste fragile. Les professionnels de ville (les médecins généralistes et les pharmaciens officinaux), sont rarement destinataires de ces informations. Dans certains cas, le pharmacien officinal est sollicité pour compléter les données nécessaires à l'établissement du bilan de médication. Ce dernier reçoit désormais plus fréquemment les comptes rendus, renforçant son implication dans le suivi du patient. Néanmoins, la transmission par mail du compte rendu au patient ne saurait se substituer à une consultation en présentiel, souvent plus propice à une bonne compréhension et à un échange personnalisé.

Les analyses pharmaceutiques des comédications ont montré qu'environ un quart des DDI potentielles pouvaient être cliniquement pertinentes. Celles-ci concernaient les inhibitions

ou inductions modérées à puissantes et les interactions pharmacodynamiques. La plupart de ces DDI peuvent toutefois être limitées par une administration à distance entre les deux médicaments, mesure régulièrement préconisée par la pharmacienne. Dans 6% des cas, l'intervention pharmaceutique a consisté à un arrêt, une adaptation posologique, une substitution ou optimisation des traitements. Malheureusement, le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques par l'oncologue n'a pu être évalué, faute de retour systématique documenté.

En ce qui concerne les interactions entre les anticancéreux oraux et les TAC, celles-ci ont majoritairement été déconseillées en raison d'un manque de données. La plupart des études réalisées sur les interactions entre anticancéreux et phytothérapies reposent sur des études *in vitro*, limitant leur transposition à la pratique clinique. Une fiche des interactions entre les anticancéreux oraux et les TAC (annexe IX) peut être remise au patient afin de les aider dans leur consommation.

Les consultations de suivi n'ont pu être réalisées que chez moins de la moitié des patients. En raison de la diversité des traitements anticancéreux et de la taille relativement réduite de l'échantillon, il est difficile d'attribuer précisément l'impact de chaque traitement sur la toxicité. De plus, l'imputabilité du médicament n'est pas toujours évidente. Par exemple, dans cette étude, les effets indésirables d'ordre pulmonaire peuvent être confondus avec la pathologie sous-jacente du patient (cancer bronchique). Malgré ces limites, pour près de 70% des événements indésirables rapportés, la pharmacienne a pu apporter son expertise en complément de celles des oncologues et IDEC, soulignant ainsi le rôle central dans la gestion des EI.

Enfin, les demandes survenues en dehors des consultations de suivi programmées, témoignent du rôle transversal du pharmacien dans la prise en charge globale du patient sous thérapie ciblée. Cette dynamique souligne son intégration progressive dans un réseau de soins élargi, en lien étroit avec les autres acteurs de santé.

Pour de nombreuses interactions médicamenteuses, la pertinence clinique restait incertaine, ce qui se traduisait par des recommandations fréquentes de surveillance des effets indésirables. Cette situation met en lumière l'importance du suivi régulier des patients, et souligne le rôle clé que peuvent jouer les pharmaciens d'officine dans leur accompagnement. En raison de leur accessibilité et de leur proximité avec les patients, les pharmaciens constituent un relais précieux en ville, notamment entre les consultations médicales. Notre expérience a montré que l'implication d'un pharmacien peut être

particulièrement pertinente dans l'analyse des interactions médicamenteuses. Dans notre cas, la pharmacienne avait bénéficié d'une formation spécifique à ce sujet. Il est vrai que l'évaluation approfondie de la pertinence clinique des interactions exige un niveau d'expertise qui peut dépasser le cadre de la pratique officinale. En revanche, les actions de conseil sur le bon usage des médicaments et le suivi des patients, en particulier dans les situations d'interactions nécessitant une vigilance, relèvent pleinement des compétences du pharmacien d'officine.

# ANNEXES

## ANNEXE I : Interactions des anticancéreux sur les comédications

CARACTERISTIQUE	N = 359 <sup>1</sup>
<b>RISQUE D'INTERACTION</b>	
DIMINUTION EFFICACITE COMEDICATION	215 (59.9%)
MAJORATION TOXICITE COMEDICATION	99 (27.6%)
MAJORATION TOXICITE OU DIMINUTION EFFICACITE COMEDICATION	41 (11.4%)
PHARMACODYNAMIQUE	4 (1.1%)
<b>ANTICANCEREUX CONCERNE</b>	
OSIMERTINIB	157 (43.7%)
LORLATINIB	46 (12.8%)
SOTORASIB	45 (12.5%)
DABRAFENIB	35 (9.7%)
BRIGATINIB	26 (7.2%)
CRIZOTINIB	20 (5.6%)
MOBOCERTINIB	9 (2.5%)
CABOZANTINIB	8 (2.2%)
EVEROLIMUS	8 (2.2%)
TRAMETINIB	2 (0.6%)
ALECTINIB ET/OU METABOLITE ACTIF	2 (0.6%)
AFATINIB	1 (0.3%)
<b>CLASSE ATC DES COMEDICATIONS</b>	
ANALGESIQUES	76 (21.2%)
CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	36 (10.0%)
PSYCHOLEPTIQUES	36 (10.0%)
MEDICAMENTS DES TROUBLES LIES A L'ACIDITE	34 (9.5%)

HYPOLIPIDEMIANTS	32 (8.9%)
ANTITHROMBOTIQUES	15 (4.2%)
BETA-BLOQUANTS	15 (4.2%)
DIURETIQUES	15 (4.2%)
INHIBITEURS CALCIQUES	15 (4.2%)
PSYCHOANALEPTIQUES	15 (4.2%)
MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	10 (2.8%)
MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	9 (2.5%)
MEDICAMENTS DE LA CONSTIPATION	7 (1.9%)
ANTIARRHEIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX	6 (1.7%)
ANTIEPILEPTIQUES	6 (1.7%)
ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEUX	5 (1.4%)
MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	5 (1.4%)
MEDICAMENTS UROLOGIQUES	5 (1.4%)
ANESTHETIQUES	4 (1.1%)
MEDICAMENTS DE LA GOUTTE	3 (0.8%)
PREPARATIONS ANTIANEMIQUES	2 (0.6%)
PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	2 (0.6%)
ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1 (0.3%)
ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1 (0.3%)
MEDICAMENTS CONTRE LA TOUX ET LE RHUME	1 (0.3%)
MEDICAMENTS DES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	1 (0.3%)
MEDICAMENTS DU DIABETE	1 (0.3%)
THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	1 (0.3%)

<sup>1</sup> N (%)

ANNEXE II : Mécanisme d'action des interactions des anticancéreux sur les comédications

CARACTERISTIQUE	N = 359 <sup>1</sup>
<b>BCRP</b>	
FAIBLE	32 (8.9%)
MODERE A PUISSANT	1 (0.3%)
<b>P-GP</b>	
FAIBLE	23 (6.4%)
MODERE A PUISSANT	24 (6.7%)
<b>MATE1</b>	1 (0.3%)
<b>MRP2</b>	8 (2.2%)
<b>OAT3</b>	4 (1.1%)
<b>OATP1</b>	1 (0.3%)
<b>OATP1B1</b>	2 (0.6%)
<b>OATP1B3</b>	4 (1.1%)
<b>OTC2</b>	1 (0.3%)
<b>CYP2C8</b>	1 (0.3%)
<b>CYP2C9</b>	5 (1.4%)
<b>CYP2C19</b>	2 (0.6%)
<b>CYP3A</b>	
FAIBLE	199 (55.4%)
MODERE A PUISSANT	71 (19.8%)
<b>ABSORPTION</b>	2 (0.6%)
<b>AUTRES INTERACTIONS</b>	
ALLONGEMENT INTERVALLE QT	4 (1.1%)
METABOLISATION HEPATIQUE	1 (0.3%)

<sup>1</sup> N (%)

### ANNEXE III : Interactions entre anticancéreux

CHARACTERISTIQUES	N = 5 <sup>1</sup>
<b>RISQUE D'INTERACTION</b>	
DIMINUTION EFFICACITE ANTICANCEREUX	2 (40.0%)
MAJORATION TOXICITE ANTICANCEREUX	3 (60.0%)
<b>ANTICANCEREUX VICTIME</b>	
CRIZOTINIB	1 (20.0%)
OSIMERTINIB	2 (40.0%)
TEPOTINIB	1 (20.0%)
TRAMETINIB	1 (20.0%)
<b>ANTICANCEREUX RESPONSABLE</b>	
CRIZOTINIB	1 (20.0%)
DABRAFENIB	1 (20.0%)
OSIMERTINIB	2 (40.0%)
TEPOTINIB	1 (20.0%)
<sup>1</sup> N (%)	

### ANNEXE IV : Mécanisme d'action des interactions entre anticancéreux

CHARACTERISTIC	N = 5 <sup>1</sup>
<b>P-GP</b>	
FAIBLE	3 (60.0%)
<b>CYP3A</b>	
FAIBLE	3 (60.0%)
<sup>1</sup> N (%)	

## ANNEXE V : Interactions des comédications sur les anticancéreux

<b>CARACTERISTIQUE</b>	<b>N = 151<sup>1</sup></b>
<b>RISQUE D'INTERACTION</b>	
DIMINUTION EFFICACITE ANTICANCEREUX	35 (23.2%)
MAJORATION TOXICITE ANTICANCEREUX	102 (67.5%)
PHARMACODYNAMIQUE	4 (2.6%)
ABSENCE DE DONNEES, PRESENCE DE PLANTES OU HE	10 (6.6%)
<b>ANTICANCEREUX CONCERNE</b>	
OSIMERTINIB	69 (45.7%)
SOTORASIB	13 (8.6%)
DABRAFENIB	11 (7.3%)
AFATINIB	8 (5.3%)
CRIZOTINIB	8 (5.3%)
TRAMETINIB	8 (5.3%)
CABOZANTINIB	7 (4.6%)
EVEROLIMUS	7 (4.6%)
LORLATINIB	6 (4.0%)
MOBOCERTINIB	6 (4.0%)
BRIGATINIB	5 (3.3%)
ALECTINIB ET/OU METABOLITE ACTIF	2 (1.3%)
LENVATINIB	1 (0.7%)
<b>CLASSE ATC DES COMEDICATIONS</b>	
MEDICAMENTS DES TROUBLES LIES A L'ACIDITE	48 (31.8%)
INHIBITEURS CALCIQUES	16 (10.6%)
MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	14 (9.3%)
ANTIARRHEIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX	14 (9.3%)

HYPOLIPIDIEMIANTS	9 (6.0%)
PSYCHOANALEPTIQUES	8 (5.3%)
DIURETIQUES	7 (4.6%)
MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	6 (4.0%)
PSYCHOLEPTIQUES	3 (2.0%)
VASCULOPROTECTEURS	3 (2.0%)
ANALGESIQUES	2 (1.3%)
ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	2 (1.3%)
ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	2 (1.3%)
ANTITHROMBOTIQUES	2 (1.3%)
ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2 (1.3%)
MEDICAMENTS DES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	2 (1.3%)
PREPARATIONS POUR LE NEZ	2 (1.3%)
ANTIEMETIQUES AND ANTINAUSEUX	1 (0.7%)
ANTIEPILEPTIQUES	1 (0.7%)
BETA-BLOQUANTS	1 (0.7%)
CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	1 (0.7%)
MEDICAMENTS CONTRE LA TOUX ET LE RHUME	1 (0.7%)
THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	1 (0.7%)
MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX	1 (0.7%)
HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES	1 (0.7%)
TOPIQUES POUR DOULEUR ARTICULAIRE ET MUSCULAIRE	1 (0.7%)
<sup>1</sup> N (%)	

**ANNEXE VI : Mécanisme d'action des interactions des comédications sur les anticancéreux**

<b>CARACTERISTIQUE</b>	<b>N = 151<sup>1</sup></b>
<b>BCRP</b>	
FAIBLE	46 (30.5%)
MODERE A PUISSANT	1 (0.7%)
<b>P-GP</b>	
FAIBLE	38 (25.2%)
MODERE A PUISSANT	9 (6.0%)
<b>MATE1</b>	7 (4.6%)
<b>MRP2</b>	1 (0.7%)
<b>CYP2C8</b>	1 (0.7%)
<b>CYP2C9</b>	
MODERE A PUISSANT	1 (0.7%)
<b>CYP3A</b>	
FAIBLE	10 (6.6%)
MODERE A PUISSANT	11 (7.3%)
<b>ABSORPTION</b>	
DIMINUTION DE L'ABSORPTION	18 (11.3%)
MODIFICATION DU PH GASTRIQUE	14 (9.3%)
<b>AUTRES INTERACTIONS</b>	
ALLONGEMENT INTERVALLE QT	4 (2.6%)
ABSENCE DE DONNEES, PRESENCE DE PLANTES OU HE	7 (4.6%)
<b><sup>1</sup> N (%)</b>	

## ANNEXE VII : Références des TAC

NOM	N
100% FPP (EXTRAIT FERMENTE DE PAPAYE) DE IMMUNE'AGE	1
ACEROLA C-MAX	1
ACETICUM ACIDUM 15CH	1
AIL DE LA ROYALE	1
ALVITYL VITALITE	2
ANACAPS	1
APIS 15CH	1
APIS MELLIFICA 8DH, AURUM MURIATICUM NATRONATUM 7DH, AVENA SATIVA 4DH, HYPERICUM PERFORATUM 4DH, IGNATIA AMARA 5DH, PHOSPHORICUM ACIDUM 5DH	1
ARAGONITE D1 50%, CALCAREA CARB D4 25%, QUERCUS D3	1
ARGILE PAR VOIE ORALE	2
ARMOISE	1
ARTEMISIA ANNUA DE HERBAL D-TOX	1
ARTERIA	1
ASHWAGANDHA	1
BERBERIS RADIX D3, CARDUS MARIANUS D2, CHELIDONIUM RADIX D3, COLCHICUM D2, CURCUMA D2, SULFUR D8, TARAXACUM STANNO CULTUM D3	1
BERROCA	2
BIBHITAKI FRUIT	1
BION VITALITE	1
BIOTIC P7	1
BIOTICS 3B-G (VITAMINE B)	1
BOVISTA GIGANTEA 5CH	1
BROMELAINE	1
CHARBON VEGETAL ACTIVE	1
CHELIDONIUM D1, CURCUMA D1, TARAXACUM STANNO CULTUM D3	1
CHINA 9CH	1
CHLORELLA + SPIRULINE DE BIOTONA	1
CHLORURE DE MAGNESIUM ET VITAMINE B6	2
CHRYSANTELLUM	1
COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	1
CORIOLUS VERSICOLOR EXTRAKT	1
CORROSOL	1
CUPRUM METALLICUM 9CH	1
CURCUMA + POIVRE NOIR DE LA ROYALE	1
D-MULSION FORTE (VITAMINE D) DE BIOTICS RESEARCH	1
DESMODIUM	2
DILUTION 5, 7 ET 9CH	1
EPICES, THES, INFUSIONS, GRAINES...	1
EPS DESMODIUM	1
EPS RHODIOLE ET MELISSE	1
ERGYMAG (MG + ZN)	2
ERGYSIL (ORTIE, SILICIUM, SELENIUM)	1
FERMENTS LACTIQUES DES LABORATOIRE DIETI NATURA	1
FERRUM METALLICUM 7 CH	1
FERRUM SID D10, PHOSPHORUS D8, SILICEA D12 W788 60CC DILUTION	1
FLEURS DE BACH	1
FLEXOFYTOL (CURCUMA)	1
FLORACARE XL (BIFIDOBACTERIES ET DES LACTOBACILLES) DE BIOTICS RESEARCH	1
GELEE ROYALE	1
GLUTATHION	1
GLUTATHION LIPOSOME + DE HOD	1
GRAINE DE PLANTAIN	1
HAIR VOLUME	1
HUILE ESSENTIELLE D'HELICHRYSE	1
HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDIN	1

HUILE ESSENTIELLE DE RAVINTSARA	1
HUILE ESSENTIELLE DE ROMARIN A VERBENONE	1
HUILE ESSENTIELLE DE TEA TREE	1
HUILE ESSENTIELLE DE THYM	1
HUILE VEGETALE DE MILLEPERTUIS	2
HUILE VEGETALE DE ROSE MUSQUEE	1
IMMUN ACTIFS	1
IMUSSENTIEL FORT	1
INFLUENZINUM 15CH	1
INTENZYME FORTE	1
KIDNEY CLEANSE	1
KLARELINE	1
LACHESIS 9CH, PHOSPHORUS 9CH, NUX VOMICA 9CH	1
LACTIBIANE REFERENCE	1
LENODIAR	1
LEVURE DE RIZ ROUGE, OMEGA 3 ET COQ10	1
LITHOTHAMNE DE LA ROYALE	1
LYCOPODIUM CLAVATUM 15CH	1
LYCOPODIUM CLAVATUM D10	1
MACERAT DE GUI DE LA ROYALE	1
MAGN ACTIFS	2
MAITAKE	1
MEDULO D8	1
MELISSE EN GELULES OU TISANES	1
MENO ACTIFS	1
MIEL, PROPOLIS	1
NATRUM MURIATICUM 15 CH	1
NATRUM SULFURICUM 15CH	1
NUX VOMICA 9CH	1
OMEGA 3	3
OPTIFLOR	1
PHOSPHORUS 30CH	1
PHYSIOMANCE D-NAT	1
PHYSIOMANCE MAGNESIUM B6+	1
PHYSIOMANCE SELENIUM+	1
PHYSIOMANCE ZINC	1
PHYSIOMANCE UBIQUINOL 3	1
PLUMBUM MELLITUM D12 30G TRIT	1
POLLEN DE FLEURS	1
POLLEN EN PELOTES BIO MIEL BESACIER	1
PROCARTIL (GLUCOSAMINE, CHONDROTOÏNE, MANGANESE, CUIVRE)	1
PROPOMAX (PROPOLIS VERTE ET BRUNE BIO, BIOFLAVONOÏDES ET ARTEPILLINE	1
C)	
PROSTATE 8DH	2
PSYLLIUM	1
RENFORSTIM	1
RIBES NIGRUM 1DH	1
RUSCUS ACULEATUS 4DH	1
SELENIUM ACE OPTIMUM 50+	1
SEREMAG (MAGNESIUM, TAURINE ET VITAMINE B6)	1
SERUM DE YERSIN 9 CH	1
SEVE DE BOULEAU 1DH	1
STRESS'O (RHADIOLA, CHOLINE, LAVANDE VRAI) DE PHYSIOSENS	1
SULFATE DE MAGNESIUM	1
SULFURUM 7CH	1
TEINTURE MERE DE CALENDULA	2
TEINTURE MERE DE DIONAEA MUSCIPULA	1
TEINTURE MERE DE GINKGO BILOBA	1
TEMPORAL (LEVURE DE RIZ ROUGE, POLICAOSANOL, COQ10)	1
TEOLIANCE HPI 60	1
THE AU CITRON OU ORANGE-CANELLE	1
THE NOIR	1

THYMULINE 4CH	1
THYROSTIM (L-THYROXINE, VIT C, VIT D, ZINC...) DE COPMED	1
TISANE	5
TUBERCULINUM 15CH	1
UNIBIANE HCA (GARCINIA)	1
UNIBIANE R-A LIPOÏQUE	1
VITAMINE B12	1
VITAMINE C	5
VITAMINE D	1
VITAMINE D3	6
VITAMINE D3 + K2 DE SUNDAY NATUREL	1
VITAMINE K2	2
WELEDA C692	1
WELEDA C720	1
ZINC	4
<sup>1</sup> N	

## ANNEXE VIII : Répartition des classes de toxicité induites par les thérapies ciblées

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantinib, N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	évérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/crizotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité digestive</b>	<b>5 (100%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>18 (69.3%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>4 (80%)</b>
Gastralgie	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (19.2%)	0 (0%)	1 (20%)
Constipation	1 (20%)	3 (60%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	1 (20%)
Diarrhée	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (100%)	9 (34.6%)	0 (0.0%)	1 (20%)
Nausée, vomissement	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	3 (11.6%)	1 (100%)	2 (40%)
Gaz	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Brûlure anus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Selles impérieuses	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantini b,N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	evérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/cr izotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité cutanée</b>	<b>4 (80%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>17 (65.4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>
Sécheresse, prurit	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	9 (34.6%)	0 (0%)	1 (20%)
Eruption cutanée	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	10 (38.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Crevasse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Squames du cuir chevelu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Troubles des phanères	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Infection de la peau	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Kyste	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Escarre	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantinib, N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	evérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/cr izotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité des muqueuses</b>	<b>4 (80%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>8 (30.8%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>
Mucite, stomatite	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Xerostomie	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1(100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	4 (15.4%)	0 (0%)	1 (20%)
Gingivite	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Langue rouge	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sécheresse vaginale	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Toxicité cardio-vasculaire</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>1 (16.7%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (7.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
Œdème	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypertension	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tachycardie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Palpitation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantinib, N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	evérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/cr izotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
Thrombose	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Toxicité ophtalmique</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>2 (7.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
Troubles visuels	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Sécheresse oculaire	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Toxicité pulmonaire</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>3 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>7 (26.9%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (40%)</b>
Dyspnée	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Toux	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	2 (40%)
Expectoration	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	1 (20%)
Infection des voies respiratoires	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Gêne thoracique	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantinib, N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	evérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/crizotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité générale</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (75%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>9 (34.6%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>
Asthénie	1 (20%)	1 (20%)	2 (33.3%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (7.7%)	0 (0%)	2 (40%)
Perte de poids ou appétit	3 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	8 (30.8%)	0 (0%)	3 (60%)
Dysgueusie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	1 (20%)
<b>Toxicité hématologique</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (15.4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>
Epistaxis	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Hématome	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Anémie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Thrombopénie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantinib, N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	evérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/crizotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité musculosquelettique</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>4 (80%)</b>	<b>2 (33.3%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>7 (26.9%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>
Douleur articulaire et musculaire	1 (20%)	3 (60%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (19.2%)	0 (0%)	3 (60%)
Faiblesse musculaire	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fracture	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	1 (20%)
Tendinite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Epanchement	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Toxicité rénale</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (3.8%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>
Infection urinaire ou suspicion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Urines foncées	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
IRA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantinib, N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	evérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/cri zotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité hépatique</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (33.3%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
Ascite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Douleur au foie	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Toxicité neurologique</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (33.3%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (7.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>
Céphalée	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Vertige	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Confusion	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuropathie périphérique	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	2 (40%)
Syndrome de la queue du cheval	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)

	afatinib N = 5	Alectinib N = 5	Brigatinib N = 6	cabozantini b,N = 2	crizotinib N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	évérolimus, N = 4	lenvatinib, N = 1	lorlatinib, N = 5	mobocertinib, N = 2	osimertinib, N = 26	osimertinib/cri zotinib, N = 1	sotorasib, N = 5
<b>Toxicité psychiatrique</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (16.7%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>1 (50%)</b>	<b>1 (3.8%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>
Anxiété	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dépression	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Troubles de l'humeur	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Insomnie	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	1 (20%)
<b>Toxicité biologique</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>2 (33.3%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (25%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (20%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (3.8%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
Augmentation des CPK	0 (0%)	3 (60%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Augmentation des PAL	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypercholestérol émie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypoglycémie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

	<b>afatinib</b> N = 5	<b>Alectinib</b> N = 5	<b>Brigatinib</b> N = 6	<b>cabozantinib</b> , N = 2	<b>crizotinib</b> N = 2	dabrafénib/tram etinib, N = 1	<b>evérolimus</b> , N = 4	<b>lenvatinib</b> , N = 1	<b>lorlatinib</b> , N = 5	<b>mobocertinib</b> , N = 2	<b>osimertinib</b> , N = 26	<b>osimertinib/crizotinib</b> , N = 1	<b>sotorasib</b> , N = 5
Hypokaliémie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)

IRA : insuffisance rénale aiguë, CPK : créatine phosphokinase, PAL : phosphatases alcalines

## ANNEXE IX : Fiche des interactions entre anticancéreux oraux et TAC

### ALIMENTATION, PHYTOTHÉRAPIE, COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES...

#### Attention aux interactions avec les anticancéreux oraux

Des interactions peuvent survenir entre votre traitement et l'alimentation, la phytothérapie, les compléments alimentaires ou d'autres thérapeutiques complémentaires. Ces interactions sont imprévisibles en l'état actuel des connaissances. Les recommandations suivantes sont basées sur le principe de précaution. En cas de doute, n'hésitez pas à nous demander conseil.



J'évite

Je fais attention

Je peux utiliser sans risque

#### ALIMENTATION

Certains aliments risquent de modifier la concentration de votre médicament dans le sang.

##### Aliments déconseillés :

- Pamplemousse
- Soja chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

##### Aliments à consommer avec prudence :

Il est préférable de consommer les aliments suivants sans excès dans le cadre d'une alimentation équilibrée :

- Marmelade d'orange amère : 1 cuillère à soupe deux fois par semaine maximum
- Citron vert et grenade : 1 fruit deux fois par semaine maximum
- Curcuma ou cumin : saupoudrez une demi-cuillère à café dans vos préparations deux fois par semaine maximum
- Soja (pour les patientes n'ayant pas un cancer du sein) : un produit à base de boisson de soja soit 125ml ou un yaourt à base de soja deux fois par semaine maximum
- Thé : respectez un délai de 2h avec la prise de votre traitement (risque de diminution d'absorption de votre médicament)

**Ne modifiez pas vos habitudes alimentaires sans prévenir votre médecin**

#### COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Ce sont des mélanges de vitamines, sels minéraux, acides gras, extraits de plantes...

**Déconseillés par manque de données**

**Une alimentation équilibrée est préférable à leur utilisation.**

Ces produits peuvent comporter des extraits de plantes incompatibles avec votre traitement ou pouvant provoquer des effets indésirables graves (le desmodium par exemple). Par ailleurs, l'insuffisance de réglementation sur ces produits peut entraîner une variation des compositions en principes actifs.

*Ne pas confondre avec les compléments nutritionnels oraux qui sont des mélanges à base de protéines, lipides et glucides prêts à l'emploi, prescrits par un médecin à des fins médicales.*

#### PHYTOTHÉRAPIE

Possible uniquement sous forme de tisanes (sauf millepertuis) en respectant un délai de 2h avec la prise de votre médicament

Déconseillée sous les autres formes :

- Gélules
- Extraits
- Teintures mères

**Le millepertuis est contre-indiqué sous toutes ses formes.**

#### AUTRES

Sont déconseillées par manque de données :

- ✓ Gemmothérapie : utilisation de tissus végétaux jeunes (bourgeons, jeunes pousses...)
- ✓ Aromathérapie  
Absorption importante des huiles essentielles. Toutes les voies d'utilisation sont déconseillées: orale, cutanée, inhalation
- ✓ Apithérapie (produits de la ruche comme la Propolis)
- ✓ Fleurs de Bach

#### HOMEOPATHIE

Possible uniquement en dilutions CH ou supérieures ou égales à 6DH

# BIBLIOGRAPHIE

1. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. juill 2016;25(3):439-45.
2. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin*. mars 2020;13(1):17-33.
3. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. juill 2021;32(7):839-53.
4. Marmorat T, Canat HL, Préau M, Farsi F. Dispenser des anticancéreux oraux à l'officine. Contraintes professionnelles et pistes d'actions: *Santé Publique*. 6 mars 2017;Vol. 29(1):89-93.
5. Zitoun A, Dulac M, Garcia M, Thibault V, Monneur A, Fougereau E. Article 51 – Onco'Link et thérapies orales (TO) : retour sur la phase cible au sein d'un centre de lutte contre le cancer (CLCC). *Pharm Clin*. juin 2024;59(2):e42-3.
6. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. oct 2019;28(10):1563-79.
7. Brosseau S, Pluvy J, Soussi G, et al. . [Epidemiology of lung cancer in France and in the world]. *Rev Prat* 2020; 70: 844–848.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
9. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo De Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001021.
10. Hu Z, Chen J, Tian T, Zhou X, Gu H, Xu L, et al. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. *J Clin Invest*. 1 juin 2008;JCI34934.
11. Colonna M. Épidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). *Rev Mal Respir Actual*. sept 2016;8(5):308-18.
12. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 13 juill 2023;389(2):137-47.
13. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 1 oct 2019;37(28):2518-27.
14. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 15 mars 2001;91(6):876-87.
15. Lewandowska A, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann Agric Environ Med*. 22 mars 2019;26(1):1-7.
16. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med*. mars 2020;41(1):1-24.
17. Trédaniel J. Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2018;10(3):182-5.

18. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 26 juin 2004;328(7455):1519.
19. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, & International Agency for Research on Cancer. (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking (No. 83). IARC.
20. Moorthy B, Chu C, Carlin DJ. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: From Metabolism to Lung Cancer. *Toxicol Sci*. mai 2015;145(1):5-15.
21. Mahurpawar M. EFFECTS OF HEAVY METALS ON HUMAN HEALTH.
22. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational Asbestos Exposure and Lung Cancer—A Systematic Review of the Literature. *Arch Environ Occup Health*. 2 oct 2014;69(4):191-206.
23. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor Particulate Matter Exposure and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 6 juin 2014 [cité 14 oct 2024]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/1408092>
24. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, et al. Lung Cancer Attributable to Indoor Radon Exposure in France: Impact of the Risk Models and Uncertainty Analysis. *Environ Health Perspect*. sept 2006;114(9):1361-6.
25. Wang, P., Chapron, J., Bennani, S., Revel, M. P., & Wislez, M. (2023). Dépistage du cancer du poumon: mise au point, actualités et perspectives. *Bulletin du Cancer*, 110(1), 42-54.
26. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY. Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol*. janv 2012;82(1):e91-7.
27. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. janv 2016;11(1):39-51.
28. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 14 janv 2021;7(1):3.
29. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 12 août 2021;22(16):8661.
30. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2024;
31. Tan AC, Lai GGY, Tan GS, Poon SY, Doble B, Lim TH, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*. janv 2020;139:207-15.
32. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. janv 2012;16(1):15-31.
33. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*. janv 2006;366(1):2-16.
34. Nicholson RI, Gee JMW, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*. sept 2001;37:9-15.
35. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol*. janv 2018;12(1):3-20.
36. Brazel D, Kroening G, Nagasaka M. Non-small Cell Lung Cancer with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutations: Diagnosis and Treatment Options. *BioDrugs*. nov 2022;36(6):717-29.

37. Bai Q, Wang J, Zhou X. EGFR exon20 insertion mutations in non-small cell lung cancer: Clinical implications and recent advances in targeted therapies. *Cancer Treat Rev.* nov 2023;120:102605.
38. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* août 2007;448(7153):561-6.
39. Sabir S, Yeoh S, Jackson G, Bayliss R. EML4-ALK Variants: Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients. *Cancers.* 5 sept 2017;9(9):118.
40. Elshatlawy M, Sampson J, Clarke K, Bayliss R. EML4-ALK biology and drug resistance in NON-SMALL cell lung cancer: a new phase of discoveries. *Mol Oncol.* juin 2023;17(6):950-63.
41. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1 - Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 20 nov 2014;371(21):1963-71.
42. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* nov 2017;12(11):1611-25.
43. Motta Guerrero R, Arnao Labajos V, Lozano Ballena S, Aliaga Macha C, Sotelo Lezama M, Pacheco Roman C, et al. Targeting BRAF V600E in metastatic colorectal cancer: where are we today? *ecancermedicalsecience* [Internet]. 15 déc 2022 [cité 27 oct 2024];16. Disponible sur: <https://ecancer.org/en/journal/article/1489-targeting-braf-v600e-in-metastatic-colorectal-cancer-where-are-we-today>
44. Brose, M. S., Volpe, P., Feldman, M., Kumar, M., Rishi, I., Gerrero, R., ... & Weber, B. L. (2002). BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer research*, 62(23), 6997-7000.
45. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 15 avr 2009;6(2):201-5.
46. Tímár, József. The clinical relevance of KRAS gene mutation in non-small-cell lung cancer. *Current Opinion in Oncology* 26(2):p 138-144, March 2014. | DOI: 10.1097/CCO.0000000000000051.
47. Guibert N, Ilie M, Léna H, Didier A, Hofman P, Mazieres J. KRAS et adénocarcinome bronchique. Entre déceptions et espoirs. *Rev Mal Respir.* févr 2016;33(2):156-64.
48. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular Epidemiology of *EGFR* and *KRAS* Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related *KRAS* -Mutant Cancers. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2012;18(22):6169-77.
49. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet.* janv 2017;389(10066):299-311.
50. Zhang, J., Yang, P. & Gray, N. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 9, 28–39 (2009).
51. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 20 mars 2009;27(9):1394-400.
52. Sicard J, Rey JB, Scotté F, Mortier L. L'afatinib, un nouveau médicament dans le cancer bronchique. *Actual Pharm.* mai 2015;54(546):42-5.
53. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):113-25.
54. Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, Spira AI, Piotrowska Z, Costa DB, et al. Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non–Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations from a Phase I/II Trial. *Cancer Discov.* 1 juill 2021;11(7):1688-99.

55. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. *ROS1* Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol.* 10 mars 2012;30(8):863-70.
56. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 août 2017;377(9):829-38.
57. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* mai 2024;22(4):249-74.
58. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1307-16.
59. Mazières, J., Li, B. T., Velcheti, V., Price, T. J., Hong, D. S., Fakih, M., ... & Skoulidis, F. (2023). Évaluation de la résistance acquise au sotorasib dans le cancer colorectal (CCR) et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutation KRASG12C: analyse de biomarqueurs plasmatiques de l'étude CodeBreak 100. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 15(1), 131.
60. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, Suehara Y, Lipson D, Stephens P, et al. Response to Cabozantinib in Patients with *RET* Fusion-Positive Lung Adenocarcinomas. *Cancer Discov.* 1 juin 2013;3(6):630-5.
61. Markham A. Tepotinib: First Approval. *Drugs.* juin 2020;80(8):829-33.
62. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* juill 2021;22(7):959-69.
63. Zschäbitz S, Grüllich C. Lenvantinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor of VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha$ , KIT and *RET*. In: Martens UM, éditeur. *Small Molecules in Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 7 nov 2024]. p. 187-98. (Recent Results in Cancer Research; vol. 211). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-91442-8\\_13](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-91442-8_13)
64. Atkinson, T.M., Ryan, S.J., Bennett, A.V. et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer* 24, 3669–3676 (2016).
65. Sun K, Wang X, Zhang H, Lin G, Jiang R. Management and Mechanisms of Diarrhea Induced by Tyrosine Kinase Inhibitors in Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Breast Cancer. *Cancer Control.* janv 2024;31:10732748241278039.
66. Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, Molino L, Di Cosimo S, Garassino M, et al. Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2014;90(2):165-79.
67. Durand JP, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris).* oct 2009;96(10):951-60.
68. Chu CY, Choi J, Eaby-Sandy B, Langer CJ, Lacouture ME. Osimertinib: A Novel Dermatologic Adverse Event Profile in Patients with Lung Cancer. *The Oncologist.* 1 août 2018;23(8):891-9.
69. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une xérose et/ou des fissures cutanées. *Actual Pharm.* févr 2018;57(573):55-8.
70. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol.* nov 2018;19(S1):31-9.
71. Liu S, Kurzrock R. Understanding Toxicities of Targeted Agents: Implications for Anti-tumor Activity and Management. *Semin Oncol.* déc 2015;42(6):863-75.
72. Vastarella M, Fabbrocini G, Sibaud V. Hyperkeratotic Skin Adverse Events Induced by Anticancer Treatments: A Comprehensive Review. *Drug Saf.* mai 2020;43(5):395-408.

73. Bazine A, Fetohi M, Choukri E, Slimani KA, Ichou M, Errihani H. Toxicité cutanée des thérapies ciblées en cancérologie digestive. *J Afr Hépatogastroentérologie*. déc 2014;8(4):212-6.
74. Mittal S, Khunger N, Kataria S. Nail changes with chemotherapeutic agents and targeted therapies. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(1):13.
75. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. févr 2015;72(2):203-18.
76. Al-Ansari S, Zechar JAEM, Barasch A, De Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep*. déc 2015;2(4):202-11.
77. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. *Oral Oncol*. juin 2011;47(6):441-8.
78. Vigarios E. Toxicités des traitements anticancéreux sur la muqueuse buccale. *Ann Dermatol Vénérologie - FMC*. juin 2023;3(5):S12-25.
79. Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). *Bull Cancer (Paris)*. oct 2011;98(3):S117-26.
80. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actual Pharm*. déc 2015;54(551):30-6.
81. Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL. Ocular Toxicity of Targeted Therapies. *J Clin Oncol*. 10 sept 2012;30(26):3277-86.
82. O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. Crizotinib: A New Treatment Option for ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Pharmacother*. févr 2013;47(2):189-97.
83. Kwak EL, Shaw AT, Ou SHI, Varella-Garcia M, Stubbs H, Gandhi L, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010;
84. Waliyany S, Zhu H, Wakelee H, Padda SK, Das M, Ramchandran K, et al. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. déc 2021;16(12):2029-39.
85. Camus G, Jandard V, Caffin AG, Bohand X. Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2013;5(5):367-74.
86. Castel M, Pathak A, Despas F, Mazières J. Effets indésirables des nouvelles thérapeutiques biologiques du cancer bronchique non à petites cellules. *Presse Médicale*. avr 2011;40(4):415-9.
87. Ravoire M, Barlési F. Prise en charge des toxicités des thérapies ciblées en oncologie thoracique. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2012;4(6):543-9.
88. Ravoire M, Barlési F. Prise en charge des effets indésirables des anti-angiogéniques et des TKI. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2010;2(3):269-74.
89. Blin E, Marchand-Adam S. Les nouvelles pneumopathies interstitielles liées aux thérapies ciblées et immunothérapies. *Rev Mal Respir Actual*. juin 2016;8(2):170-2.
90. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. juin 2019;105(6):1395-406.
91. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med*. 2004;
92. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy: Pharmacokinetic interactions of TKIs. *Hematol Oncol*. sept 2017;35(3):259-80.

93. Libiad Y, Boutayeb S, Chaibi A. Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Bull Cancer (Paris). mars 2022;109(3):358-81.
94. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 1 juill 2006;6(7):546-58.
95. Mandlekar S, Hong JL, Tony Kong AN. Modulation of Metabolic Enzymes by Dietary Phytochemicals: A Review of Mechanisms Underlying Beneficial Versus Unfavorable Effects. Curr Drug Metab. 1 août 2006;7(6):661-75.
96. Clairet AL, Boiteux-Jurain M, Curtit E, Jeannin M, Gérard B, Nerich V, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. Med Oncol. mai 2019;36(5):45.
97. <https://saintantoine.aphp.fr/chimiotherapie-orale-protocole-valide-has/>.
98. Chapron P, Petit M, Huon JF, Nizet P. Mise en place de consultations pharmaceutiques d'initiation en oncologie digestive dans un centre hospitalo-universitaire : bilan à un an. Bull Cancer (Paris). avr 2024;111(4):363-70.

## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : \_\_\_\_\_

Signatures de :

L'étudiant

et

du Président du jury

**AUTEUR** : DUPIN Claire

**TITRE** : Prise en charge des thérapies ciblées en oncologie thoracique : retour d'expérience sur l'intégration d'un pharmacien officinal dans une équipe pluriprofessionnelle

---

### **RESUME en français**

L'essor des thérapies ciblées en oncologie thoracique soulève des enjeux majeurs en termes de tolérance, d'observance et de coordination des soins. Cet écrit présente un retour d'expérience sur la mise en place de consultations pharmaceutiques incluant un pharmacien officinal dans une équipe pluriprofessionnelle, visant à optimiser la prise en charge des patients traités par thérapie ciblée. Les nombreuses interventions pharmaceutiques ont porté sur la gestion des interactions médicamenteuses avec les comédications et les thérapeutiques alternatives et complémentaires, ainsi que la prise en charge précoce des effets indésirables. Les sollicitations spontanées ont également mis en évidence le rôle transversal du pharmacien dans l'accompagnement thérapeutique. Ce dispositif illustre la valeur ajoutée d'un suivi pharmaceutique structuré et plaide pour un renforcement du lien ville-hôpital dans le cadre des traitements oraux en oncologie.

---

**TITLE** : Management of target therapies in thoracic oncology : feedback on the integration of a community pharmacist into a multi-professional team

---

### **ABSTRACT**

The rise of targeted therapies in thoracic oncology raises major issues in terms of tolerance, adherence, and care coordination. This written presents feedback on the implementation of pharmaceutical consultations including a community pharmacist in a multiprofessional team, aiming to optimise the management of patients treated with targeted therapy. The numerous pharmaceutical interventions focused on managing drug interactions with comedications and alternative and complementary therapeutics, as well as the early management of adverse effects. Spontaneous requests have also highlighted the transversal role of the pharmacist in therapeutic support. This system illustrates the added value of structured pharmaceutical follow-up and advocates for strengthening the city-hospital link in the context of oral oncology treatments.

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---

**MOTS-CLES** : Thérapie ciblée, consultation pluriprofessionnelle, interaction médicamenteuse, intervention pharmaceutique, toxicité, conseil

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UNIVERSITE PAUL SABATIER – TOULOUSE III – FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES – 35 chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE

**Directeur de thèse** : Pr PUISSET Florent