

Table des matières

Résumé	i
Liste des tableaux.....	iv
Liste des figures	vi
Liste des abréviations	vii
Remerciements	viii
Introduction.....	1
Problématique	3
Epidémiologie	4
Traitements oncologiques dans le cancer du poumon	5
Manque de connaissances concernant les effets secondaires des thérapies ciblées chez les patients atteints d'un cancer du poumon	7
Question de recherche	7
Objectifs	7
Cadre théorique	8
Méthode	12
Argumentation du choix du devis	13
Mots-clés	13
Stratégies de recherche dans Pubmed.....	14
Combinaisons.....	14
Critères d'inclusion et d'exclusion	14
Procédure de sélection des articles	15
Démarche d'analyse critique.....	15
Résultats	16
Troubles cutanés	26
Diarrhées.....	26
Troubles cardiovasculaires	27
Maladie pulmonaire	27
Nausées/vomissements.....	28
Douleur.....	28
Troubles ophtalmologiques.....	28
Discussion	29
Troubles cutanés	30
Diarrhées.....	33
Troubles cardiovasculaires	34

Lien avec le cadre théorique.....	36
Limites et forces	37
Recommandations pour la recherche, la clinique et la formation	38
La recherche.....	38
La clinique	40
La formation	40
Conclusion.....	42
Références	44
Déclaration sur l'honneur	49
Annexes	50

Liste des tableaux

Tableau 1: Synthèse des résultats	19
---	----

Liste des figures

Figure 1: Théorie de Gestion des Symptômes	11
Figure 2: Flow-Chart	18

Liste des abréviations

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor : récepteur des facteurs de croissance épidermique

ILD : Interstitial lung disease : maladie pulmonaire interstitielle

NSCLC : Non small cell lung cancer : cancer du poumon non à petites cellules

PFS : Progression-Free Survival : le temps de survie jusqu'à la progression de la maladie

TGS : Théorie de Gestion des Symptômes

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor : inhibiteur de la tyrosine kinase

TNM : Tumor Node Metastases : tumeur nodule métastases

TTP : Time to progression : temps de progression

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothéliale

Remerciements

Nous remercions notre directeur de mémoire, Monsieur Andrea Serena, pour son accompagnement, ses conseils et sa disponibilité.

Nous remercions également Madame Marylin Page pour le temps consacré à la relecture du travail et pour les corrections apportées.

Un merci particulier à nos familles et amis pour leur soutien tout au long de cette période.

Rapport-Gratuit.com

Introduction

Le but de cette revue de littérature étoffée est de répondre à une question de recherche au moyen d'articles scientifiques.

Etant donné que le cancer du poumon est très fréquent et que son taux de survie est faible, nous nous questionnons s'il existe de nouvelles thérapies pour traiter ce cancer. Les thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées et engendrent des effets secondaires qui diminuent la qualité de vie des patients. Nous nous demandons si les effets secondaires engendrés par les chimiothérapies sont similaires à ceux causés par les thérapies ciblées.

Nous ciblons ainsi la problématique suivante : Quels sont les effets secondaires les plus fréquents causés par les thérapies ciblées associées ou non à une chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon ? Le but de ce travail est donc d'identifier et de décrire les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC).

Cette question de recherche n'est pas sans intérêt pour la pratique infirmière. En effet, il est important de pouvoir identifier rapidement les effets secondaires afin de mettre en place des interventions personnalisées pour le confort du patient. Nous pouvons mettre ceci en lien avec la Théorie de Gestion des Symptômes « qui met en avant l'expérience vécue des symptômes des personnes atteintes d'une maladie chronique » (Eicher, Delmas, Cohen, Baeriswyl, Viens Python, 2013, p. 14)

Les principaux effets secondaires se trouvent résumés dans le Tableau 1 et discutés par la suite.

La dernière partie de ce travail apporte un jugement critique sur cette revue de littérature étoffée et offre des pistes d'actions pour de futures recherches.

Problématique

Epidémiologie

Selon Ferlay et al. (2010), dans le monde, le cancer du poumon est le plus fréquent avec une incidence de 12.7%. Chez l'homme, il s'agit du cancer le plus courant avec une incidence de 16.5%. Chez la femme, il arrive en quatrième position avec une incidence de 8.5% après le cancer du sein, du côlon-rectum et de l'utérus. Le cancer du poumon cause 1.59 million de décès par année (OMS, 2015).

En Europe, le cancer du poumon, hommes et femmes confondus, est le quatrième cancer le plus fréquent, précédé du cancer de la prostate, du sein et du colon-rectum (Réseau National Alimentation Cancer Recherche, 2015).

En Suisse, en 2013, le cancer du poumon a tué 2000 hommes et 1200 femmes. (OFS, 2016). Les taux d'incidence et de mortalité sont plus élevés en Suisse romande et au Tessin qu'en Suisse alémanique (OFS, 2016). Chez l'homme, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué après le cancer de la prostate (Ligue Suisse contre le cancer, 2015). Chez la femme, le cancer du poumon arrive en troisième position après le cancer du sein (35%) et le cancer du côlon-rectum (11%) (Serena, 2011). 23% des décès par cancer chez les hommes sont dus à celui du poumon, 15% à celui de la prostate et 10% à celui du cancer côlon-rectum. Le cancer du poumon est donc la première cause de mortalité par cancer chez l'homme. Chez la femme, 19% des décès par cancer sont dus au cancer du sein, 15% au cancer du poumon et 10% au cancer côlon-rectum. (Serena, 2011).

Selon Cooley (2000), l'atteinte physique et psychologique causée par la maladie et le traitement chez les patients ayant un cancer du poumon est plus sévère que dans les autres cancers.

Traitements oncologiques dans le cancer du poumon

À ce jour, les patients atteints d'un NSCLC qui présentent des altérations oncogéniques reçoivent généralement des traitements ciblés, en plus de la chimiothérapie (Tsao et al., 2016). Le ciblage génétique des tumeurs cancéreuses représente une étape importante pour la médecine personnalisée. Le traitement est défini selon le type de cancer du poumon (petites cellules ou non à petites cellules) et selon la classification TNM (Tumor Node Metastases). Les traitements les plus conventionnels utilisés durant les dix dernières années sont une chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie peut également être donnée avant la chirurgie en néo-adjuvant. A un stade plus avancé, la chimiothérapie peut être combinée avec des traitements « ciblés » et à une radiothérapie (Ligue Suisse contre le cancer, 2007).

Contrairement à la chimiothérapie qui agit sur toutes les cellules (qu'elles soient saines ou cancéreuses), la thérapie ciblée agit spécifiquement sur une protéine ayant un rôle défini dans le développement cellulaire (Kahn & Gisselbrecht, 2008).

Caractérisées par une toxicité moindre et une efficacité prouvée, les thérapies ciblées sont de plus en plus employées dans les traitements du cancer du poumon. (Pusztaszeri, Pache, Mach, Socal, & McKee, 2011).

La toxicité de la chimiothérapie est indépendante de la toxicité engendrée par les thérapies ciblées. Autrement dit, il n'y a pas de cumulation des effets secondaires lorsqu'un patient reçoit une chimiothérapie suivie d'une thérapie ciblée (Houlihan & Tyson, 2012).

Parmi les traitements ciblés, ceux utilisés dans le NSCLC sont les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) (erlotinib, gefitinib) appartenant aux anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et les inhibiteurs des récepteurs de facteurs de croissance vasculaire (bevacizumab) appartenant aux anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth

Factor) (Société canadienne du cancer, 2016). L'EGFR est un récepteur se trouvant dans les cellules épithéliales et a pour but de « contrôler les mécanismes d'apoptose, de prolifération cellulaire, de transformation et d'angiogenèse » (Castel, Pathak, Despas, Mazières, 2011, p. 416). Ainsi en inhibant ce récepteur, toutes les fonctions de l'EGF vont être perturbées. Le VEGF est le « premier facteur à l'origine de la formation des néo-vaisseaux : il permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la prolifération, la migration mais aussi la survie des cellules endothéliales » (Castel et al. 2011, p. 417). Ainsi en inhibant ce facteur, des problèmes vasculaires surviennent. Cependant, la mutation de l'EGFR n'est pas présente chez tous les êtres humains.

Étant donné que les thérapies ciblées ont un mode d'action spécifique, elles entraînent des effets secondaires différents de ceux de la chimiothérapie. Les effets secondaires dépendent de la thérapie utilisée. Les revues de littératures existantes mentionnent, peu importe le type de cancer, les effets secondaires suivants : hypertension artérielle, effets dermatologiques (folliculite, syndrome mains-pieds, eczéma, fissures, inflammations péri-unguéales, ulcérations des muqueuses), troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), troubles métaboliques et endocriniens (dyslipidémies, dysthyroïdies, hyperglycémie) (Coquan, 2012).

Manque de connaissances concernant les effets secondaires des thérapies ciblées chez les patients atteints d'un cancer du poumon

Après nos recherches dans la base de données PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), parmi les revues de littérature rencontrées, nous n'avons trouvé aucune revue de littérature sur les effets secondaires des thérapies ciblées chez les patients atteints d'un NSCLC.

Vu l'importance du cancer du poumon au niveau épidémiologique, les infirmiers travaillant dans les départements d'oncologie et de médecine sont souvent confrontés à des patients atteints d'un cancer du poumon.

Etant donné que la recherche médicale travaille de plus en plus pour le développement de ce type de thérapie, il semble important d'initier à synthétiser des résultats d'études sur ce sujet. Les résultats de cette revue aideront les infirmiers à l'évaluation clinique du patient avec un cancer du poumon recevant un traitement de thérapie ciblée.

De plus, les résultats rapportés pourront servir pour des recherches interventionnelles futures concernant les soins de support à offrir à cette population.

Question de recherche

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents causés par les thérapies ciblées associées ou non à une chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon ?

Objectifs

Identifier et décrire les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec les thérapies ciblées chez des patients atteints d'un cancer du poumon

Cadre théorique

Les infirmiers peuvent, en lien avec la Théorie de Gestion des Symptômes (TGS) (Eicher et al., 2013), identifier les effets secondaires chez ces patients pour, en temps voulu gérer les symptômes.

La Théorie de Gestion des Symptômes englobe 3 dimensions (Fig. 1) : l'expérience que le patient fait des symptômes, les stratégies qu'il met en place pour pallier aux symptômes et le résultat obtenu en partenariat avec le patient. Ces 3 dimensions s'incluent dans 3 méta-paradigmes : la santé et la maladie, la personne et l'environnement. L'adhérence est primordiale pour une bonne gestion des symptômes. Celle-ci se définit comme la « manière dont le destinataire reçoit ou utilise la stratégie prescrite » (Eicher et al., 2013, p.18).

Dans notre travail, nous nous intéressons à la mise en évidence des symptômes rencontrés par les patients ayant un traitement de thérapie ciblée et souffrant d'un cancer pulmonaire. Nous nous concentrons uniquement sur la première dimension de cette théorie puisque celle-ci permet d'explorer au mieux le vécu des patients face aux effets secondaires.

La première dimension inclut la perception des symptômes par le patient, l'évaluation qu'il en fait et sa réponse face aux symptômes. Le patient peut faire l'expérience d'un seul symptôme ou d'un ensemble de symptômes, appelés symptômes clusters. Après avoir expérimenté le symptôme, le patient va répondre au symptôme de façon simultanée (Eicher et al., 2013). Cette première dimension fait preuve de subjectivité. Par exemple, un patient faisant l'expérience de la fatigue va répondre en augmentant son temps de sieste et en diminuant son activité physique.

La deuxième dimension est la stratégie de gestion des symptômes. Il s'agit de toutes les actions visant « à éviter, retarder ou minimiser l'expérience des symptômes » (Eicher et al., 2013, p.18). Ces actions peuvent être effectuées par le

patient, la famille, le corps médical ou par d'autres intervenants. Par exemple, un patient faisant l'expérience de la fatigue répondra par une baisse de l'activité physique. Une manière de gérer ce symptôme serait d'aider le patient à trouver son rythme entre le repos et l'activité. Toutes les actions mises en place doivent faire sens pour le patient en tenant compte des 3 méta-paradigmes afin qu'il y ait une adhérence. Par exemple, en théorie, il est recommandé de faire 30 minutes d'activité physique par jour. Il ne s'agit pas d'appliquer les règles à la lettre mais de les adapter au patient et de ne pas le forcer. Si le patient n'est pas convaincu et que cela ne fait pas sens pour lui, l'adhérence sera fragile (Eicher et al., 2013).

La troisième dimension est l'effet obtenu sur l'état des symptômes. Il s'agit d'une dimension mesurable où un changement dans les symptômes est observé en relation avec le statut fonctionnel, la qualité de vie, le statut émotionnel, la mortalité ou la morbidité (Eicher et al., 2013). Par exemple, si le patient sait comment s'autogérer, sa détresse sera soulagée, les symptômes seront moins fréquents ou atténués. Ainsi, cette troisième dimension rejoint en cercle fermé la première dimension. Après avoir mis une stratégie fructueuse en place, l'expérience d'un même symptôme (par exemple : la fatigue) sera différente à la fin par rapport à ce qu'elle était au départ.

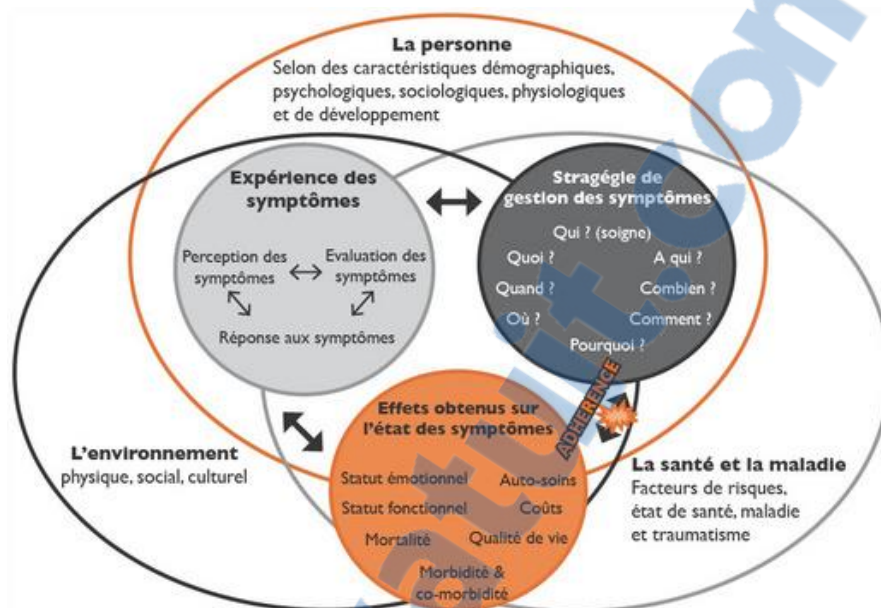


Figure 1: Théorie de Gestion des Symptômes

(Eicher et al., 2013, p. 17)

Méthode

Dans ce travail, nous présentons d'abord le devis de recherche utilisé suivi des mots-clés que nous employons pour nos recherches. Nous poursuivons avec les critères d'inclusion et d'exclusion. Puis, nous développons les stratégies et les analyses de recherche.

Argumentation du choix du devis

Dans ce travail, le devis choisi est une adaptation de la revue systématique de littérature, nommée « revue de littérature étoffée ». Selon Houser :

Cette approche permet de collecter et de réaliser systématiquement les recherches disponibles sur un sujet. Ces recensions contribuent à mettre en évidence la pratique fondée sur les données probantes, puisqu'elles résument les nombreuses études et les différents résultats d'une manière objective (2008, cité dans Fortin, 2010, p.263).

Mots-clés

Mots-clés en français	MeSH selon Inserm	MeSH selon Pubmed
Cancer du poumon	Lung cancer	Lung neoplasms
Cancer du poumon non à petites cellules	Lung neoplasm Non-small cell lung cancer	NSCLC
Effets secondaires	Side effects Adverse reactions	Adverse effects Adverse reactions Side effect
Effets indésirables	Side effect Undesirable effects Injurious effects	Adverse effects Adverse reactions Side effect
Pulmonaire	pulmonary	pulmonary
Thérapies ciblées	-	Molecular targeted therapy
Antiangiogenèse		Angiogenesis inhibitors
Bevacizumab Erlotinib	Bevacizumab Erlotinib	Bevacizumab Erlotinib

Gefitinib	Gefitinib	Gefitinib
-----------	-----------	-----------

Stratégies de recherche dans Pubmed

Avec les mots clés cités précédemment, nous effectuons principalement nos recherches sur Pubmed mais également sur Google Scholar et sur Inserm.

Au total nous trouvons 529 articles. Suite à nos critères d'inclusion et d'exclusion, nous gardons 9 articles.

Combinaisons

Lung Neoplasms AND molecular targeted therapy AND adverse effects: 2 résultats

Bevacizumab AND adverse side effects AND lung neoplasm: 4 résultats

Angiogenesis inhibitors AND lung neoplasms AND adverse effects: 110 résultats

Erlotinib AND side effects AND lung neoplasms: 150 résultats

Gefitinib AND side effects AND lung neoplasms: 91 résultats

Gefitinib AND adverse effects : 172 résultats

Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion : Les buts de l'article sont en lien avec notre problématique. Les articles parlent des thérapies ciblées chez des patients souffrant d'un cancer du poumon. Les articles ont été publiés entre 2005 et 2015. Les articles sont en langue française ou anglaise. Nous n'excluons pas les articles dans lesquels la chimiothérapie est combinée avec la thérapie ciblée. Nous recherchons essentiellement des études contrôlées randomisées.

Critères d'exclusion : population en dessous de 18 ans. But de l'article est trop axé sur la pharmacologie. Article rédigé par 1 seul auteur n'étant pas un PhD ou un Msc.

Procédure de sélection des articles

Nous nous basons sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Nous lisons d'abord le titre de l'article, puis le résumé. Si celui-ci nous convient, nous lisons les résultats puis la méthode. Si ces parties sont pertinentes, nous analysons l'article.

Démarche d'analyse critique

Pour vérifier la rigueur méthodologique de chaque recherche, nous utilisons une grille réadaptée de la grille de Loiselle & Profetto-McGrath (2007). Cette grille est valable pour une approche quantitative.

Nous faisons un résumé de chaque article à l'aide de cette grille de lecture qui met en évidence les éléments clés de la recherche permettant au lecteur une consultation rapide et globale pour savoir si l'article est pertinent.

Ensuite, nous analysons l'article à l'aide de la grille d'analyse critique. Cette grille, plus détaillée, contient les références complètes de l'article, l'introduction, la méthode, les résultats et la discussion.

Résultats

Neuf articles sont analysés pour répondre à notre question de recherche (une méta-analyse, une revue systématique et 7 études randomisées). Un Flow-Chart (Fig.2) est présenté selon les critères d'inclusion et d'exclusion. Les résultats servant à répondre à notre problématique sont classés dans un tableau (Tableau 1). Celui-ci fait ressortir les effets secondaires trouvés dans chaque article selon le traitement de thérapie ciblée utilisée. Les principaux effets secondaires (troubles cutanés, diarrhées, troubles cardiovasculaires, maladie pulmonaire interstitielle (ILD), nausées/vomissements et troubles ophtalmologiques) sont commentés sous forme de sous-chapitres.

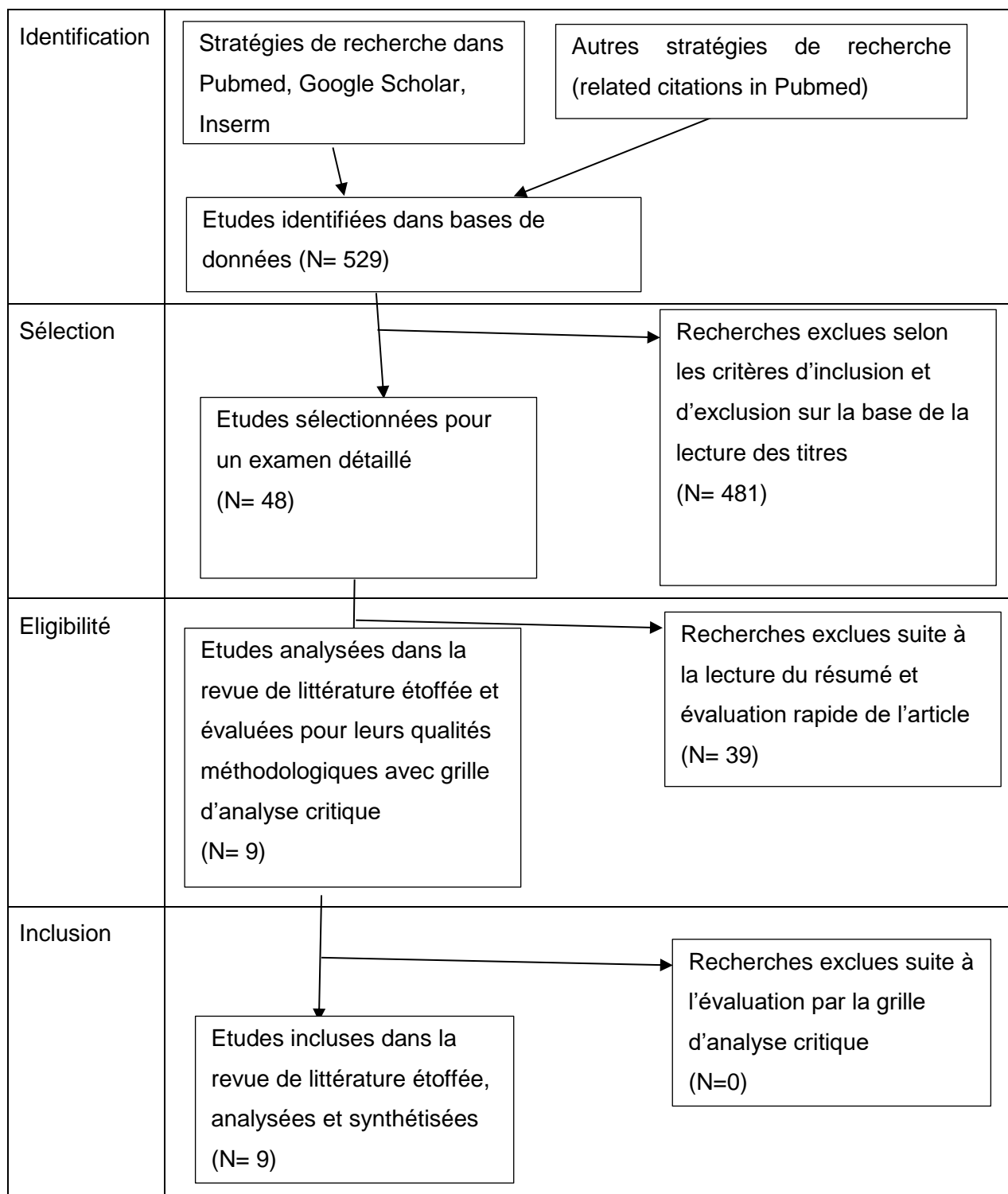


Figure 2: Flow-Chart

Tableau 1
Synthèse des résultats

Articles	Méthode	Traitements (dosage)	Effets secondaires
Hurwitz, H.I et al. (2013). Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. <i>The Oncologist.</i>	Design : revue systématique nombre d'études : 7 études pivot de phase III n= 6486 Population : patients atteints soit d'un cancer colorectal métastatique ; cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer rénal ou cancer pancréatique métastatique	Bevacizumab (7,5 à 15 mg/kg chaque 3 semaines)	Trouble cardiovasculaire Hypertension Dans l'étude AVAIL (une étude parmi les 7 traite du NSCLC) : Avec 7,5mg/kg : 19% (grade 1-2) 7% (grade 3-4) Avec 15 mg/kg : 25% (grade 1-2) 9% (grade 3-4)
Grossi, F. et al. (2012). The administration of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after the failure of erlotinib. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>	Devis : étude de phase II n= 15 Population : patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules après échec par erlotinib	Gefitinib (250mg/jour) Erlotinib (150mg/jour)	Troubles cutanés <u>Gefitinib :</u> <ul style="list-style-type: none"> • rash acnéiformes : tous grades confondus (20%) • rash/desquamation : tous grades confondus (20%) • prurit : tous grades confondus (13%) • sécheresse cutanée : tous grades confondus (27%) • Paronychie : tous grades confondus (7%) <u>Erlotinib :</u>

			<ul style="list-style-type: none"> rashs acnéiformes : tous grades confondus (93%). rashs acnéiformes : grade 3-4 (27%) rash/desquamation : tous grades confondus (100%) rash/desquamation : grade 3-4 (20%) Prurit : tous grades confondus (41%) Prurit : grade 3-4 (7%) Sécheresse cutanée : tous grades confondus (54%) Sécheresse cutanée : grade 3-4 (7%) Paronychie : tous grades confondus (27%) Paronychie : tous grades confondus (7%). <p>Diarrhées</p> <p><u>Gefitinib</u> : (7%) tous grades confondus</p> <p><u>Erlotinib</u> : (53%) tous grades confondus</p>
Krainhöfer, J. et al. (2014). Second- and further-line therapy with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer in daily clinical practice. <i>BioMed Research International</i>	Devis : rétrospectif et observationnel n= 84 Population : Les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules histologiquement ou cytologiquement	Erlotinib en 2 ^{ème} , 3 ^{ème} et plus de 3 ^{ème} ligne (150mg/jour)	<p>Troubles cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée toutes lignes confondues (69%) (50%) grade 1-2, 2^{ème} ligne (18.8%) grade 3-4, 2^{ème} ligne (53.3%) grade 1-2, 3^{ème} ligne (16.7%) grade 3-4, 3^{ème} ligne (53.8%) grade 1-2, 4^{ème}

	<p>prouvé traités par erlotinib dans la seconde ligne ou plus</p>		<p>ligne et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • (15.4%) grade 3-4, 4^{ème} ligne et plus <p>Diarrhées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée tous grades confondus (41,3%) • (34.4%) grade 1-2, 2^{ème} ligne • (9.4%) grade 3-4, 2^{ème} ligne • (26.7%) grade 1-2, 3^{ème} ligne • (10.0%) grade 3-4, 3^{ème} ligne • (30.8%) grade 1-2, 4^{ème} ligne et plus • (15.4%) grade 3-4, 4^{ème} ligne et plus <p>Nausées/vomissements</p> <ul style="list-style-type: none"> • (6.3%) grade 1-2, 2^{ème} ligne • (3.1%) grade 3-4, 2^{ème} ligne • (13.3%) grade 1-2, 3^{ème} ligne • (3.3%) grade 3-4, 3^{ème} ligne • (23.1%) grade 1-2, 4^{ème} ligne et plus • (15.4%) grade 3-4, 4^{ème} ligne et plus <p>Douleurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • (3.1%) grade 1-2, 2^{ème} ligne • (6.3%) grade 3-4, 2^{ème} ligne • (10.0%) grade 1-2, 3^{ème} ligne • (3.3%) grade 3-4, 3^{ème} ligne
--	---	--	---

			<p>ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> • (0.0%) grade 1-2, 4^{ème} ligne et plus • (16.7%) grade 3-4, 4^{ème} ligne et plus <p>Neurotoxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • (12.5%) grade 1-2, 2^{ème} ligne • (0.0%) grade 3-4, 2^{ème} ligne • (6.7%) grade 1-2, 3^{ème} ligne • (0.0%) grade 3-4, 3^{ème} ligne • (7.7%) grade 1-2, 4^{ème} ligne et plus • (7.7%) grade 3-4, 4^{ème} ligne et plus
<p>Ki Choi, M. et al. (2015). A phase II trial of gefitinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer not harboring activating EGFR mutations: implications of sensitive EGFR mutation test. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>,</p>	<p>Devis : étude de phase II</p> <p>n= 85</p> <p>Population : patients souffrants d'un cancer du poumon non à petites cellules ayant le type sauvage de l'EGFR après échec d'une précédente chimiothérapie</p>	<p>Gefitinib (250 mg/jour)</p>	<p>Troubles cutanés</p> <p>Les rashes cutanés sont l'effet secondaire le plus fréquent.</p> <ul style="list-style-type: none"> • rash/acné : tous grades confondus (41,2%) • Sécheresse cutanée : tous grades confondus (7.1%) • Prurit : tous grades confondus (4.7%) • Mucite (4.7 %) <p>Maladie pulmonaire interstitielle (ILD)</p> <p>1 patient sur 85 (1.17%)</p> <p>Diarrhées (7.1%)</p> <p>Nausées/vomissements (4.7%)</p> <p>Douleur (41,2%)</p> <p>Anorexie (16,5%)</p>

<p>Takeda, M. et al. (2015). Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i></p>	<p>Devis : méta-analyse</p> <p>n= 1468</p> <p>Population : patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) possédant une mutation de l'EGFR</p>	<p>Erlotinib (150mg/jour)</p> <p>Gefitinib (250mg/jour)</p> <p>Afatinib (50 mg/jour)</p>	<p>Troubles cutanés</p> <p><u>Afatinib</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> rash de grade ≥ 3 (15%) <p><u>Erlotinib</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> rash de grade ≥ 3 (8,8%) <p><u>Gefitinib</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> rash de grade ≥ 3 (3.5%) <p>Diarrhées</p> <p><u>Afatinib</u> : grade ≥ 3 (9.6%)</p> <p><u>Erlotinib</u> : grade ≥ 3 (2,7%)</p> <p><u>Gefitinib</u> : grade ≥ 3 (1,1%)</p> <p>Hépatotoxicité</p> <p><u>Gefitinib</u> : est associé à une fréquence significativement plus élevée d'hépatotoxicité de grade ≥ 3 (18%)</p> <p><u>Erlotinib</u> : (5,4%)</p> <p><u>Afatinib</u> : (1.7%)</p> <p>La fréquence d'hépatotoxicité du grade ≥ 3 est significativement plus grande chez les patients traités par gefitinib que chez ceux traités par erlotinib (P <0.0001)</p> <p>Maladie pulmonaire interstitielle grade ≥ 3</p> <p><u>Gefitinib</u> : 2,2%</p> <p><u>Erlotinib</u> : 0,6%</p> <p><u>Afatinib</u> : 0,6%</p> <p>Un modèle similaire est observé pour la fréquence des ILD de grade ≥ 2.</p>
---	--	--	---

<p>Crinò, L. et al. (2010). Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390) : a phase 4 study. <i>Lancet Oncology</i></p>	<p>Devis : étude de phase IV</p> <p>n= 2212</p> <p>Population : patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, localement avancé non traité, métastatique ou récurrent</p>	<p>Bevacizumab (7,5 et 15 mg/kg chaque 3 semaines)</p>	<p>Troubles cardiovasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolie (2% grade 1 ; 4% grade 2 ; 5% grade 3 ; 2% grade 4) • Hypertension (16% grade 1 ; 14% grade 2 ; 5% grade 3) • Epistaxis (24% grade 1 ; 3% grade 2 ; 1% grade 3) • Hémorragies pulmonaires (7% grade 1 ; 1% grade 2 ; <1% grade 3) <p>Protéinurie</p> <p>(21%) de grade 1 (10%) de grade 2 (3%) de grade 3</p>
<p>Tullo, A.B et al. (2005). Ocular findings in patients with solid tumors treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib («Iressa“, ZD 1839) in Phase I and II clinical trials. <i>Eye</i>.</p>	<p>Devis : 3 études de phase I et 2 études de phase II</p> <p>n= 221 pour 3 études de phase I n= 425 pour 2 études de phase II</p> <p>Population de phase I : patients avec cancer solide</p> <p>Population phase II : patients avec NSCLC</p>	<p>Gefitinib (pour les phases I : (entre<225mg/jour et >525 mg/jour)</p> <p>Pour les phases II (entre 250-500mg/jour)</p>	<p>Troubles ophtalmologiques</p> <p>(5%) :</p> <p><u>NSCLC :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • conjonctivite (8.2%) • yeux secs (4.0%) • blépharite (3.5%) • perturbation visuelle (3.1%) incluant une vision trouble, une hémianopie bilatérale et une photophobie. <p><u>Avec tumeur solide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • conjonctivite (14.5%) • yeux secs (8.1%) • perturbation visuelle (7.2%) • atteintes dues à la

			croissance désorganisée des cils
Mohamed M.K et al. (2005). Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i>	Devis : étude quantitative prédictive n=199 Population : patients avec un NSCLC avancé	Gefitinib (250mg/jour)	Troubles cutanés <ul style="list-style-type: none"> le rash cutané grade 1-2 (34.6%) Diarrhées <ul style="list-style-type: none"> grade 1-2 (21.7%) Nausées/vomissements <ul style="list-style-type: none"> (9.5%) sévérité moyenne
Minemura H. et al. (2015). A phase II trial of erlotinib monotherapy for pretreated elderly patients with advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer. <i>Minemura et al. BMC Res Notes.</i>	Design : étude de phase II n=16 Population : patients avec une mutation de type sauvage de l'EGFR dans un NSCLC au stade IIIB/ IV	Erlotinib (150 mg/jour)	Troubles cutanés : <ul style="list-style-type: none"> éruptions acnéiformes (grade 1-2) (31.3%) rash cutané (grade 1-2) (25%) stomatite (grade 1-2) (18.8%) sécheresse cutanée (grade 1-2) (6.3%) Diarrhées <ul style="list-style-type: none"> (12.5%) tous grades confondus Maladie pulmonaire interstitielle (ILD) <ul style="list-style-type: none"> (6.3%) Anorexie (12.5%) Anémie (6.3%)

Les résultats présentés ci-dessous font référence au Tableau 1.

Troubles cutanés

Parmi les 9 articles, 6 répertorient des troubles cutanés majoritairement de type éruptions cutanées, rashes cutanés et éruptions acnéiformes. Le gefitinib et l'erlotinib montrent des effets secondaires relativement similaires bien que l'erlotinib soit plus toxique. De ce fait, nous observons dans nos articles que l'erlotinib est administré à 150mg/jour, contrairement au gefitinib qui est administré à un dosage plus élevé (250mg/jour). Cela rejoint les dosages mentionnés dans le Compendium Suisse (Compendium Suisse, 2016). Nous supposons que l'erlotinib ne peut être produit à un plus haut dosage, au vu de sa toxicité élevée.

Les troubles cutanés de grade ≥ 3 sont plus fréquents avec afatinib qu'erlotinib ($p = 0.003$) (Takeda et al., 2015). Le rash de grade ≥ 3 est plus fréquent pour l'erlotinib que pour le gefitinib ($p = 0.0008$). (Takeda et al., 2015)

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, les troubles cutanés sont ceux qui ont menés le plus fréquemment à l'arrêt du traitement dans l'article de Takeda et al. (2015).

Diarrhées

Parmi les 9 articles, 6 répertorient comme effet secondaire des diarrhées. Le gefitinib et l'erlotinib montrent des effets secondaires similaires concernant la diarrhée, bien que l'erlotinib semble être associé à une toxicité plus élevée et à une moins bonne tolérance que le gefitinib. Une méta-analyse (Takeda et al., 2015) montre que la diarrhée de grade ≥ 3 survient significativement plus souvent chez les patients traités avec afatinib que chez ceux traités par erlotinib ($p < 0.0001$).

Troubles cardiovasculaires

Parmi les 9 articles, 2 répertorient des troubles cardiovasculaires avec l'utilisation du bevacizumab. Ces effets sont majoritairement une hypertension, une thromboembolie et des épistaxis. L'hypertension est un effet secondaire fréquent avec le bevacizumab (entre 27% et 36%) dans les 2 articles analysés (tous grades et toutes doses confondus). La dose la plus faible de bevacizumab est associée à une légère augmentation de la pression sanguine dans 37.4% du groupe recevant une faible dose contre 30% dans le groupe recevant une haute dose (étude AVAIL dans Hurwitz et al., 2013). Dans une étude de phase IV (Crinò et al., 2010), 38% des patients rapportent des effets indésirables graves. Toujours dans cette même étude, le bevacizumab est temporairement interrompu après 28 (2%) des 1347 événements hémorragiques et 72 (7%) des 1025 événements d'hypertension. Il est définitivement arrêté après 110 (8%) événements hémorragiques et 40 (4%) événements d'hypertension. 3% des patients décèdent à cause de ces événements indésirables, avec thromboembolie (1%) et saignement (17, 1%) comme causes les plus fréquentes. L'article de Crinò et al. (2010) mentionne une thromboembolie de 13% et des épistaxis de 28%, tous grades confondus.

Maladie pulmonaire

Parmi les 9 articles, 3 répertorient une maladie pulmonaire interstitielle (ILD) avec l'utilisation du gefitinib, de l'erlotinib ou de l'afatinib. L'étude de Crinò et al. (2010) mentionne une embolie pulmonaire (1%) avec l'utilisation du bevacizumab. La fréquence de la maladie pulmonaire interstitielle (ILD) du grade ≥ 3 est faible (0,6 à 2,2 %) mais potentiellement fatale. Douze patients sur 1468 sont morts dû au traitement ; parmi ces 12 décès, 7 sont causés par une ILD (Takeda et al., 2015).

Nausées/vomissements

Parmi les 9 articles, 3 répertorient des nausées/vomissements. L'erlotinib et le gefitinib causent des nausées/vomissements. Dans les études de Ki Choi et al. (2015) et de Mohamed et al. (2005), le gefitinib cause des nausées/vomissements entre 4.7% et 9.5%. Dans l'article de Krainhöfer et al. (2014), l'erlotinib, quant à lui, cause des nausées/vomissements de tous grades confondus entre 9.4% et 38.5%. Nous observons que plus la ligne de traitement avec l'erlotinib est élevée, plus les nausées/vomissement le sont aussi.

Douleur

Parmi les 9 articles, 2 répertorient de la douleur, mentionnée comme fréquente (41,2%) avec le gefitinib (Ki Choi et al., 2015). La douleur oscille entre 9.4% et 16.7% tous grades confondus (Krainhöfer et al., 2014). Toujours dans ce même article, la douleur de grade 4 conduit à l'interruption du traitement chez 2.38 % des patients (2 patients sur 84).

Troubles ophtalmologiques

Parmi les 9 articles, un concerne exclusivement les troubles ophtalmologiques causés par le gefitinib. La fréquence de ces troubles s'élève à 5%. Dans le NSCLC, la conjonctivite (8,2%), les yeux secs (4%), la blépharite (3.5%) et les perturbations visuelles (3.1%) figurent parmi les effets secondaires fréquemment rencontrés par les patients. Si le patient a déjà un problème oculaire, celui-ci peut s'aggraver avec l'administration du gefitinib. Ce fut le cas pour un patient de 70 ans. (Tullo et al., 2005).

Discussion

De grands progrès ont été faits durant les dernières années de recherche dans la lutte contre le cancer. L'arrivée sur le marché des thérapies ciblées a amélioré le taux de survie des patients et leur a apporté une meilleure qualité de vie par la diminution de la gravité des effets secondaires. (Balagula, Lacouture, Cotliar, 2010). Etant donné que les thérapies ciblées sont assez récentes, des recherches sont toujours en cours de développement. Il s'agit également d'un terrain nouveau pour les professionnels en oncologie. Les thérapies ciblées ont une toxicité moindre comparées aux chimiothérapies (Widakowich, De Castro, De Azambuja, Dinh, Awada, 2007), mais engendrent tout de même des effets secondaires. Il est important de développer des interventions pour gérer ces nouveaux effets secondaires, en plus de ceux déjà engendrés par la chimiothérapie (fatigue, nausées/vomissements, modification de la formule sanguine, diarrhées/constipation) (Ligue contre le Cancer, 2015).

Dans ce chapitre, nous discutons des principaux résultats (les troubles cutanés, les diarrhées et les troubles cardiovasculaires) de notre recherche en faisant des liens entre la littérature et le cadre théorique.

Troubles cutanés

Les articles de Grossi et al. (2012), de Krainhöfer, Walther, Steinert et Reissig (2014), de Ki Choi et al. (2015), de Takeda, Okamoto et Nakagawa (2015), Minemura et al. (2015), de Mohamed, Ramalingam, Lin, Gooding et Belani (2005) mentionnent des troubles cutanés.

Les troubles cutanés de tous grades confondus sont un effet secondaire très fréquent avec les traitements de gefitinib (entre 3.5% et 41.2%), d'erlotinib (entre 8.8% et 69%) et d'afatinib (15%) selon les articles analysés.

Dans l'article de Grossi et al. (2012) (n=15), avec l'erlotinib, les rashes/desquamations s'élèvent à 80% (grade 1-2), suivis des rashes/acnéiformes à 66% (grade 1-2) et d'une sécheresse cutanée à 47% (grade 1-2). Dans l'article de Minemura et al. (2015), pour un échantillon de n=16 et pour la même dose d'erlotinib administrée (150mg/jour), ils obtiennent un rash cutané de 25% (grade 1-2), des éruptions acnéiformes de 31,3% (grade 1-2) et une sécheresse cutanée de 6.3% (grade 1-2). Le gefitinib ne donne pas d'effet secondaire de grade 3-4 contrairement à l'erlotinib. Malgré la taille d'échantillon et la dose d'erlotinib administrée semblables, on constate des différences de résultats au niveau de la sécheresse cutanée. Nous faisons l'hypothèse que cette différence est due aux petits échantillons utilisés. De ce fait, les résultats peuvent diverger et ne peuvent être généralisés. Quant aux rashes, les terminologies utilisées ne sont pas les mêmes, ainsi nous ne savons pas si nous pouvons regrouper les termes « rashes cutanés » et « éruptions acnéiformes ».

Dans l'article de Grossi et al. (2012), le rash/acnéiforme de grade ≥ 3 s'élève à 27% et le rash/desquamation de grade ≥ 3 à 20%. Une méta-analyse (Takeda et al. 2015) relève un rash de grade ≥ 3 de 8,8%. Cette grande différence de résultat peut être due à la taille de l'échantillon, qui est pratiquement 100 fois plus grande dans l'étude de Takeda et al. (2015). Etant donné que l'échantillon est plus grand et que l'étude a le plus haut niveau de preuve, nous estimons que ces résultats font preuve d'une plus grande fiabilité.

L'article de Ki Choi et al. (2015) qui comporte 85 patients avec une dose de 250 mg/jour de gefitinib relève un rash/acnéiforme de 41,2%, tous grades confondus. L'étude de Mohamed et al. (2005) composée de 199 patients traités avec 250 mg/jour de gefitinib mentionne un rash cutané de 34.6% de grade 1-2. Nous estimons que ces résultats sont relativement semblables. Certes, les rashes

acnéiformes sont plus élevés dans l'article de Ki Choi et al. (2015) mais les auteurs prennent tous les grades en considération comparés à l'article de Mohamed et al. (2005) qui ne prend que le grade 1-2. Nous supposons que l'étude de Mohamed al. (2005) ne prend pas le grade 3-4 car les résultats ne sont pas significatifs et/ou la prévalence obtenue est faible.

Généralement, dans les articles analysés, différentes terminologies sont utilisées pour définir les troubles cutanés : éruption acnéiforme, rash cutané, rash acnéiforme, rash, rash/desquamation. Ainsi, cela peut fausser notre interprétation des résultats.

Nous constatons que dans la plupart des études analysées, il semblerait qu'il y ait un lien entre la survie et la survenue des effets secondaires, principalement avec les troubles cutanés.

Dans l'étude de Mohamed et al. (2005), il existe une différence significative de la survie entre les patients qui développent un rash cutané de tous grades confondus comparé aux patients qui ne développent pas de rash ($p < 0.0001$). Deux autres études, celles de Ki Choi et al. (2015) et de Krainhöfer et al. (2014) rejoignent l'avis de l'étude de Mohamed et al. (2005). En effet, l'étude de Ki Choi et al. (2015) mentionne que les patients ayant une éruption cutanée ont une survie sans progression de la maladie augmentée avec le gefitinib comparé aux patients n'ayant pas de trouble cutané. ($p = 0.004$). L'article de Mohamed et al. (2005) fait référence à une étude de phase II, composée de 57 patients recevant de l'erlotinib. Cette étude mentionne que la médiane de survie était de 46.5 jours pour les patients sans rash comparé à 257 jours chez les patients développant un rash de degré 1 ($p < 0.0001$) et de 597 jours pour les patients développant un rash de degré 2-3 ($p < 0.0001$). Nous faisons ainsi l'hypothèse que plus le rash est à un degré élevé, plus la médiane de survie augmente.

Dans l'étude de Krainhöfer et al. (2014), les patients recevant l'erlotinib en 3^{ème} ligne ont le taux le plus bas de graves effets secondaires, mais ce phénomène n'a pas encore été décrit dans de grandes études. Ce résultat peut être dû au petit échantillon utilisé dans cet article (n=84).

Diarrhées

Les articles de Grossi et al. (2012), de Krainhöfer et al. (2014), de Takeda et al. (2015), de Minemura et al. (2015) et de Mohamed et al. (2005) mentionnent des diarrhées.

Les diarrhées sont un effet secondaire courant avec le gefitinib (entre 1.1% et 21.7%), l'erlotinib (entre 2.7% et 50%) et l'afatinib (9.7%).

Nous observons dans l'article de Krainhöfer et al. (2014) que les diarrhées sont élevées (41.3%). Cependant, la plupart sont de grade 1-2, ce qui indique que ce sont des diarrhées de sévérité légère. Ainsi, la fréquence est certes élevée mais les diarrhées sont gérables en diminuant les doses ou en interrompant le traitement.

Concernant les diarrhées de grade ≥ 3 survenues avec erlotinib, elles ont une fréquence plus élevée dans l'étude rétrospective et observationnelle de Krainhöfer et al. (2014) (entre 9.4% et 15%) comparé à la méta-analyse de Takeda et al. (2015), (2.7%). Une raison pouvant expliquer que les valeurs sont plus élevées dans l'étude de Krainhöfer et al. (2014) est que l'erlotinib est utilisé en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} ligne et plus, tandis que l'article de Takeda et al. (2015) ne mentionne pas en quelle ligne l'erlotinib est utilisé. En effet, nous constatons dans l'étude de Krainhöfer et al. (2014) que plus la ligne de traitement est élevée, plus les diarrhées le sont aussi.

Précédemment, nous avons mentionné que le rash cutané était un facteur prédictif dans le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie (TTP) (p=0.03).

(Mohamed et al., 2005). Toujours dans ce même article, les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas de différence significative entre le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie et la survenue de la diarrhée ($p=0.60$).

L'article de Minemura et al. (2015) note que les diarrhées de tous grades confondus s'élèvent à 12.5%. Cet article inclut des patients âgés prétraités. Ainsi, nous supposons qu'ils reçoivent l'erlotinib en seconde ligne voire plus. L'article de Krainhöfer et al. (2014) relève quant à lui un taux plus élevé de diarrhées pour la seconde ligne avec l'erlotinib (34.4%). Cette différence peut être due au petit échantillon sélectionné dans l'étude de Minemura et al. (2015), ($n= 16$) tandis que dans l'étude de Krainhöfer et al. (2014), l'échantillon s'élève à 84 patients.

Troubles cardiovasculaires

Les articles de Crinò al. (2010) et d'Hurwitz et al. (2013) mentionnent des troubles cardiovasculaires.

L'hypertension est un effet secondaire fréquent chez les patients atteints d'un NSCLC avec le bevacizumab (entre 27% et 36%) dans les 2 articles analysés (tous grades et toutes doses confondus). Dans ces 2 articles, les doses administrées se situent entre 7,5mg/kg et de 15mg/kg mais nous ne savons pas combien de patients ont reçu chacune des doses.

L'étude de Crinò et al. (2010) mentionne qu'un patient avec un NSCLC ayant déjà une hypertension à la base, peut voir son hypertension s'accroître dû au traitement par bevacizumab. Ainsi, le choix du traitement administré est important.

L'étude de Hurwitz et al. (2013) est composée de 7 études ($n= 6486$) dont l'AVAIL ($n=1043$) qui traite du NSCLC et dont l'étude AVF2107 qui parle du cancer colorectal métastatique. L'article d'Hurwitz et al. (2013) mettent en avant qu'un lien éventuel pourrait exister entre l'augmentation de la pression artérielle et une

augmentation de la survie chez les patients. Concernant les patients atteints d'un NSCLC, l'étude AVAIL ne prédit pas un bénéfice clinique significatif lié à l'augmentation de la pression artérielle. Seule l'étude AVF2107 montre une interaction entre l'hypertension et la survie des patients ($p=0.008$). Cependant, étant donné qu'une seule étude parmi 7 démontre cela, il n'est pas suffisant pour dire que l'augmentation de la pression sanguine liée à un traitement prédit un bénéfice clinique dans la survie.

Dans l'étude AVAIL, nous constatons que plus une dose élevée de bevacizumab est administrée, plus il y a de patients souffrant d'hypertension (tous grades confondus). Par contre, ce n'est pas parce que la dose administrée de bevacizumab est plus haute que la pression sanguine (mmHg) augmentera davantage. L'étude d'Hurwitz et al. (2013) mentionne un effet dose-dépendant uniquement pour une pression systolique augmentée de 20 mmHg et de 10 mmHg pour la diastolique dans l'étude AVAIL.

Dans l'étude de l'AVAIL, si nous additionnons tous les pourcentages de tous les grades d'hypertension nous arrivons à 60% des patients ayant une hypertension avec des doses se situant entre 7.5 et 15 mg/kg. Par contre dans l'étude de Crinò et al. (2010), tous grades confondus et pour la même dose administrée, nous arrivons à 35% des patients ayant une hypertension.

Pour les grades 1-2 dans l'étude AVAIL, nous arrivons à 44% des patients ayant une hypertension. Par contre, dans l'étude de Crinò et al. (2010), pour les mêmes doses et grades, nous arrivons à 30% des patients ayant une hypertension. Concernant les grades 3-4 dans l'étude AVAIL, les pourcentages s'élèvent à 16% des patients traités avec des doses situées entre 7.5 et 15 mg/kg. Cependant, dans l'étude de Crinò et al. (2010), pour ces mêmes doses et grades, l'hypertension s'élève à 5%. Ces différences peuvent être dues à la taille de l'échantillon dans

l'étude AVAIL (n=1043) comparé à l'étude de Crinò et al. (2010) (n= 2212). Ainsi, nous faisons l'hypothèse que l'étude de Crinò et al. (2010) est plus représentative au niveau des résultats car l'échantillon est deux fois plus grand. Notre critique peut ne pas s'avérer justifiée car nous commentons l'étude AVAIL alors que nous ne l'avons pas analysé en profondeur. De plus, celle-ci ne ressort pas prioritairement dans l'étude d'Hurwitz et al. (2013) qui contient 5 cancers différents. Nous avons par conséquent, peu d'informations précises sur l'étude de l'AVAIL. Le bevacizumab n'est pas seulement utilisé dans le NSCLC mais également dans le cancer colorectal métastatique, le cancer du sein métastatique, le cancer rénal métastatique et le cancer pancréatique métastatique. De façon générale, selon l'article d'Hurwitz et al. (2013), 55% des patients ont eu une hypertension (tous cancers confondus).

Lien avec le cadre théorique

Concernant les résultats de ce travail, les effets secondaires les plus courants avec le NSCLC sont : les troubles cutanées, la diarrhée, les troubles cardiovasculaires, la maladie pulmonaire interstitielle (ILD), les nausées/vomissements et les troubles ophtalmologiques.

Chaque patient rencontrant un ou plusieurs effets secondaires réagit différemment. Autrement dit, pour un même symptôme, chaque patient est touché par ce symptôme de façon différente tant d'un point de vue physiologique que psychologique. A un même degré de sévérité, le symptôme peut être handicapant pour l'un et non pour l'autre. Chaque symptôme est vécu de façon subjective.

Pour les infirmiers, il est important de comprendre comment le patient fait l'expérience du symptôme, quel est l'impact de ce symptôme et comment il le gère. Un symptôme bien géré par le patient augmente sa qualité de vie. Il est important

que les infirmiers connaissent comment le patient fait l'expérience du symptôme : quelle en est sa perception, comment l'évalue-t-il, comment il réagit au symptôme (physique et psychologique) et quelles actions il met en place. Tous ces éléments se déroulent de manière simultanée.

L'adhérence a « une influence sur les relations entre les stratégies de gestion du symptôme et les résultats obtenus sur l'état du symptôme » (Dodd et al., 2001 dans Eicher et al., 2013, p.18). Les facteurs liés « à la personne, la santé/maladie et l'environnement peuvent aussi influencer l'adhérence » (Humphreys et al., 2008, dans Eicher et al., 2013, p.18).

L'article de Crino et al. (2010) dit que, malgré les effets indésirables engendrés avec le bevacizumab, tous les patients peuvent profiter de la thérapie sans un risque accru de graves événements si une gestion appropriée est mise en place. Nous pouvons mettre ceci en référence avec notre cadre théorique. Autrement dit, si le patient met des stratégies personnalisées et efficaces en place, le symptôme peut être vécu comme moins handicapant.

Limites et forces

Notre revue de littérature étoffée est un travail académique, non-exhaustif et réalisée en un temps limité. Nous éliminons beaucoup d'études selon nos critères d'inclusion et d'exclusion et nous nous limitons entre 6 et 10 articles à analyser. Nous n'avons pas d'étude longitudinale. Ces études seraient intéressantes à inclure dans un travail car elles permettraient de monitorer les effets secondaires sur le long terme.

Les articles que nous analysons n'ont pas tous comme premier but la description des effets secondaires. Si les articles avaient comme premier but la description des

effets secondaires, les outils utilisés dans la détection des effets secondaires seraient plus précis.

Parmi les 9 articles que nous retenons, nous avons 3 études de phase II. Ceci exige un petit échantillon (n= entre 15 et 85) et ne nous permet pas de généraliser les résultats. Par contre, nous avons une méta-analyse (n=1468) qui s'étend de juin 2004 à juillet 2014, une revue systématique de 7 études de phase III (n=6486) et une étude de phase IV (n=2212).

Malgré le fait qu'il s'agisse d'un travail académique, c'est un des premiers travaux à recenser les effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du poumon.

Recommandations pour la recherche, la clinique et la formation

Réaliser un travail qui a pour but principal de ressortir les principaux effets secondaires des thérapies ciblées avec des patients atteints d'un NSCLC est utile pour les oncologues et les infirmiers. En effet, les oncologues pourront anticiper certains symptômes afin de les gérer de manière pharmacologique par la suite. L'infirmier contribue également à la gestion du symptôme : non seulement par son expertise clinique mais aussi en comprenant comment le patient perçoit le symptôme et quel sens il y attribue. Ceci afin que le patient puisse faire une autre expérience du symptôme et ainsi améliorer sa qualité de vie.

La recherche

A l'heure actuelle, les traitements de thérapies ciblées sont récents et toujours sous essais randomisés. La problématique de notre travail étant nouvelle, il ainsi faut continuer des recherches sur la description des symptômes. Etant donné que les thérapies ciblées sont utilisées sur le marché, le challenge est de commencer

des recherches interventionnelles au niveau pharmacologique pour gérer les effets secondaires tout en continuant les recherches sur les nouvelles thérapies ciblées.

Notre travail met en avant les effets secondaires principaux avec les thérapies ciblées, ainsi d'autres travaux pourront être entrepris afin de trouver des interventions pour gérer les effets que nous mentionnons.

Les thérapies ciblées s'administrent de plus en plus par voie orale, ceci amène le patient à gérer seul son traitement et les effets secondaires qui en découlent. Ainsi, une bonne adhérence est nécessaire. Pour ce faire, il est intéressant de connaître les facteurs favorisant et les obstacles afin d'augmenter l'autogestion des patients. Au vu du manque d'études qualitatives à ce sujet, il faudrait commencer à faire des études pilotes qualitatives pour les personnes atteintes d'un NSCLC. Dans l'idéal, des études longitudinales devraient être réalisées et seraient plus représentatives.

De plus, les patients atteints d'un NSCLC souffrent davantage au niveau psychologique, émotionnel et physique par rapport aux patients ayant un autre cancer (Maguire et al., 2012). Ils ressentent la maladie comme auto-infligée. Étant donné que la maladie est fortement associée au tabagisme, les patients disent se sentir stigmatisés et ressentent également de la culpabilité et de la honte. Peu importe s'ils étaient/sont fumeurs ou non. (LoConte, N.K., et al., 2008 ; Chapple, A., S. Ziebland, and A. McPherson, 2004). La stigmatisation des patients atteints d'un cancer du poumon est associée à des niveaux plus élevés de détresse psychologique, d'une moins bonne qualité de vie et d'un impact négatif sur l'observance du traitement (Chambers, S.K., et al., 2012). Cette stigmatisation freine ces patients à demander de l'aide auprès des professionnels. Ainsi, il est d'autant plus intéressant de poursuivre des recherches qualitatives afin de constater les facteurs favorisant l'expression des symptômes.

La clinique

Notre revue de littérature étoffée apporte des connaissances sur les effets secondaires des thérapies ciblées. Ceci apporte des informations objectives nécessaires aux infirmiers en oncologie pour une meilleure prise en charge clinique. Une bonne connaissance des effets secondaires permet aux infirmiers de mieux reconnaître l'effet secondaire et cela contribue à un dépistage plus rapide et à la mise en place d'interventions adéquates. Egalement, avec ces nouvelles informations, l'infirmier pourra mieux informer le patient avant le début du traitement des éventuels effets secondaires.

Comme dit précédemment, la stigmatisation et la culpabilité étant plus présentes chez les patients atteints d'un NSCLC, il est important pour les professionnels d'être conscients de cette information afin de ne pas négliger et stigmatiser ces patients qui se culpabilisent déjà eux-mêmes. Etant donné qu'ils se sentent « responsables » de leur cancer, ils osent moins se plaindre de leurs effets secondaires (ex : fatigue, douleur, diarrhées, rash, etc). De ce fait, les professionnels doivent être encore plus attentifs aux symptômes observés chez cette population. Aussi, étant donné qu'un impact négatif sur l'observance du traitement est présent, il est d'autant plus important pour les professionnels de travailler l'adhérence thérapeutique avec ces patients.

La formation

La recherche médicale progressant à grande vitesse, il est nécessaire d'assurer un enseignement. Les Hautes Ecoles de Santé possèdent un module d'oncologie. Dans celui-ci, actuellement, les thérapies ciblées sont peu abordées alors qu'elles représentent un traitement d'avenir dans la majorité des cancers.

Pour les professionnels du terrain, notamment les infirmiers, il est nécessaire que leurs connaissances soient mises à jour en fonction de l'évolution des recherches. Pour ce faire, un CAS (Certificate of Advances Studies) en oncologie et soins palliatifs est possible. Concrètement, il s'agirait d'étoffer le module 1 « Génétique et Cancer » (HES-SO, 2015-2016) en abordant les effets secondaires des thérapies ciblées et la manière de les gérer pharmacologiquement et surtout non-pharmacologiquement par la Théorie de Gestion des symptômes. Il n'existe pas de DAS (Diploma of Advanced Studies) en oncologie ; par contre, un CAS en oncologie et soins palliatifs permet d'accéder à un DAS en soins palliatifs. Aussi, il est intéressant de collaborer au travers de colloques dans les services en invitant des entrepreneurs pharmaceutiques à parler des nouvelles pharmacologies et de leurs effets secondaires.

Conclusion

L'erlotinib et le gefitinib engendrent principalement des troubles cutanés et de la diarrhée. Les troubles cutanés peuvent toucher jusqu'à 41.2% des patients traités par gefitinib et 69% par l'erlotinib. Les diarrhées peuvent toucher jusqu'à 21.7% des patients traités avec gefitinib et 50% avec erlotinib. L'erlotinib est plus toxique que le gefitinib. Le bevacizumab, quant à lui, provoque des troubles cardiovasculaires, essentiellement de l'hypertension (jusqu'à 36% des patients) et des épistaxis.

Ces effets affectent énormément la qualité de vie des patients, tant d'un point de vue physique que psychologique. Face aux symptômes chaque patient fait sa propre expérience et le manage de la façon qui lui convient le mieux. De ce fait, les professionnels de la santé doivent être attentifs tant à ce que le patient dit de façon subjective et à ce qu'il présente de manière objective. Pour ce faire, les professionnels doivent connaître les effets secondaires engendrés par les thérapies ciblées car il s'agit de nouveaux traitements agissant différemment des chimiothérapies conventionnelles. Les professionnels ont comme but d'accompagner le patient dans ses symptômes en mettant en place des interventions personnalisées et en tenant compte de la santé et la maladie, de l'environnement et de la personne.

Des recherches composées de grands échantillons sont encore nécessaires dans ce champ afin de décrire les effets secondaires et de pouvoir ainsi généraliser les résultats. Parallèlement, il faudrait débiter des études concernant la gestion de ces effets.

Ce travail peut servir à des infirmiers travaillant en oncologie afin d'offrir un support pour les patients atteints d'un NSCLC recevant une thérapie ciblée.

Références

Articles

- Balagula, Y., Lacouture, M.E., & Cotliar, J.A. (2012). Dermatologic Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. *Journal of Supportive Oncology*, 8 (4), 149-159.
- Castel, M., Pathak A., Despas, F., & Mazières, J. (2011). Effets indésirables des nouvelles thérapeutiques biologiques du cancer bronchique non à petites cellules. *Presse Médicale*, 40 (4), 415-419. Doi : 10.1016/j.lpm.2011.02.004
- Chambers, S.K., Dunn, J., Occhipinti, S., Hughes, S., Baade, P., Sinclair., ... O'Connell, D. (2012). A systematic review of the impact of stigma and nihilism on lung cancer outcomes. *BioMedCentral Cancer*, 12, 184. Doi: 10.1186/1471-2407-12-184
- Chapple, A., Ziebland S., & McPherson, A. (2004). Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. *British Medical Journal*, 328(7454). Doi: 10.1136/bmj.38111.639734.7C
- Cooley, M. E. (2000). Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19(2), 137-153. Doi: 10.1016/S0885-3924(99)00150-5
- Coquan, E., Henri, P., De Raucourt S., Lireux, B., Lamy, E., Delcambre, C., ... Joly, F. (2012). Thérapies ciblées en cancérologie. *La revue du Praticien*, 62, 17-25.
- Crinò, L., Dansin, E., Garrido, P., Griesinger, F., Laskin, J., Pavlakis, N., ... Zhou, C. (2010). Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncology* (11), 733-740. Doi: 10.1016/S1470-2045(10)70151-0
- Dodd, M., Janson, S., Facione, N., Faucett J., Froelicher, E.S., Humphreys, J., ... Taylor, D. (2001). Advancing the science of symptom management. *Journal of Advanced Nursing*, 33 (5), 668-76.
- Eicher, M., Delmas, P., Cohen, C., Baeriswyl, C., & Viens Python, N. (2013). Version Française de la Théorie de Gestion des Symptômes (TGS) et son application. *Recherche en soins infirmiers*, 112, 14-25. Doi: 10.3917/rsi.112.0014
- Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
- Grossi, F., Rijavec, E., Dal Bello, M.G., Defferrari, C., Brianti, A., Barletta, G., ... Pronzato, P. (2012). The administration of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after the failure of erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol* (69), 1407-1412. Doi: 10.1007/s00280-012-1848-4
- Hurwitz, H.I., Douglas P. S., Jonh P. M., Sledge G.W., Johnson D.H., Reardon, D. A., ... Rosen O. (2013). Analysis of early hypertension and Clinical Outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *The Oncologist*, 18, 273-280. Doi : 10.1634/theoncologist.2012-0339
- Ki Choi, M., Yong Hong, J., Jin Chang, W., Jin Kim, M., Min Kim, S., Ae Jung, H., ... Ahn, M.J. (2015). A phase II trial of gefitinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer not harboring activating EGFR

- mutations: implications of sensitive EGFR mutation test. *Cancer Chemother Pharmacol*, 75, 1229-1236. DOI 10.1007/s00280-015-2740-9
- Krainhöfer, J., Walther, M., Steinert, M., & Reissig, A. (2014). Second-and further-line therapy with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer in daily clinical practice. *BioMed Research International*, 1-10. Doi: 10.1155/2014/987150
- LoConte, N.K., Else-Quest, N.M., Eickhoff, J., Hyde, J., & Schiller, J. (2008). Assessment of guilt and shame in patients with non-small-cell lung cancer compared with patients with breast and prostate cancer. *Clinical lung cancer*, 9(3), 171-178. Doi: 10.3816/CLC.2008.n.026
- Maguire, R., Papadopoulou C., Kotronoulas G., Simpson M.F., McPhelim J., Irvin L. (2012). A systematic review of supportive care needs of people living with lung cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 17, 449-464. Doi : 10.1016/j.ejon.2012.10.013
- Minemura, H., Yokouchi H., Azuma K., Hirai K-I., Sekine S., Oshima K., ... Munakata M. (2015). A phase II trial of erlotinib monotherapy for pretreated elderly patients with advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer. *BMC Res Notes* 8 (220), 1-6. Doi : 10.1186/s13104-015-1214-9
- Mohamed, M.K., Ramalingam, S., Lin Y., Gooding W., & Belani, C.P. (2005). Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 16, 780-785. Doi : 10.1093/annonc/mdi157
- Pusztaszeri, M., Pache, J.C., Mach, N., Soccal, P.M., & McKee, T. (2011). Thérapies ciblées du cancer pulmonaire : tests moléculaires à partir d'échantillons cytologiques. *Revue Médicale Suisse*, 7, 1486-90.
- Takeda, M., Okamoto, I., & Nagakawa K. (2015). Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (88), 74-79. Doi : 10.1016/2015.01.026 0169-5002
- Tsao, A.S., Scagliotti, G.V., Bunn Jr, P.A., Carbone, D.P., Warren, G.W., Bai, C., ... Pass, H.I. (2016). Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *Journal of Thoracic Oncology*, 11 (5), 613-638. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.012>
- Tullo, A.B., Esmali, B., Murray, P.I., Bristow, E., Forsythe, B.J., & Faulkner, K. (2005). Ocular findings in patients with solid tumors treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib («Iressa“, ZD 1839) in Phase I and II clinical trials. *Eye*, 19 (7), 729-738. Doi:10.1038/sj.eye.6701630
- Widakowich, C., De Castro, G., De Azambuja, E., Dinh P., & Awada, A. (2007). Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. *The Oncologist*, 12, 1443-1455. Doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443.

Documents électroniques

HES-SO (2015-2016). Certificate of Advanced Studies Oncologie et soins palliatifs. Repéré à https://www.hesge.ch/heds/sites/default/files/formation/brochure/cas_onco_15_16_08.pdf

Ligue Suisse contre le cancer (2007). *Le cancer du poumon : une information de la ligue contre le cancer pour les personnes concernées et leurs proches*. Repéré à <https://assets.krebsliga.ch/downloads/2067.pdf>

Ligue Suisse contre le cancer (2015). *Le cancer en Suisse : les chiffres*. Repéré à https://assets.krebsliga.ch/downloads/krebszahlen_f.pdf

Livre électronique

Kahn, X., & Gisselbrecht, S. (2008). *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*. Repéré à https://books.google.ch/books?id=NVEZBAAQBAJ&pg=PP2&lpg=PP2&dq=Histoire+de+la+th%C3%A9rapie+cibl%C3%A9e+en+canc%C3%A9rologie&source=bl&ots=afFmu_KAW0&sig=67MhKoDjZLIL7HVQtIBBUtB-54&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwju7saWurjJAhUD7BQKHSIdDWYQ6AEINTAE#v=onepage&q=Histoire%20de%20la%20th%C3%A9rapie%20cibl%C3%A9e%20en%20canc%C3%A9rologie&f=false

Ouvrages

Fortin, M.F., (2010). Une introduction aux devis de recherche. Dans M.F. Fortin, *Fondements et étapes du processus de recherche : méthodes quantitatives et qualitatives* (pp. 250-266). Montréal, Canada : Chenelière Education.

Houlihan, N.G., & Tyson, L. (2012). *Lung cancer* (2^{ème} éd.) Pittsburgh, USA : Oncology Nursing.

Humphreys J., Lee, KA., Carrieri-Kohlman, V., Puntillo, K., Faucett J., Janson S., ... UCSF School of Nursing Symptom Management Faculty Group. (2008). Theory of Symptom management. Dans Smith Mj. *Middle range theory of nursing* (2^{ème} éd). New York : USA. Springer.

Sites internet

Compendium Suisse. (2016). *Iressa*. Repéré à <https://compendium.ch/home/fr>

Compendium Suisse. (2016). *Tarceva*. Repéré à <https://compendium.ch/home/fr>

Ligue contre le Cancer (2015). *Traitement et Conseil : les effets secondaires lors d'une chimiothérapie*. Repéré à https://www.ligue-cancer.net/article/7727_les-effets-secondaires-lors-d-une-chimiotherapie

OFS (2016). *Cancer - Données, indicateurs. Poumon*. Repéré à <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/05/key/02/03.html>

OFS (2016). *Communiqué de presse*. Repéré à <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/news/medienmitteilungen.html?pressID=10269>

OMS (2015). *Cancer*. Repéré à <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>

Réseau National Alimentation Cancer Recherche (2015). *Estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers en France, en Europe et dans le monde*. Repéré à <http://www6.inra.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde>

Société canadienne du cancer. (2016). *Inhibiteurs de la croissance des cellules cancéreuses*. Repéré à <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/biological-therapy/cancer-growth-inhibitors/?region=on>

Support de cours disponible sur internet

Loiselle, C.G., & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. [document word]. Repéré à https://ged.hefr.ch/dsfr/forma/si/bsc2013/modf/22/_layouts/WordViewer.aspx?id=/dsfr/forma/si/bsc2013/modf/22/Documents%20de%20cours/Grilles%20Analyse%20articles/Grille_lecture_Quant.doc&Source=https%3A%2F%2Fged%2Ehefr%2Ech%2Fdsfr%2Fforma%2Fsi%2Fbsc2013%2Fmodf%2F22%2FSitePages%2FAccueil%2Easpx%3FRootFolder%3D%252Fdsfr%252Fforma%252Fsi%252Fbsc2013%252Fmodf%252F22%252FDocuments%2520de%2520cours%252FGrilles%2520Analyse%2520articles%26FolderCTID%3D0x012000EBF28F408811FE42BAE0858AA27066A1%26View%3D%7BEA0756EB-4F80-4646-BBED-C1DD7B77CCEF%7D&DefaultItemOpen=1

Thèse, mémoire, travail de Bachelor

Serena, A. (2011). *L'insatisfaction des besoins en soins de support chez les patients atteints d'un cancer du poumon en fonction du genre, de l'âge et du tabagisme : étude descriptive corrélationnelle transversale*. (Mémoire de master inédit). Université de Lausanne, Suisse.

Déclaration sur l'honneur

Nous déclarons avoir réalisé ce travail de manière personnelle conformément aux normes de directives de la Haute de Santé de Fribourg. Toutes les références utilisées dans le présent travail sont nommées et clairement identifiées.

Micaela Moniz Almeida

Karin Chammartin

Annexes

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

A phase II trial of erlotinib monotherapy for pretreated elderly patients with advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer.

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Minemura H., Yokouchi H., Azuma K., Hirai K-I., Sekine S., Oshima K., Kanazawa K., Tanino Y., Inokoshi Y., Ishii T., Katsuura Y., Oishi A., Ishida T. & Munakata M. (2015). A phase II trial of erlotinib monotherapy for pretreated elderly patients with advanced EGFR wild-type non-small cell lung cancer. BMC Res Notes 8 (220), 1-6. Doi : 10.1186/s13104-015-1214-9
Résumé	<p>Contexte : L'erlotinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il a un effet efficace dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) chez des patients ayant une mutation de l'EGFR.</p> <p>Un précédent essai de phase III a suggéré que les patients ayant l'EGFR de type sauvage ou les patients âgés avec une maladie progressive après une chimiothérapie cytotoxique pourraient bénéficier de l'erlotinib en monothérapie. Cependant, peu d'études ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'erlotinib en deuxième ou en troisième ligne en monothérapie chez des patients âgés souffrant d'un NSCLC avancé ou récurrent.</p> <p>Méthode : patients prétraités âgés de 70 ans et plus avec une mutation de type sauvage de l'EGFR dans un NSCLC au stade IIIB/ IV. Ils reçoivent 150 mg/jour d'erlotinib per os jusqu'à la progression de la maladie.</p> <p>But : évaluer l'efficacité et la toxicité de l'erlotinib chez des patients prétraités, âgés avec une mutation de type</p>

	<p>sauvage de l'EGFR ayant un NSCLC avancé ou récidivant en mettant en lien avec le taux de réponse objective (ORR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), la survie sans progression de la maladie (PFS), la survie globale (OS) et la toxicité engendrée.</p> <p>Résultats : 16 patients ont participé à l'étude d'avril 2010 à mai 2013. Moyenne d'âge : 78 ans. 69% souffent d'un adénocarcinome et 94% ont été traités avec l'erlotinib en seconde ligne. L'ORR est de 0% (intervalle de confiance entre 0 et 17.1). Le DCR est de 56.3% (intervalle de confiance entre 33.2 et 76.99). La PFS est de 1.7 mois (intervalle de confiance entre 1.3 et 2.2). L'OS est de 7.2 mois (intervalle de confiance entre 5.6 et 8.7). Les effets secondaires récurrents sont les éruptions acnéiformes (31.3%) et le rush cutané (25.0%). Un patient a développé un ILD de grade 3, qui a été amélioré par une thérapie de stéroïde.</p> <p>Conclusions : L'erlotinib est bien toléré, cependant ne doit pas être considéré comme un traitement de seconde ligne.</p>
<p>Introduction Enoncé du problème</p>	<p>Dans les pays industrialisés, l'augmentation de la longévité augmente la prévalence et l'incidence de diverses maladies. Environ 50 % des patients au moment du diagnostic du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) ont > 70 ans.</p> <p>Des études sur divers traitements, y compris la vinorelbine, le gemcitabine et le docétaxel en tant que thérapies de première ligne pour cette population ont été menées. Cependant, en clinique, les résultats en terme de réponse tumorale et de survie ne sont pas satisfaisants en raison de l'efficacité limitée de ces monothérapies. Des études prospectives de deuxième ligne pour cette population de patients sont limitées. Ainsi, l'exploration d'une stratégie de traitement optimale pour les personnes âgées avec un NSCLC, soit comme première ligne ou deuxième ligne de traitement est requise.</p> <p>50% des patients ayant un NSCLC ont > 70 ans. Des études ont montré que l'erlotinib améliorait la qualité de vie chez les patients avec un NSCLC avancé. Une autre étude a montré que l'erlotinib était efficace chez les patients ayant une mutation de l'EGFR de type sauvage. Cependant, aucune étude ne reporte une investigation sur l'efficacité de l'erlotinib chez les patients âgés avec une mutation de l'EGFR de type sauvage avec un NSCLC avancé.</p> <p>But de l'étude : évaluer l'efficacité et la toxicité de l'erlotinib chez les patients prétraités, âgés et avec une mutation de type sauvage de l'EGFR ayant un NSCLC avancé ou récidivant en mettant en lien avec le taux de réponse objective (ORR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), la survie sans progression de la maladie</p>

	(PFS), la survie globale (OS) et la toxicité engendrée.
Recension des écrits	Des études ont montré une efficacité moindre chez les patients >70 ans avec NSCLC traités par vinorelbine, gemcitabine et docetaxel en première ligne. Des études sur ce même type de patients avec des traitements de seconde ligne sont peu nombreuses. Des études ont montré que l'erlotinib améliorait la qualité de vie chez les patients avec un NSCLC avancé. Une autre étude a montré que l'erlotinib était efficace chez les patients ayant une mutation de l'EGFR de type sauvage. Cependant, aucune étude ne reporte une investigation sur l'efficacité de l'erlotinib chez les patients âgés avec une mutation de l'EGFR de type sauvage avec un NSCLC avancé.
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	Ils font l'hypothèse que l'erlotinib en deuxième ligne est efficace chez des patients prétraités, âgés et avec une mutation de type sauvage de l'EGFR ayant un NSCLC avancé ou récidivant.
Méthodes Devis de recherche	Quantitatif Phase II
Population et contexte	<p>Critères d'inclusion : patients âgés 70 ans et plus ; NSCLC prouvé ; les sites de mesures de la tumeur sont en accord avec les exigences des critères d'évaluation des réponses des tumeurs dans les cancers solides (RECIST) 1.1 ; ont un bon état de santé global compris entre 0-2 selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ; pas d'activation du gène de l'EGFR (exon 18, 19, 20 et 21), ont reçu dans leur parcours antérieur 1 à 2 cycle de chimiothérapie, ont un NSCLC au stade IIIB ou IV ou une récurrence ; traitement d'EGFR TKI, les organes fonctionnent de façon appropriée ; ils remplissent les critères de laboratoire suivants : numération des globules blancs du sang > 3000 / mm³, nombre de polynucléaires neutrophiles > 1500 / mm³, numération plaquettaire > 100 000 / mm³, l'hémoglobine > 9,0 g / dL , aspartate aminotransférase (AST) ou l'alanine aminotransférase (ALT) < 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) , la bilirubine totale < 1,5 mg / dL , et de la créatinine sérique < 1,5 fois la LSN.</p> <p>Critères d'exclusion : patients ayant reçu une chimiothérapie durant les 4 semaines précédant l'étude ; ceux qui ont une radiothérapie du thorax dans les 12 semaines précédant l'étude et ceux qui ont une maladie pulmonaire interstitielle (ILD).</p>

	<p>Au total, 16 patients ont été retenus. Moyenne d'âge : 78 ans (étendue entre 70 et 84 ans). 6 patients sont des femmes.</p>
Collecte des données et mesures	<p>Les mutations du gène de l'EGFR ont été analysées en utilisant une réaction d'amplification de signal invasif et en utilisant une 5 nucléase spécifique à la structure avec une réaction en chaîne par polymérase (PCR).</p> <p>La réponse de la tumeur a été évaluée selon le RECIST. La tomodensitométrie a été faite toutes les 4 semaines (IRM pour le cerveau).</p> <p>La réponse complète (CR) a été définie comme la disparition de toutes les lésions cibles et non-cibles. La réponse partielle (PR) a été définie comme au moins une diminution de 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des plus longs diamètres, sans progression des lésions non-cibles et aucune nouvelle lésion.</p> <p>Une maladie stable (SD) a été définie comme une non-progression de la tumeur (ou de sa taille) pendant au moins 6 semaines. Une maladie progressive (PD) a été définie comme une augmentation de 20% des lésions mesurables, une progression sans équivoque des lésions non-mesurables ou comme l'apparition d'une nouvelle maladie malgré le traitement. Le taux de réponse objective (ORR) a été défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse était soit CR ou PR dans l'analyse d'une intention de traiter. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) a été défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse était CR, PR ou SD dans l'analyse d'une intention de traiter. La PFS a été définie comme le temps écoulé depuis l'enregistrement du patient à l'étude et jusqu'à une objectivation d'une progression de la maladie. La survie globale (OS) a été définie comme le temps écoulé depuis l'enregistrement du patient à l'étude jusqu'à sa mort.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Avant de commencer le traitement, les patients sont soumis à des examens physiques, thoraciques, à une tomodensitométrie abdominale, une IRM du cerveau et une scintigraphie osseuse radionucléide ou une tomographie par émission de positrons. Toutes les images ont été prises durant 4 semaines pendant l'étude.</p> <p>L'erlotinib a été administré per os à 150 mg/jour et a été diminué si les patients avaient une toxicité de grade >2. Concernant les toxicités cutanées, les patients rétablis d'un grade 2 reprennent l'erlotinib à la même dose tandis que ceux ayant passé d'un grade 3 à un grade 1 ont la dose diminuée de 100mg/jour.</p> <p>L'erlotinib est administré de façon discontinue dans les cas suivants : progression de la maladie, retrait du consentement éclairé, développement d'un grade 4, toxicité non hématologique, développement d'une maladie</p>

	<p>pulmonaire interstitielle (ILD).</p> <p>Tous les patients inscrits ont donné par écrit leur consentement éclairé. Cette étude a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, et le protocole a été approuvé par le Conseil d'examen de chaque institution participante.</p> <p>Cette étude a été ensuite enregistrée auprès de l'hôpital universitaire du Réseau d'information médicale.</p>
<p>Résultats Traitement des données</p>	<p>La PFS et l'OS ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier. Les intervalles de confiance trouvés ont été évalués avec la méthode de Cloper-Pearson. Les analyses statistiques ont été traitées avec le programme SPSS version 20. Une valeur $p < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.</p> <p>Toutes les réponses (CR, PR, SD, PD, ORR, DCR) ont été confirmées par le conseil central de contrôle.</p> <p>Toutes les toxicités ont été graduées selon le National Cancer Institut Common Terminology Criteria For Adverse Evens 3.0.</p>
<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>L'ORR obtenu est plus bas qu'attendu. Selon une étude administrant de l'erlotinib après 4 cycles de chimiothérapie comparé à l'administration d'un placebo, relève que l'erlotinib prolonge la durée de vie des patients atteints d'un NSCLC avec un type sauvage de l'EGFR (12.4 mois comparé à 8.7 mois. $p < 0.0041$). Des études ont montrée que l'ORR avec l'erlotinib en seconde ligne était de $< 5\%$. Dans cette étude, l'ORR est probablement bas parce que l'étude inclut des patients âgés probablement avec des organes moins fonctionnels et performants comparés à des patients jeunes. Aussi, le statut de l'EGFR a été déterminé dans cette étude avec un essai envahisseur PCR, tandis que dans l'étude de départ, ils ont utilisé un séquençage direct.</p> <p>La fréquence des effets secondaires cutanés de cette étude a été comparée avec autre étude réalisée au Japon à grande échelle. Dans l'étude réalisée au Japon, l'ILD était de 4.5% et une ILD menant au décès était de 1.6%. L'étude incluant un grand échantillon peut expliquer un pourcentage plus élevé d'ILD par rapport à l'étude analysée ici.</p>
<p>Perspectives futures</p>	<p>L'erlotinib en monothérapie a été bien toléré chez les patients âgés prétraités avec l'EGFR et souffrant d'un</p>

	<p>NSCLC avancé ou récurrent</p> <p>Cependant, l'erlotinib ne doit pas être considéré comme une thérapie de deuxième ligne chez des patients âgés prétraités avec l'EGFR et atteint d'un NSCLC.</p>
<p>Questions générales Présentation</p>	<p>Tableaux récapitulatifs des effets secondaires sont présents avec des pourcentages et les différents grades. L'article est séparé en parties distinctes, toutes les parties (résumé, introduction, méthode, résultats, discussion) constituant un article complet sont présentes.</p>
<p>Évaluation globale</p>	<p>Tous les patients ont signé un consentement éclairé. L'étude est en concordance avec Helsinki Declaration of the World Medical Association. Le protocole a été approuvé par the Institutional Review Board pour chaque institution participante. La principale institution approuvant cette étude est le Fukushima Medical University.</p> <p>C'est une étude de phase II donc on ne peut pas généraliser les résultats. L'échantillon est petit (n =16). Cet article est intéressant car il énonce sous forme d'un tableau avec des pourcentages la fréquence des effets secondaires rencontrés. Ceci nous est utile en tant que infirmiers de connaître et ainsi de repérer les symptômes les plus fréquents. Ainsi il répond à notre question de recherche. De plus, l'erlotinib est administré dans cette étude après des cycles de chimiothérapie, ce sont des critères d'inclusions qui sont réalistes avec les situations cliniques, ce qui reflète davantage ce qu'on peut rencontrer réellement dans la pratique infirmière.</p>

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI.

Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

Analysis of early hypertension and Clinical Outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies.

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Hurwitz H.I., Douglas P. S., Jonh P. M., G. W., Sledge G.W., Johnson D.H., Reardon, D. A., Chen D., Rosen O. (2013). Analysis of early hypertension and Clinical Outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. <i>The Oncologist</i> , 18, 273-280. Doi : 10.1634/theoncologist.2012-0339
Résumé	<p>Contexte : L'hypertension est associée avec le traitement de l'anti-VEGF (antivascular endothelial growth factor). Ainsi, afin d'évaluer la valeur pronostique et prédictive du bevacizumab en lien avec l'hypertension, une analyse compréhensive a été conduite sur 7 études placebo-contrôlées de phase III avec le bevacizumab.</p> <p>But : évaluer la valeur pronostique et prédictive du bevacizumab en lien avec l'hypertension.</p> <p>Méthodes : 6486 patients ont été sollicités : ayant un cancer colorectal métastatique, un cancer du sein, un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer rénal et un cancer pancréatique métastatique.</p> <p>Le critère d'évaluation principal était l'augmentation de la pression sanguine systolique de plus de 20 mmHg ou l'augmentation de plus de 10mmHg de la diastolique durant les 60 premiers jours de traitement. Pour analyser l'importance du pronostic d'un début d'augmentation de pression sanguine, des tests variés de Cox-régression ont été utilisés afin évaluer la corrélation entre la variation de la pression sanguine, la survie sans progression de la maladie (PFS) et la survie générale (OS). Afin d'évaluer si une élévation de la pression sanguine peut prédire un effet bénéfique du bevacizumab, plusieurs études ont été conduites dans les groupes traités par</p>

	<p>bevacizumab et les groupes-contrôles.</p> <p>Résultats : Dans 6 des 7 études, une augmentation précoce de la pression sanguine était ni prédictive d'un bénéfice clinique du bevacizumab ni pronostique pour la maladie.</p>
Introduction Enoncé du problème	<p>Bien que des études décrivent un lien entre l'hypertension et le traitement anti-VEGF, les implications cliniques de cette association n'ont pas encore été bien étudiées. La possible prédiction de l'importance de l'augmentation de la pression sanguine émerge avec l'exposition à l'anti-VEGF. Le fait que l'hypertension liée au bevacizumab peut avoir une importance dans le pronostic des paramètres oncologiques n'a pas été suffisamment étudié.</p>
Recension des écrits	<p>Le bevacizumab est un anti-VEGF approuvé dans le traitement du cancer du côlon, du poumon non à petites cellules, du cancer rénal et du glioblastome. 10 à 20% des patients traités avec le bevacizumab développent une hypertension de grade 3 et doivent donc être traités avec des antihypertenseurs.</p> <p>Dans plusieurs études, l'évaluation du traitement liée à l'hypertension est faite par l'oncologue qui va définir si le patient a besoin d'une intervention ou pas.</p>
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	L'augmentation de la pression artérielle liée à l'anti-VEGF (bevacizumab) a un effet sur le pronostic clinique.
Méthodes Devis de recherche	Quantitatif, revue systématique regroupant 7 études de phase III
Population et contexte	6486 patients ayant soit un cancer métastatique du côlon, un cancer métastatique du sein, un cancer métastatique du poumon non à petites cellules, un cancer pancréatique métastatique ou cancer rénal métastatique. Les critères d'inclusion et d'exclusion et les méthodes statistiques ont été reportés individuellement dans chacune des 7 études respectives.
Collecte des données et mesures	Les données de ces études ont été constamment collectées et monitorées, incluant les valeurs de la pression sanguine et les médicaments concomitantes. Les premières analyses ont été basées sur une documentation dans le dossier du patient qui indiquait une augmentation de la pression >20mmHg pour la systolique et >10

	<p>mmHg pour la diastolique. Des études additionnelles ont été analysées pour explorer d'autres définitions de l'hypertension ainsi que les seuils de références utilisés.</p> <p>Les effets secondaires (hypertension) ont été classés selon le NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria).</p> <p>Une première exploration analytique a été faite avec un diagramme de dispersion : ce qui a conduit à définir comme critère d'évaluation principal une augmentation de >20mmHg pour la valeur systolique et >10 mmHg pour la valeur diastolique. Les traitements associés aux changements de la pression artérielle ont été comparés dans les groupes utilisant le test de Fisher et le T-Test.</p> <p>Le pronostic de l'hypertension précoce a été évalué en corrélant les changements de pression sanguine avec la PFS et la OS dans le groupe contrôle. La médiane de la PFS et de l'OS a été estimée par la méthode de Kaplan. Un Hazard Ratio avec 95% d'intervalle de confiance et la valeur p ont été obtenus par le modèle multivarié Cox-régression.</p> <p>L'importance d'un traitement associé au changement de pression sanguine, dans la prédiction d'un bénéfice du bevacizumab, a été évaluée en utilisant des procédés similaires : modèles multivariés.</p> <p>La présence d'une hypertension à la base, a été définie comme une systolique ≥ 160mmHg et une diastolique ≥ 100mmHg.</p>
Dérroulement de l'étude	<p>La pression artérielle a été mesurée, dans toutes les études, au premier jour de chaque cycle avant l'administration du bevacizumab (chaque cycle dure 2-3 semaines). La méthode de mesure pour la pression artérielle a été laissée au soin des enquêteurs. Les mesures ont été prises en accord avec la norme locale des soins. Pour les patients ayant une systolique >160mmHg et une diastolique >100mmHg, une mesure répétée a été demandée.</p> <p>Les données de pression sanguine ont été enregistrées systématiquement avant chaque dose de bevacizumab ou de placebo administrés, et ces données ont été monitorées.</p> <p>Un temps de 60 jours a été défini pour diminuer la confusion entre les changements de pression liés aux</p>

	médicaments et ceux liés à la réponse ou à la progression de la tumeur.
Résultats Traitement des données	<p>Parmi les 7 études, celle qui concerne le NSCLC est l'AVAIL.</p> <p>Le rôle d'une augmentation précoce de la pression sanguine en tant que pronostic général dans les cancers a été évalué par la méthode Kaplan-Meier et par le modèle de Cox-regression (pour évaluer le facteur pronostique indépendant).</p>
Présentation des résultats	<p>Il a été trouvé que l'augmentation de la pression sanguine liée à un traitement ne prédit pas un bénéfice clinique du bevacizumab basé sur la PFS et l'OS. L'augmentation de la pression sanguine n'apparaît pas comme ayant une importance dans le pronostic chez les patients atteints d'un NSCLC.</p> <p>Le median du changement de pression associé au bevacizumab était de : 100/60mmHg pour le groupe recevant le bevacizumab et de 80/50 pour le groupe de contrôle, dans les 60 premiers jours. Approximativement, 55% des patients ont une augmentation de la systolique de >10mmHg et/ou de la diastolique de >5mmHg à un moment ou un autre de l'étude. Une augmentation de la systolique >40mmHg / diastolique >20mmHg est apparue chez 7.6% des patients (495 sur 6486). Des crises hypertensives (NCI-CTC grade 4) a ont été observées chez 8 patients recevant le bevacizumab et chez 1 patient du groupe-contrôle.</p> <p>Dans 2 (AVADO et AVAIL) des 7 études, les patients n'ont pas reçu la même dose de bevacizumab. Aucune sévérité de dose à effet, dans l'augmentation de la pression sanguine n'a été notée dans ces 2 études, à l'exception du seuil de pression sanguine de 20/10mmHg dans l'étude AVAIL. Dans l'étude AVAIL, la dose la plus faible de bevacizumab a été associée à une légère augmentation de la pression sanguine (37.4% (groupe à faible dose) contre 30% (groupe à haute dose) (p= 0.0531).</p> <p>Dans l'étude AVF2107 (cancer colorectal métastatique), une augmentation précoce de l'hypertension a été associée à une plus courte valeur de l'OS. Cette association a été statistiquement significative pour une hypertension >20/10 mmHg (p=0.02) et pour >30/15mmHg (p=0.002).</p> <p>La valeur p montrant un lien entre l'augmentation de la pression artérielle liée au traitement n'a pas été</p>

	<p>statistiquement significative pour la majorité des 7 études. L'étude AVF2107 a été la seule avec une valeur p statistiquement significative pour l'interaction entre l'hypertension et la PFS et l'OS : Pour la PFS, le Hazard Ratio était de 0.55 (p=0.0008) pour des patients avec une augmentation de >20/>10mmHg. Pour l'OS, l'Hazard Ratio était de 0.43 (p<0.0001).</p> <p>Les analyses stratifiées Cox, n'ont pas trouvé d'association entre l'augmentation précoce de l'hypertension et le bénéfice clinique du bevacizumab.</p>
<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>Ce qui a été majoritairement trouvé dans cette étude, est qu'une hypertension précoce liée au traitement de bevacizumab n'est pas un facteur de pronostic général. De plus, une hypertension liée au traitement n'est pas pronostique d'un bénéfice clinique du bevacizumab. Une seule étude (AVF2107) parmi les 7 montre une association statistiquement significative entre l'hypertension et la PFS et l'OS.</p> <p>Limites de l'étude : L'étude est rétrospective. Malgré le fait que les valeurs de pressions sanguines aient été rigoureusement monitorées il se peut que des variabilités existent incluant le moment de la journée, l'alimentation, la quantité de sang et le poids de la personne, les comorbidités, le confort, l'anxiété, les médicaments concomitants et les antihypertenseurs. Etant donné que les 7 études comprenaient un grand nombre de patients, ces facteurs devraient s'être répartis de façon naturellement équitable entre le groupe recevant le bevacizumab et le groupe contrôle. L'utilisation de médicaments relatifs à la pression sanguine a été enregistrée dans les formulaires de rapport de cas, cependant, la dose utilisée et la fréquence d'administration n'ont pas été enregistrées.</p> <p>Le polymorphisme dans le récepteur-2 du VEGF et le VEGF est un biomarqueur potentiel pour prédire le bénéfice du bevacizumab ou le développement d'une hypertension : cette étude-ci n'a pas inclus des analyses de biomarqueur ou de pharmacogénétique.</p> <p>Des mesures non-normalisées basées sur les normes cliniques ont été utilisées dans cette analyse pour des raisons pragmatiques et de pertinence clinique.</p> <p>L'absence de prédiction d'une hypertension avec le bevacizumab est dans cette étude en contradiction avec d'autres études dans la littérature. Récemment, les rapports d'analyses rétrospectives dans 2 études de phase III (carboplatine et paclitaxel avec/ou sans bevacizumab dans le NSCLC) indiquent une association entre</p>

	l'hypertension artérielle et le bénéfice clinique du bevacizumab. Dans cette étude présente, une telle association n'est pas retenue. Ces différences peuvent être expliquées par la variabilité présente d'études en études et par les différences entre les niveaux de capture de données et de monitoring qui ont été plus intensives dans l'étude analysée ici.
Perspectives futures	L'absence de corrélation entre l'hypertension artérielle et les avantages cliniques suggèrent que la pression artérielle doit être contrôlée régulièrement, en particulier, chez les patients avec des facteurs de risques de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire.
Questions générales Présentation	Toutes les parties nécessaires aux critères d'un article fiable et bien structuré sont présentes (résumé, introduction, méthode, résultats, discussion).
Evaluation globale	Le bevacizumab engendre une hypertension artérielle. Dans l'étude AVAIL (NSCLC) la dose la plus faible de bevacizumab a été associée à une légère augmentation de la pression sanguine chez 37.4% (groupe à faible dose) contre 30% (groupe à haute dose) ($p= 0.0531$). Selon ce que l'on peut penser, l'hypertension serait un indicateur d'une bonne réaction au traitement même si cela n'a pas été relevé en majorité dans cette étude. En oncologie, les infirmiers sont toujours menés à contrôler la pression sanguine des patients et de la surveiller. Cet article apporte des éléments intéressants de compréhension. Les 7 études ont été conduites par Genentech ou Roche.

Références bibliographique : Loïselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI.

Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Mohamed M.K., Ramalingam, S., Lin Y., Gooding W., & Belani, C.P. (2005). Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> , 16, 780-785. Doi : 10.1093/annonc/mdi157
Résumé	<p>Le gefitinib (anti-EGFR = anti Epidermal Growth Factor) est un médicament reconnu dans le traitement des patients atteints d'un NSCLC.</p> <p>But : Evaluer la toxicité et l'efficacité du gefitinib en lien avec la survie des patients atteints d'un NSCLC.</p> <p>Patients et méthodes : 199 patients (âge moyen : 69 ans, 57% d'hommes dont 56% ayant un adénocarcinome) avec un NSCLC avancé traités avec du gefitinib (250mg) sur une progression de la maladie avec chimiothérapie.</p> <p>Les caractéristiques cliniques des patients traités dans l'Expanded Access Program (EAP) identifient des variables prédictives associées à un meilleur résultat.</p> <p>Résultats : Une réponse partielle a été notée chez 1% des patients et une stabilisation de la maladie chez 35% des patients. La médiane de survie (MS) était de 5.9 mois et le temps médian jusqu'à progression de la maladie était de 3 mois. Les facteurs prédictifs analysés ont été le genre, le rash cutané, la diarrhée, l'histologie tumorale et le statut de performance (PS). Les patients ayant développé un rash cutané avaient un médian de survie de 10.8 mois alors que ceux qui n'avaient pas de rash avaient un médian de survie à 4.0 mois. Les</p>

	<p>patients avec une PS de 0, 1 et 2 avaient un médian de survie de 8.4, 6.2 et 2.8 mois.</p> <p>Conclusion : L'apparition d'un rash cutané et une performance entre 0 et 1 sont associées à une amélioration de la survie avec le gefitinib chez les patients avec NSCLC récurrent.</p>
Introduction Enoncé du problème	<p>Une bonne identification des données du patient, des caractéristiques de la tumeur et des facteurs liés au traitement qui prédisent une amélioration des résultats maximise l'utilité du géfitinib. C'est pourquoi, les chercheurs ont conduit une analyse avec des patients traités par gefitinib dans le cadre de l'EAP.</p>
Recension des écrits	<p>L'EGFR est un récepteur transmembranaire se trouvant dans les cellules d'origine épithéliales. Il active la transmission des messages entre les cellules en activant une cascade de signaux, ayant un rôle dans la prolifération, l'angiogenèse et l'invasion des cellules tumorales. Ainsi, il a été trouvé qu'en bloquant ce récepteur, cela était bénéfique pour le traitement du cancer. L'EGFR est exprimé dans 40 à 80% des NSCLC.</p> <p>L'efficacité du gefitinib dans le NSCLC a été établie par deux grandes études (IDEAL I et II). Ces études ont montré un taux de réponse au gefitinib de 9-19% et un bénéfice dans la qualité de vie. Les effets secondaires rencontrés avec le gefitinib sont : rash cutané, diarrhée et maladie pulmonaire interstitielle (ILD) (3-6%).</p> <p>Des études ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le taux de réponse avec une thérapie par le gefitinib.</p> <p>D'autres études avec le gefitinib ont montré une plus grande probabilité de réponse au traitement chez les femmes, chez les personnes ayant une histologie d'adénocarcinome, chez les non-fumeurs et chez les patients japonais.</p>
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	Le rash cutané associé à un bon statut de performance (PS) est prédictif d'une amélioration de la survie chez les patients atteints d'un NSCLC traités par gefitinib.
Méthodes Devis de recherche	Prédictif

Population et contexte	<p>n= 199, âge médian : 69 ans, 57% d'hommes, 56% avec un adénocarcinome.</p> <p>Critères d'inclusion : patients stade IIIB ou IV ; patients ayant une progression d'un NSCLC après une première et deuxième ligne de chimiothérapie ou n'étant pas candidat pour une chimiothérapie à cause de comorbidités ; avoir un statut de performance (PS) selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 ou 2 ; une espérance de vie > 3 mois ; fonction rénale, hépatique et organique adéquate ; volonté de signer un consentement éclairé.</p> <p>Critères d'exclusion : les patients ne sont pas autorisés à recevoir parallèlement une chimiothérapie, une radiothérapie ou d'autres traitements expérimentaux.</p>
Collecte des données et mesures	<p>Les réponses ont été définies selon les critères de l'évaluation des réponses des tumeurs dans les cancers solides (RECIST) et une confirmation de ces réponses ont été menées avec au moins 2 scanners à 30 jours d'intervalle.</p> <p>Le taux de réponse a été calculé comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle parmi les patients évaluables. Un Clopper-Pearson à 90% d'intervalle de confiance pour le taux de réponse a également été calculé.</p> <p>Les probabilités de survie et le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie ont été estimés par la méthode Kaplan-Meier. La formule de Greenwood a été utilisée pour calculer le taux d'erreur estimé. Des tests de comparaisons de groupes ont également été calculés. L'analyse des facteurs prédictifs étaient d'origine rétrospective. Les effets des données démographiques, du stade de la tumeur, de l'histologie, de la PS et des effets secondaires (rash cutané et diarrhée) ont été analysés.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Les données de base du travail en laboratoire incluent : numération globulaire complète, tableau de la chimie et des tests des fonctions hépatiques. Une tomographie assistée par ordinateur (CT scan) démontrant l'évolution mesurable de la maladie a été faite durant 60 jours durant l'étude. Les patients ont reçu quotidiennement par voie orale 250 mg de gefitinib. Tous les 30 jours, un examen clinique, une évaluation de la PS et une évaluation des paramètres de laboratoire ont été menés. Des imageries médicales avec CT scan ou une radiographie du thorax ont été faites tous les 2 mois durant le traitement. Le traitement avec le gefitinib était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, refus du patient ou mort.</p>

<p>Résultats Traitement des données</p>	<p>Au départ, il y avait 236 patients, cependant 37 ont été exclus parce qu'ils n'ont pas reçu de gefitinib ou n'avaient pas les critères exigés. Au total, 199 patients sont retenus.</p> <p>90% des patients étaient caucasiens et 80% avaient une PS entre 0-1. 81 % des patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine auparavant.</p> <p>Un modèle multivarié Cox-régression a été ajusté aux données afin de tester les effets de l'éruption cutanée sur la survie globale.</p>
<p>Présentation des résultats</p>	<p>Effets secondaires : Le gefitinib a été généralement bien supporté. Le rash cutané et la toxicité gastro-intestinale (diarrhée) ont été les effets les plus relevés avec le gefitinib. Le rash cutané a été observé chez 34.6% des patients. Cela a été observé durant les 2 mois après l'initiation de la thérapie avec gefitinib. Le degré de toxicité de rash cutané était de 1-2. 21.7 % des patients avaient une diarrhée de grade 1-2. Les nausées et vomissements de sévérité moyenne ont été relevés chez 9.5 % des patients. Aucun des patients n'a dû arrêter ou diminuer le traitement dû aux effets secondaires.</p> <p>Efficacité : Il n'y a pas eu de réponse complète relevée. 1.1% (deux femmes) ont eu une réponse partielle (PR). Les deux femmes avaient un adénocarcinome et l'une des deux a eu un rash cutané avec le gefitinib. 35% des patients avaient une maladie stable (SD) dont 56% (parmi ces 35%) étaient des femmes. 59% des patients avec un SD avaient un adénocarcinome. 44% avec un SD ont fait un rash cutané. Une progression de la maladie est notée chez 64% des patients.</p> <p>La médiane de survie pour l'ensemble des patients était de 5.9 mois (intervalle de confiance à 95% entre (4.1-7.1 mois). Le taux de survie de 6 mois pour l'ensemble de la cohorte était de 50% (intervalle de confiance à 95% entre 42-57%).</p> <p>Dans cette étude, il y a une différence significative de la survie entre les patients qui ont développé un rash cutané de n'importe quel degré (10.7 mois (intervalle de confiance à 95% entre 8.0- 19.0 mois)) comparé à ceux n'ayant pas eu de rash (4.0 mois (intervalle de confiance à 95% entre 2.8-5.9 mois)) ($p < 0.0001$).</p> <p>Tous les degrés du statut de performance ont un impact sur la survie : la médiane de survie pour les patients avec un statut de performance à 0 et 1 était de 8.4 (intervalle de confiance à 95% entre 6.7 -11.0 mois) et de</p>

	<p>6.2 mois (intervalle de confiance à 95% entre 3.9 – 7.4 mois) comparé à ceux ayant un statut de performance de 2 avec une médiane de survie de 2.8 mois (intervalle de confiance à 95% entre 1.6 et 3.8 mois.) (p = 0.0002).</p> <p>Le modèle Cox-regression a révélé une forte corrélation entre le rash cutané et la survie globale (p <0.0001). Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre le stade de la maladie, l'histologie et les effets gastro-intestinaux indésirables avec la survie.</p> <p>Le temps médian jusqu'à la progression de la maladie (TTP) était de 3 mois pour toute la cohorte (intervalle de confiance à 95% entre 2-3). Le rash cutané était le seul facteur prédictif significatif pour le TTP. Les patients ayant développé un rash cutané ont un TTP de 3 mois (intervalle de confiance à 95% entre 3-5) comparé aux patients sans rash cutané qui ont un TTP de 2 mois (intervalle de confiance de 95% entre 2-3). (p =0.03).</p> <p>Pas de différence significative entre TTP et la diarrhée (p =0.60), TTP et PS (p=0.62) et TTP et histologie (p=0.90).</p>
<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>Cette étude confirme le bénéfice d'utiliser le gefitinib chez les patients atteints d'un NSCLC.</p> <p>Dans cette étude, le taux de réponse était bas (2%) : ceci peut être dû au fait que les patients ont été lourdement prétraités et au fait que les critères d'inclusion étaient moins stricts, ce qui représente la situation réelle rencontrée dans la clinique.</p> <p>Les résultats obtenus concernant la SD et la médiane de survie sont comparables à ceux trouvés dans les études IDEAL I et II. L'ampleur de l'avantage avec le gefitinib était plus élevée chez les femmes japonaises et chez les coréens (selon IDEAL I). Ceci peut être dû aux différences ethniques et peut-être au fait que ce type de population a une prévalence de mutation à l'EGFR qui est plus élevée.</p> <p>Dans cette analyse, 2 facteurs prédictifs ont été associés à l'amélioration de la survie : le rash cutané et le statut de performance. Les patients ayant un rash cutané ont une amélioration de leur médiane de survie comparés à ceux ne faisant pas de rash. Ceci a également été relevé dans une autre étude (Janne et al. 2004) cependant, la corrélation n'était pas significative (p=0.088).</p>

	<p>La même chose a été faite avec l'erlotinib dans d'autres études : la médiane de survie était de 46.5 jours pour les patients sans rash comparé à 257 jours chez les patients développant un rash de degré 1 ($p < 0.0001$) et de 597 jours pour les patients développant un rash degré 2-3 ($p < 0.0001$). Une autre étude n'a cependant pas trouvé de corrélation significative entre l'erlotinib versus placebo avec la durée de survie et le rash cutané.</p> <p>Une étude a trouvé une corrélation significative ($p < 0.005$) entre le taux de réponse chez les patients développant (25.8%) ou non un rash cutané (6.3%) dans le cancer métastatique colorectal. Ce facteur est donc aussi pronostique pour d'autres cancers et non seulement le NSCLC.</p>
Perspectives futures	<p>Il faudrait un essai prospectif conçu avec un échantillon de taille approprié afin de voir plus objectivement les effets du rash cutané sur la survie. Une autre possibilité serait d'augmenter progressivement la dose de gefitinib à la survenue d'une éruption cutanée chez les patients afin de trouver jusqu'où un bénéfice serait satisfaisant.</p> <p>Il y a besoin davantage de recherche et travaux pour comprendre le mécanisme de la corrélation entre le rash cutané et la réponse de la tumeur avec un inhibiteur de l'EGFR.</p> <p>Cette étude démontre aussi une amélioration de la survie avec le gefitinib chez les patients ayant un bon statut de performance. Les patients avec un mauvais statut de performance ont une moins bonne survie. En effet, les patients avec un mauvais PS sont plus susceptibles de recevoir une chimiothérapie à agent unique ou l'EGFR tyrosine kinase inhibiteur (TKI) due à une intolérance à la chimiothérapie standard. Les résultats de cette étude illustrent les limites actuelles des modalités de traitement dans ce sous groupe de patients et la nécessité d'une évaluation des approches novatrices. Il est également important de distinguer les patients avec un faible statut de performance lié à la maladie (NSCLC) de ceux qui ont un faible statut de performance lié à des comorbidités ; en ce sens, l'utilité de l'anti-EGFR sera différente dans les deux cas.</p> <p>Ces développements récents ont conduit à une nouvelle ère dans le traitement du NSCLC avancé. Puisque le cancer du poumon a une grande hétérogénéité moléculaire, il est probable qu'une approche individualisée des thérapies avec la sélection appropriée des patients sera être critique pour le succès des thérapies ciblées.</p> <p>Des études cliniques sont en cours pour déterminer si l'escalade de la dose de l'inhibiteur de l'EGFR jusqu'au développement de l'éruption cutanée va conduire à une amélioration des résultats</p>

Questions générales Présentation	Toutes les parties de l'article sont présentes et différenciées, les chapitres sont construits de façon claire, bonne méthodologie, tableaux explicatifs, contenu pertinent pour la discussion en rapport avec l'étude.
Evaluation globale	Le but n'est pas mentionné clairement en mots. Cet article répond à notre question de recherche en mentionnant les effets secondaires rencontrés avec le gefitinib. De plus il met en évidence une corrélation entre un effet secondaire (rash cutané) avec le statut de performance et la survie du patient. Cela n'est pas sans questionner la clinique infirmière concernant les effets secondaires rencontrés dans la pratique.

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI.

Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

Ocular findings in patients with solid tumors treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib («Iressa“, ZD 1839) in Phase I and II clinical trials.

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Tullo, A.B., Esmaeli, B., Murray, P.I., Bristow, E., Forsythe, B.J., & Faulkner, K. (2005). Ocular findings in patients with solid tumors treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib

	(«Iressa“, ZD 1839) in Phase I and II clinical trials. Eye, 19 (7), 729-738. Doi:10.1038/sj.eye.6701630
Résumé	<p>Méthode : Il s'agit de 3 études de Phase I suivit de 2 études de Phase II. Les patients de la phase I et II ont été soumis à des surveillances ophtalmologiques fréquentes et intensives durant toute l'étude. Les données ont été revues par un conseil ophtalmologique indépendant externe.</p> <p>Objectif : décrire la stratégie utilisée pour une surveillance ophtalmologique à grande échelle dans le développement clinique du gefitinib (Iressa), qui a démontré des effets secondaires oculaires dans les études animales précliniques.</p> <p>Le but des phases I : les doses administrées ont été désignées afin de déterminer la dose toxique limite chez des patients avec une tumeur solide avancée.</p> <p>Le but des phases II : investiguer l'activité anti-tumorale du gefitinib dans le NSCLC.</p> <p>Dans les modèles précliniques, les auteurs parlent des effets secondaires sur les animaux, pas sur les humains.</p> <p>Résultats : Les données ophtalmologiques des patients des Phases I et II ne révèlent aucune preuve d'une toxicité ophtalmologique cohérente ou liée au traitement. Cependant, dans une population asymptomatique, des événements ophtalmologiques transitoires ont été identifiés lors de la surveillance.</p> <p>Conclusion : Cette étude reporte la méthodologie et les données normatives dans le cadre d'un programme de dépistage ophtalmologique qui devrait se révéler utile pour de futures recherches.</p>
Introduction Enoncé du problème	Il n'y a actuellement pas de donnée sur le spectre des anomalies de la surface oculaire chez des adultes asymptomatiques. La surveillance ophtalmologique à grande échelle n'a pas été effectuée régulièrement dans la plupart des essais cliniques. Ici, nous présentons des données de référence à partir d'un vaste programme d'essais cliniques d'un nouvel agent anticancéreux dans lequel les patients ont subi une surveillance bio microscopique fréquente de la surface oculaire.
Recension des écrits	Le gefitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR. L'EGFR est présent dans la base des cellules épithéliales conjonctivales limbiques et épithéliales et tout au long de la cornée. L'EGF promeut la migration et la prolifération épithéliale, ce qui favorise la cicatrisation des plaies de la cornée. L'EGF est synthétisé par la glande lacrymale en réponse à une lésion de la cornée et est présent en grande concentration dans les larmes (pour l'homéostasie oculaire).

	<p>Dans des études précliniques évaluant la toxicité du gefitinib sur les animaux (sur des chiens et des rats) à un dosage de 40 mg/kg/jour ont montré un amincissement de l'épithélium cornéen dans les 2 espèces après 1 et 6 mois. Chez les chiens traités à la plus haute dose durant 6 mois, une opacification de la cornée observée après 1 mois n'a cessé d'augmenter et n'a pas régressé après une période de retrait de 3 mois.</p>
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	<p>Pour la phase I : le gefitinib a un impact oculaire sur les personnes ayant un cancer solide sans antécédent oculaire.</p> <p>Pour la phase II : le gefitinib a un impact oculaire sur les personnes souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules avec ou sans antécédents oculaires.</p>
Méthodes de Devis de recherche	Il s'agit de 3 études de Phase I suivies de 2 études de Phase II.
Population et contexte	<p>Les 3 études de Phases I contiennent 221 participants avec des tumeurs solides. La moyenne d'âge est de 58 ans (étendue entre 27-90). La moitié de la population est masculine. 65.6% des patients ont un statut de performance (World Health Organization performance status) de 1 (sont généralement en bonne santé mais ne sont pas capables de faire un effort physique conséquent).</p> <p>Critères d'exclusion pour phases I : anomalie de la cornée (autres que des cicatrices, anomalies congénitales, déchirure de la cornée ou insuffisance du film lacrymal, recevant actuellement des médicaments engendrant une toxicité de la cornée (par exemple, l'hydroxychloroquine, l'amiodarone, tamoxifène, et la chlorpromazine); syndrome de l'œil sec (syndrome de Sjögren), anomalie oculaire de surface (y compris le syndrome de Stevens-Johnson et brûlures alcalines); contact des yeux avec un précédent champ de radiothérapie; porteurs actuels de lentilles de contacts (sont éligibles les porteurs de lentilles ayant les yeux en bonne santé).</p> <p>Les 2 études de Phase II contiennent 425 participants. Les patients ne sont pas exclus de ces essais pour toute affection oculaire. Cependant, les patients qui ont eu une inflammation oculaire ou une infection devaient avoir été pleinement traités avant d'entrer dans l'étude. Les patients ayant un risque accru d'érosions</p>

		cornéennes (par exemple avec une kératopathie neuropathique, un diabète, ou ayant une dystrophie de la membrane basale antérieure) ont été évalués fréquemment par un ophtalmologiste pendant l'étude.
Collecte des données et mesures		<p>Les examens oculaires en Phase I incluent l'acuité visuelle, en utilisant un LogMAR illuminé à distance ou un Snellen chart ; un biomicroscope oculaire avec fluorescéine et colorant Rose Bengal pour la cornée et la conjonctive ; examen pour quantifier l'hyperhémie conjonctivale (lid eversion) ; le test de Schirmer a été utilisé pour mesurer la capacité des patients à produire des larmes sur une période de 3 minutes ; les pressions intraoculaires ont également été enregistrées. En plus de la surveillance de routine, les patients ont été évalués dans le cas de toute anomalie ou symptômes oculaires survenant durant l'étude. Le gefinib est arrêté si un patient développe une tâche sur l'œil avec des symptômes, une hyperhémie conjonctivale, une défection ou une ulcération de la cornée.</p> <p>C'est en discussion avec le Conseil d'Ophtalmologie qu'il a été défini quelles mesures doivent être prises pour les contrôles ophtalmologiques.</p> <p>Les examens en phase II : Un examen ophtalmologique a été réalisé régulièrement au départ et à la fin/retrait de l'essai. Cette évaluation de l'acuité visuelle inclut : quantification des hyperhémies conjonctivales, lampe à fente, examen à la coloration fluorescéine et un test de Schirmer. En cas de symptômes subjectifs de perturbations visuelles (douleur ou hyperhémie oculaire), les médicaments d'essai sont temporairement interrompus et un examen avec une lampe à fente et une éversion de la paupière supérieure pour vérifier le degré d'hyperhémie, a été mené dans les plus brefs délais. Toutes modifications ophtalmologiques cliniquement significatives ont été enregistrées comme des événements indésirables en utilisant le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.</p>
Déroulement de l'étude		<p>Durant les essais de Phase I, les patients sont sous contrôle ophtalmologique intense et fréquent. Lors du premier essai, le gefinitib est administré 1x/jour pendant 14 jours suivi de 14 jours d'observation dans un cycle de 28 jours. L'essai suivant, la phase I a été conduite en utilisant des cycles de 28 jours après administration orale de gefitinib 1x/jour. Différentes doses ont été administrées comme suit : <225mg/jour ; 250 mg/jour ; 500mg/jour ; >525 mg/jour.</p> <p>Un examen oculaire a été entrepris au commencement, au 14^{ème} jour, au 28^{ème} jour de chaque cycle et à l'issu</p>

	<p>de l'essai.</p> <p>Déroulement Phases II : En l'absence de toxicité oculaire dans le recueil de données pour les Phases I, cela a été poursuivi en Phases II : avec une plus grande flexibilité au niveau des critères d'inclusion et d'exclusion. Le niveau du monitoring oculaire a également été réduit étant donné qu'aucun indicateur de toxicité oculaire potentielle n'a été associé avec des symptômes facilement reconnus. Les patients ayant un NSCLC récidivant reçoivent du gefitinib oral 1x/jour à la dose de 250-500mg/jour. Les patients avec un risque accru de complications oculaires ont été fréquemment suivis durant le traitement.</p>
Résultats	Tous les changements ophtalmologiques significatifs ont été enregistrés comme effet secondaire utilisant le NCI-CTC. (Commun Terminology Criteria for Adverse Events- Commun toxicity criteria). Un effet secondaire a été défini selon le ICH (International Council of Harmonisation).
Traitement des données	
Présentation des résultats	<p>Les symptômes/événements oculaires ont été vécus par 102 patients (23,9%). 22,9 % à 250 mg/jour et 25,0 % à 500 mg/jour) pendant la période d'essai. La majorité de ces événements étaient de grade 1 (77 %) ou de grade 2 (22 %).</p> <p>Phase I : Certains patients qui sont entrés dans cette étude avaient des atteintes ophtalmologiques à la base : 6% avaient une hyperhémie conjonctive alors que les résultats les plus fréquemment rencontrés ont été le pinguécula et l'arcus chez 28% des patients. Les résultats les plus fréquents étaient une anomalie de la lentille, définie comme une sclérose nucléaire, cataracte ou opacité, vu chez 39% des patients.</p> <p>106 patients ont eu un changement ophtalmologique mesuré par rapport aux données de bases enregistrées. La plupart des changements notés sont transitoires, seul 34% des changements se sont montrés davantage persistants. 12% des patients ont développé une hyperhémie durant l'étude, la moitié de ces 12% étaient des effets transitoires. 54% des patients n'ont pas eu de changement dans la production de larmes. Une baisse de la production des larmes a été constatée chez 41% des patients.</p> <p>Les événements ophtalmologiques considérés comme étant cliniquement significatifs ont été mentionnés comme « effets secondaires ». Les plus communs de ceux-ci représentent 5% des patients dans cette étude. Ceux-ci étaient : conjonctivite (14.5%), yeux secs (8.1%), perturbation visuelle (7.2%). Ces effets n'ont pas de lien avec la dose et la durée du traitement. Cependant, les yeux secs et les érosions de cornées sont dose-dépendants.</p> <p>Un patient âgé de 70 ans a reçu le gefitinib à 800mg/jour pour un cancer de la prostate. Il avait les yeux secs au départ de l'étude. Son état oculaire s'est cliniquement aggravé par la suite.</p>

	<p>Certaines atteintes oculaires sont également dues à des croissances désorganisées des cils qui endommagent les yeux. Ce phénomène a été observé à des doses de gefitinib \geq 400mg/jour.</p> <p>Phase II : Deux évènements de grade 3 ont été reportés. Aucun de ces effets n'a été considéré comme étant lié au traitement par gefitinib. Les effets secondaires oculaires les plus communs chez les patients ayant un NSCLC vu dans cette étude sont la conjonctivite (8.2%), les yeux secs (4.0%), la blépharite (3.5%), une perturbation visuelle (3.1%) incluant une vision trouble, une hémianopie bilatérale et une photophobie. Il y a un léger lien entre l'apparition de la conjonctivite, l'érosion de la cornée et le trichiasis.</p> <p>La conjonctivite : 30 patients de grade 1 et 5 patients de grade 2. 48.6% semblent être liés à la dose du gefitinib.</p> <p>Cinq patients ont développé une érosion de la cornée. Cela n'a pas été considéré comme lié à la dose du gefitinib.</p>
<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>Les données de base dans ces études ont révélé que, dans une population asymptomatique, les effets oculaires identifiés durant le monitoring sont majoritairement transitoires.</p> <p>En conclusion, les résultats de la Phase I et II n'ont révélé aucun effet indésirable oculaire grave comparé à ceux observés dans les études précliniques. En outre, à l'exception d'une minime et traitable kératite ponctuée (tâche sur la cornée), des yeux secs, d'une blépharite, d'une conjonctivite et d'un trichiasis chez quelques patients. Aucune toxicité oculaire n'a été corrélée au gefitinib. Le gefitinib engendre moins de répercussions oculaires que la chimiothérapie. Il n'y a donc aucune preuve pour suggérer un besoin de surveillance ophtalmologique quotidien chez les patients recevant du gefitinib. Tout comme ceux recevant une chimiothérapie, les patients doivent être informés des effets oculaires potentiels avec le gefitinib.</p> <p>Le gefitinib est généralement bien supporté. Ses principaux effets secondaires sont la diarrhée et l'éruption cutanée. Le gefitinib s'est relevé non-dose dépendant au vu des effets oculaires mentionnés (sauf pour les yeux secs lorsque la dose est à \geq525mg/jour). L'effet ophtalmologique cliniquement significatif était l'érosion réversible de la cornée avec des doses élevées de gefitinib. De plus, certains effets oculaires sont dus à une croissance anormale des cils qui engendrent une douleur et un inconfort oculaire.</p>

	<p>Cette étude n'a relevé aucune conclusion rapportée dans l'examen préclinique sur les animaux, c'est-à-dire aspect rugueux de cornée, translucidité cornéenne diffuse et atrophie de la cornée.</p> <p>Une hyperhémie conjonctivale douce, les tâches noires superficielles et réversibles sur la cornée et la blépharite et le trichiasis ont été retrouvés sur un petit pourcentage de patients dans cette étude. Ces effets peuvent être dus à différents facteurs (comme l'âge ou la présence d'une kératoconjonctivite sèche) outre le gefitinib. Une explication possible d'un faible pourcentage d'effets oculaires obtenus est la préexistence d'une sécheresse oculaire (à cause d'un dommage au niveau de la production du film lacrymal engendré par la chimiothérapie). Les patients ayant une kératoconjonctivite sèche préexistante, sont plus à risque de développer des symptômes oculaires suite à traitement anti-EGFR (car l'expression de l'EGFR est davantage présente chez les personnes ayant une kératoconjonctivite sèche que chez ceux ayant des yeux normaux). L'utilisation de larmes artificielles est un bon moyen afin d'adoucir l'agressivité de la kératoconjonctivite.</p>
Perspectives futures	<p>Pour beaucoup d'oncologues les nouvelles thérapies ciblées comme le gefitinib représentent un futur dans le domaine des traitements ; c'est pourquoi il est important que tous les effets engendrés par le gefitinib soient complètement élucidés.</p> <p>La méthodologie pour évaluer les effets oculaires avec le gefitinib peut aider d'autres chercheurs dans leur planification de leurs études ou leur permettre d'utiliser d'autres agents thérapeutiques.</p>
Questions générales Présentation	Toutes les parties sont présentes, bien structurées pour un article dense avec des Phases I et II.
Evaluation globale	C'est surtout la Phase II qui est intéressante dans notre travail car elle énonce les effets secondaires oculaires chez les patients avec cancer non à petites cellules recevant le gefitinib. Aussi, il est intéressant de prendre en compte les antécédents oculaires des patients car ceux-ci peuvent être aggravés selon l'âge ou la pathologie en recevant le gefitinib. L'article contient des éléments pour répondre à notre question de recherche.

Références bibliographique : Loisel, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). Méthodes de recherche en sciences infirmières. Québec : ERPI.

Fortin, M-F. (2010). Fondements et étapes du processus de recherche. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

The administration of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after the failure of erlotinib

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Grossi, F., Rijavec, E., Dal Bello, M.G., Defferrari, C., Brianti, A., Barletta, G., Genova, C., Murolo, C., Cosso, M., Fontaini, G., Boldrini, L., Truini, M. & Pronzato, P. (2012). The administration of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after the failure of erlotinib. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> (69), 1407-1412. Doi: 10.1007/s00280-012-1848-4
Résumé	<p>Les buts : Des études récentes ont démontré que le traitement par erlotinib peut être considéré comme une option pour les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé ayant connu une progression de la maladie après un traitement avec le gefitinib, en particulier chez les patients dont la maladie avait été stabilisée sur une longue période avant le traitement par le gefitinib. Le but de cette étude était d'évaluer le taux de contrôle de la maladie et la toxicité du gefitinib chez les patients dont la maladie a progressé après l'erlotinib.</p> <p>La méthode : De mai 2005 à Août 2006, 15 patients ont reçu 250 mg/jour de gefitinib après avoir eu une progression de la maladie tout en prenant l'erlotinib à une dose de 150mg/jour.</p> <p>Les résultats : Parmi les patients qui ont reçu de l'erlotinib, 1 (7 %) a obtenu une réponse partielle (PR) et 5 (33%) ont atteint une maladie stable (SD). Parmi les patients qui ont reçu gefitinib, aucun n'a atteint une PR et 6 ont atteint un SD (40%). 5 patients sur 6 ayant obtenu PR/SD avec erlotinib ont aussi atteint une SD avec le gefitinib ; 8 patients sur 9 qui ont atteint une progression de la maladie (PD) avec erlotinib ont aussi atteint un PD avec gefitinib. Le temps médian jusqu'à progression (TTP) et la survie globale (OS) étaient de 2.3 et 3.5 mois respectivement. Le TTP et OS chez les patients SD étaient de 3.7 et 7.4 mois respectivement. La toxicité la plus commune avec gefitinib était la peau sèche (grade 1-2) chez 27% des patients et les éruptions acnéiformes et les éruptions/desquamation touchaient 20 % des patients. Les diarrhées (grade 1-2) ont eu lieu</p>

	<p>dans 7% des cas.</p> <p>Conclusions : Ces données suggèrent que les patients qui atteignent PR/SD avec erlotinib bénéficient également de prendre le gefitinib. A l'inverse, le gefitinib est déconseillé chez les patients dont la maladie a progressé.</p>
<p>Introduction Enoncé du problème</p>	<p>Le gefitinib a été le premier EGFR-KIT oral commercialisé.</p> <p>Le gefitinib a montré une augmentation de la survie chez les patients en Asie et chez les patients qui n'avaient jamais fumé. Toutefois, ces avantages ne se sont pas vus dans la population générale. Quatre essais d'études randomisées de phase III sur le gefitinib ont récemment démontré que le médicament offre aux patients une survie sans progression supérieure de la maladie (PFS), un taux de réponse objective plus élevé et une meilleure qualité de vie par rapport à la chimiothérapie à base de platine dans le NSCLC avancé avec une mutation de l'EGFR.</p> <p>Le but de l'étude : Les auteurs ont effectué une étude de phase II pour évaluer gefitinib comme option thérapeutique potentielle chez les patients atteints d'un NSCLC dont la maladie a progressé après un traitement avec erlotinib.</p>
<p>Recension des écrits</p>	<p>Une étude a démontré que l'erlotinib prolonge non seulement la survie chez les patients (6.7 contre 4.7 mois ; $p < 0.001$), mais améliore également leurs symptômes et la qualité de vie. Plus récemment, semblable aux conclusions concernant l'utilisation du gefitinib, deux études randomisées de phase III ont démontré que les résultats de l'erlotinib apportaient une meilleure PFS et un taux de réponse plus élevé par rapport à la chimiothérapie lorsqu'il est utilisé comme traitement de première ligne chez les patients avec la mutation de l'EGFR.</p> <p>Le gefitinib et l'erlotinib ont montré des effets secondaires similaires, en particulier concernant la toxicité de la peau et la diarrhée, bien que l'erlotinib semble être associé à une toxicité plus élevée et une moins bonne tolérance que le gefitinib.</p> <p>Cette différence de toxicité est très probablement due au résultat de la dose clinique : le gefitinib est utilisé à 250 mg/jour, ce qui est seulement un quart de sa dose maximale tolérée, tandis que l'erlotinib est utilisé à sa dose maximale tolérée (150 mg/jour). Toutefois, les données provenant d'essais randomisés comparant le gefitinib à l'erlotinib ne sont pas disponibles.</p>

	Plusieurs études ont rapporté un bénéfice clinique chez des patients atteints d'un NSCLC qui ont pris l'erlotinib après l'échec de traitement par gefitinib. Ces rapports suggèrent que la récupération du traitement par erlotinib peut être une option valable chez les patients qui avait atteint la stabilité de la maladie sur du long terme avant la thérapie par gefitinib.
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	Ils font l'hypothèse que le gefitinib peut être efficace chez des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé et ayant vécu un échec avec le traitement par erlotinib.
Méthodes Devis de recherche	Étude de phase II
Collecte des données et mesures	<p>L'évaluation de la réponse : Les évaluations de réponse par tomodensitométrie ont été effectuées toutes les 8 semaines selon les critères de l'évaluation des réponses des tumeurs dans les cancers solides (RECIST). Le contrôle de la maladie a été défini en terme d'une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR) ou une maladie stable (SD). Le temps de la progression (TTP) a été défini comme étant la période comprise entre le début du traitement et la date à laquelle la progression de la maladie ou la mort était observée. La survie globale (OS) a été définie comme étant la période dès le début du traitement jusqu'à la date du décès.</p> <p>Les analyses de biomarqueurs ont été réalisées par GF à l'Université de Pise, en Italie, en utilisant le séquençage automatisé du domaine kinase de l'EGFR.</p> <p>Les considérations statistiques : Le but de l'étude était d'évaluer le taux de contrôle de la maladie (DCR ; CR + PR + SD > 90 jours) de la thérapie par gefitinib. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer le taux de réponse (RR), OS, TTP et le niveau de toxicité et d'effectuer des évaluations exploratoires de tissu tumoral pour les profils génomiques. Deux étapes MiniMax de la conception de Simon ont été utilisées pour déterminer la taille de l'échantillon. Un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 45% chez les patients éligibles a indiqué l'utilité potentielle de gefitinib, alors qu'un taux de 15% a été fixé comme la limite inférieure d'intérêt avec $\alpha = 0.05$ et $b = 0.2$. Les patients admissibles à l'étude ont reçu du gefitinib via le programme d'accès élargi approuvé par le comité d'éthique de l'Institut national de recherche sur le cancer à Gênes, Italie.</p>

<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>L'évaluation du pré-traitement et le traitement : Les patients admissibles ont reçu le gefitinib à une dose de 250 mg une fois par jour. Le traitement a été poursuivi jusqu'à ce que la maladie commence à progresser, et s'il y avait un niveau intolérable de toxicité, la mort ou le retrait du consentement. L'administration du gefitinib pouvait être interrompue pendant un maximum de 21 jours en cas d'un événement indésirable lié au traitement.</p> <p>Les évaluations de base comprenaient un historique médical complet, examen physique et radiologiques, un dénombrement complet des cellules sanguines et un panneau de biochimie. Les événements indésirables ont été enregistrés toutes les 4 semaines basés sur un examen clinique, une analyse de sang complète et un panneau de biochimie et ont été classés selon l'Institut national du cancer de la Terminologie des Critères d'événements indésirables (version 3.0). Dans le cas où des toxicités de grade 3 ou 4 se produisaient, l'administration de gefitinib pouvait être interrompue pour un maximum de 14 jours pour permettre aux événements indésirables de se résoudre ou de diminuer de gravité.</p> <p>Il était également obligatoire d'enregistrer les niveaux de toxicité des patients qui avaient reçu précédemment un traitement d'erlotinib.</p>
<p>Résultats Traitement des données</p>	<p>De mai 2005 à août 2006, 15 patients ont été inscrits dans l'étude. Tous ont été évalués pour les effets de toxicité, et 12 ont été évalués pour leur réponse au gefitinib. Quatorze des patients (93%) étaient des hommes. L'âge médian des patients était de 65 ans (étendue : 50-85 ans). Neuf des 15 patients (60%) avaient le sous-type adénocarcinome histologique, 3 avaient le carcinome épidermoïde (20%), un avait une bronchioalvéolaire (7%), et 2 patients avaient un NSCLC indéterminé (13%). Trois patients (20%) avaient un PS de 0. Neuf patients avaient un PS de 1 (60%), et 3 patients avaient un PS de 2 (20%). La majorité des patients étaient des anciens fumeurs (67%), 4 patients (27%) n'avaient jamais fumé, et 1 était un fumeur. Avant d'entrer dans l'étude, la majorité des patients (87%) avaient reçu la chimiothérapie, 5 (33%) avaient reçu une radiothérapie et 4 (26%) avaient subi une intervention chirurgicale. Tous les patients avaient reçu l'erlotinib. En ce qui concerne les traitements antérieurs, 4 patients (26%) avaient reçu une chimiothérapie, 7 (47%) avaient reçu 2 chimiothérapies et 2 (13%) avaient reçu 3 régimes de chimiothérapie. Erlotinib a été utilisé comme traitement de première ligne chez 2 (13%) patients. Trois patients (20%) ont reçu une chimiothérapie entre l'administration de l'erlotinib et le gefitinib. L'un des 15 patients (7%) présentait une réponse partielle (PR) avec erlotinib, 5 patients (33%) présentaient une stabilisation de la maladie (SD), et 9 patients (60%) présentaient</p>

	<p>une progression de la maladie (PD). Après l'administration du gefitinib, nous avons observé SD chez 6 patients (40%) et PD chez 6 patients (40%). Trois patients (20%) ne sont pas évaluable pour la réponse (NE) parce qu'ils sont décédés avant la première évaluation du traitement.</p>
Présentation des résultats	<p>Le taux de contrôle de la maladie (DCR) ≥ 90 jours a été atteint chez 5 patients (33%). Cinq patients sur 6 qui avaient atteint un DCR avec erlotinib ont également atteint SD avec gefitinib. Huit des 9 patients qui ont connu PD avec erlotinib ont atteint PD ou NE avec gefitinib. Un patient qui atteint une PD avec gefitinib a aussi atteint une SD avec erlotinib, et un patient qui a atteint SD avec gefitinib avait atteint PD avec erlotinib.</p> <p>La médiane TTP et OS étaient de 2.3 et 3.5 mois respectivement. Le TTP et OS chez les patients qui ont atteint SD étaient de 3.7 et 7.4 mois respectivement.</p> <p>L'effet indésirable le plus fréquent était une toxicité cutanée (grade 1-2 peau sèche), qui a touché 27% des patients. Les rashes acnéiformes et les rashes/desquamations ont affecté 20% des patients. Les diarrhées (grade 1-2) sont survenues chez 7% des patients.</p> <p>Quatorze échantillons de tissus tumoraux étaient disponibles. Aucun des patients de notre étude n'avaient la mutation de l'EGFR. Les mutations K-ras ont été détectées chez 2 patients, mais ne permettent pas de prédire la résistance à l'EGFR-TKI.</p>
<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>Selon les auteurs, ceci est le premier essai qui a évalué le rôle du gefitinib après la progression de la maladie chez les patients avec un NSCLC avancé ayant déjà reçu le traitement par erlotinib. Dans cette étude, 6 patients (40 %) ont atteint SD, et 5 des patients (33%) ont atteint un taux de contrôle de la maladie ≥ 90 jours avec le traitement par gefitinib. Cinq des 6 patients qui ont bénéficié de gefitinib ont également bénéficié de l'erlotinib. Ces résultats suggèrent qu'après un échec avec erlotinib, le traitement par gefitinib devrait être soigneusement examiné dans un sous-ensemble restreint de patients. Cependant, le gefitinib est déconseillée chez les patients qui avaient une progression de la maladie immédiate après le traitement.</p> <p>Les résultats de cet essai sont conformes aux essais précédents et avec l'analyse groupée des rapports de l'erlotinib après échec du gefitinib publié par Kaira et al. (2010) qui suggèrent un bénéfice clinique de l'administration de l'erlotinib chez les patients qui avaient montré une SD avec la thérapie de gefitinib et ceux qui avaient une PFS de plus de 6 mois au cours du traitement avec le gefitinib. Ces résultats sont surprenants</p>

	<p>parce que les deux EGFR-TKI partagent la même activité du blocus de l'EGFR.</p> <p>Il est probable que les tumeurs peuvent posséder à la fois EGFR-TKI-sensible et clones EGFR-TKI-résistants et que seulement EGFR-TKI résistant clones peuvent se développer pendant le traitement de gefitinib. Après l'arrêt du traitement par gefitinib, les clones sensibles peuvent croître plus vite ou mieux survivre que faire des clones résistants. Les chimiothérapies cytotoxiques entre gefitinib et erlotinib pourraient restaurer la sensibilité à l'EGFR-TKI en tuant les cellules erlotinib/gefitinib résistantes ou en induisant des mutations génétiques nouvelles dans l'EGFR. Néanmoins, d'autres chercheurs n'ont trouvé aucune preuve que la chimiothérapie administrée entre deux différents EGFR-TKI affecte soit PFS ou OS dans le deuxième traitement par EGFR-KIT.</p>
<p>Perspectives futures</p>	<p>Riely et al. (2010) ont démontré qu'après la reprise du traitement avec le gefitinib ou l'erlotinib, une amélioration ou une stabilisation de la maladie se sont produites chez la majorité des patients. Dans cette étude, les patients ont repris le traitement avec le même médicament (erlotinib ou gefitinib) et la même dose qu'ils avaient reçu avant l'arrêt du traitement. Il est possible que la progression de la maladie soit très lente en raison de clones cellulaires sensibles à l'EGFR-TKI sur une longue période. Lorsque le traitement a été redémarré avec le même ou un autre EGFR-TKI, la meilleure réponse est souvent une stabilisation de la maladie due à une progression très lente plutôt qu'à un autre EGFR-TKI.</p> <p>Selon les chercheurs, l'erlotinib ou le gefitinib ne devraient pas être interrompus suite à la progression de la maladie chez les patients ayant répondu au traitement ou ayant eu une prolongation de la stabilisation de la maladie due au traitement par erlotinib ou gefitinib. Pour confirmer cette hypothèse, les essais randomisés de la poursuite du traitement par erlotinib ou gefitinib versus placebo ou d'une autre ligne de chimiothérapie sont nécessaires. La comparaison des toxicités de l'erlotinib et du gefitinib entre les patients est un résultat intéressant de cet essai.</p> <p>Le gefitinib ne montre pas toxicité de grade 3-4 par rapport à ceux enregistrés avec l'erlotinib. Les toxicités de grade 3-4 enregistrées pour l'erlotinib incluent des éruptions cutanées acnéiformes (27% des patients) ; rash/desquamation (20% des patients) ; le prurit, la peau sèche et le panaris (7% des patients). Compte tenu de toutes les qualités de toxicité, la quasi-totalité des patients traités par erlotinib avaient des éruptions acnéiformes/desquamation, et la moitié avait de la diarrhée, comparativement à 20% et 7% des patients traités</p>

	<p>par gefitinib. Ces données confirment les soupçons antérieurs au sujet des niveaux plus élevés de toxicités résultant du traitement de l'erlotinib comparé au gefitinib.</p> <p>En conclusion, les résultats suggèrent que le gefitinib peut être une option pour les patients qui ont déjà bénéficié précédemment d'un traitement d'erlotinib. A l'inverse, le gefitinib n'est pas recommandé chez les patients qui ont connu une progression immédiate de la maladie après le traitement de l'erlotinib. Le profil de toxicité du traitement par gefitinib semble être plus acceptable que celui par erlotinib.</p>
<p>Questions générales Présentation</p>	<p>Cette étude contient tous les éléments essentiels. Le titre de l'article et les objectifs sont clairs. L'abstract contient les buts, la méthode, les résultats et les conclusions. Il s'agit d'un article fiable. L'article mentionne les effets indésirables rencontrés avec erlotinib et gefitinib, à savoir, les problèmes de peau (rash cutané, peau sèche, desquamation, panaris) et la diarrhée.</p>
<p>Évaluation globale</p>	<p>Nous estimons que l'article répond aux buts mentionnés. Il fait preuve d'une bonne méthodologie. L'article ne mentionne pas les limites de l'étude. Il s'agit d'une étude de phase II, comprenant 15 patients (c'est peut-être un peu limite). L'étude nous apprend que l'erlotinib est plus toxique que le gefitinib. Cette étude apporte des perspectives intéressantes comme le fait que, selon les chercheurs, l'erlotinib ou le gefitinib ne devraient pas être interrompus suite à la progression de la maladie chez les patients ayant répondu au traitement ou ayant eu une prolongation de la stabilisation de la maladie due au traitement par erlotinib ou gefitinib. Pour confirmer cette hypothèse, les essais randomisés de la poursuite du traitement par erlotinib ou gefitinib versus placebo ou d'une autre ligne de chimiothérapie sont nécessaires.</p>

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI. Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Crinò, L., Dansin, E., Garrido, P., Griesinger, F., Laskin, J., Pavlakis, N., Stroiakovski, D., Thatcher, N., Tsai, C. M., Wu, Y-L. & Zhou, C. (2010). Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. <i>Lancet Oncology</i> (11), 733-740. Doi: 10.1016/S1470-2045(10)70151-0
Résumé	<p>Contexte : Les résultats de deux études de phase III ont montré d'abord que le bevacizumab en première ligne en association avec la chimiothérapie améliore les résultats cliniques chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde avancé ou récurrent (NSCLC). L'étude SAiL (MO19390) a été entreprise pour évaluer l'efficacité et la sécurité du bevacizumab en première ligne combiné avec une chimiothérapie standard dans la pratique clinique.</p> <p>Méthode : Entre août 2006 et juin 2008, les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules, localement avancé non traité, métastatique ou récurrent ont été recrutés pour cette étude ouverte, un seul groupe, une étude de phase IV provenant de centres dans 40 pays.</p> <p>Les patients éligibles avaient été histologiquement ou cytologiquement documentés inopérables, localement avancés, métastatiques ou avec une maladie récurrente (stade IIIB - IV) ; un statut de performance Eastern Cooperative Oncology Group de 0-2 (ECOG) ; et une fonction hématologique, hépatique et rénale adéquate. Les patients ont reçu bevacizumab (7.5 ou 15 mg / kg toutes les 3 semaines) plus chimiothérapie standard pour un maximum de six cycles, suivis par un seul agent bevacizumab jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal était la sécurité ; l'analyse a été faite dans le but de traiter (ITT). Cette étude est inscrite sur</p>

	<p>ClinicalTrials.gov, Numéro NCT00451906.</p> <p>Les résultats : A la coupure des données finales (24 juillet, 2009), une intention de traiter (ITT) la population de 2212 patients a été évaluée. L'incidence des événements indésirables cliniquement significatifs (grade ≥ 3) était d'intérêt particulier généralement faible ; une thromboembolie a eu lieu chez 172 patients (8%) l'hypertension chez 125 (6%), des saignements chez 80 (4%), une protéinurie chez 67 (3%), et une hémorragie pulmonaire chez 15 personnes (1%). 57 patients (3%) sont décédés à cause de ces événements indésirables, avec thromboembolie (26 patients, 1%) et saignement (17, 1%) comme causes les plus fréquentes. La note la plus commune de degré 3 ou des événements indésirables plus graves réputés par les enquêteurs associés au bevacizumab étaient l'embolie pulmonaire (28 patients ; 1%) et l'épistaxis, neutropénie, neutropénie fébrile, et la thrombose veineuse profonde (qui tous sont survenus chez 13 patients [1%]). Bevacizumab a été temporairement interrompu après 28 (2%) des 1347 événements hémorragiques et 72 (7%) des 1025 événements de l'hypertension, et définitivement arrêté après 110 (8%) événements hémorragiques et 40 (4%) des événements de l'hypertension. Pas de nouveaux signaux de sécurité ont été reportés.</p> <p>Interprétation : Nos résultats confirment le profil de sécurité gérable du bevacizumab en première ligne en association avec divers régimes de chimiothérapie standard pour le traitement du NSCLC avancé non épidermoïde.</p>
<p>Introduction Enoncé du problème</p>	<p>Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé est l'un des types les plus communs de cancer avec 1.35 millions de cas nouvellement diagnostiqués et 1.18 millions de décès dans le monde. Bevacizumab est le premier et seul anti-facteur de croissance vasculaire endothélial (anti-VEGF) approuvé comme thérapie pour le traitement de première ligne du NSCLC. Le médicament est également autorisé par l'agence européenne des médicaments et d'administration des aliments et drogues (FDA) pour le traitement du cancer colorectal, le cancer du sein, et le cancer du rein, et par la FDA pour le traitement du glioblastome.</p> <p>Les résultats de la phase 2 et 3 ont montré un profil gérable des effets secondaires du bevacizumab dans le cancer du poumon non à petites cellules de type squameux. Dans la phase 2, les saignements pulmonaires semblaient être l'effet secondaire le plus commun chez les patients souffrant d'un carcinome squameux par rapport à ceux ne souffrant pas d'un carcinome squameux. Dans E4599 et AVAiL, l'incidence de l'hypertension, d'une protéinurie, et des saignements étaient plus élevés dans le groupe du bevacizumab que dans les groupes de contrôle (2 et 3).</p>

	<p>Buts de l'étude : L'étude de la phase IV offre la possibilité d'évaluer les traitements dans une large population, reflétant la pratique clinique dans la communauté réglage. L'étude SAIL (sécurité d'Avastin in Lung) était de phase IV réalisée dans une grande population de patients, avec le but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du bevacizumab en 1^{ère} ligne, associé à une chimiothérapie chez les patients à un stade avancé ou récurrent d'un NSCLC non épidermoïde.</p> <p>L'objectif principal de l'étude SAIL était d'évaluer la sécurité du bevacizumab en association avec la chimiothérapie comme traitement de première intention du NSCLC épidermoïde avancé ou récurrent. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité (le temps de progression de la maladie (TTP) et dans l'ensemble la survie) du bevacizumab dans l'intention de traiter (ITT) et la sécurité du bevacizumab chez des patients qui ont développé des métastases du système nerveux central pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement rapporté pendant toute la durée de l'étude.</p>
Recension des écrits	<p>La première ligne basée sur le bevacizumab suivie par un seul agent bevacizumab jusqu'à la progression de la maladie améliore les résultats cliniques par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients ayant un NSCLC non épidermoïde à un stade avancé comme indiqué dans deux essais de phase III.</p> <p>Dans une phase II, les saignements pulmonaires semblaient être plus fréquents chez les patients atteints d'un carcinome à cellules squameuses que chez ceux avec une maladie non épidermoïde. L'exclusion subséquente des patients avec une histologie épidermoïde d'essais cliniques de bevacizumab dans le NSCLC réduit l'incidence du grade 3 ou des saignements pulmonaires. Dans les études E4599 et AVAIL, l'incidence de l'hypertension, d'une protéinurie, et des saignements étaient plus élevés dans le groupe bevacizumab que dans les groupes de contrôle (2 et 3).</p>
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	Le bevacizumab en première ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules est efficace et sur car les effets secondaires sont gérables.

		Le bevacizumab associé à une chimiothérapie est plus efficace dans le traitement du NSCLC qu'une chimiothérapie toute seule.
Méthodes		Quantitatif Phase IV
Devis de recherche	de	
Population et contexte	et	<p>Population : Les participants à cette étude ouverte et multicentrique de phase IV ont été recrutés dans 40 pays à travers six continents. Au total 2212 patients.</p> <p>Critères d'inclusion : Les patients éligibles étaient histologiquement ou cytologiquement documentés inopérables, localement avancés (Stade IIIB avec lymphatiques supra claviculaire métastases ganglionnaires ou pleural malin ou effusion péricardique), métastatiques (Stade IV), ou NSCLC non épidermoïde récurrents ; un ECOG de statut de performance de 0-2 ; une fonction hématologique, hépatique et rénale adéquate.</p> <p>Critères d'exclusion : Les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules mixé à un cancer à petites cellules et à des tumeurs non à petites cellules ou mixé à des tumeurs ou mixé à des carcinomes adénosquameux avec une prédominance squameuse étaient exclus.</p> <p>Autres critères d'exclusion : antécédent d'hémoptysie dans les 3 mois avant l'enrôlement ; signes radiologiques d'invasion tumorale ou butant les principaux vaisseaux sanguins ; preuve de métastases du SNC, même si précédemment traités ; chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante dans les 6 mois précédant l'inscription ; une chirurgie majeure dans les 28 jours avant l'inscription ; une hypertension incontrôlée ; histoire de troubles thrombotiques ou hémorragiques ; une radiothérapie à visée curative durant les 28 jours avant l'inscription ; présent ou récent d'une utilisation de la pleine dose orale ou anticoagulant par voie parentérale ou thrombolytiques pour des fins thérapeutiques (anticoagulation prophylactique).</p>
Collecte des données et mesures	des et	Le profil de sécurité du bevacizumab en association avec la chimiothérapie comme traitement de première intention a été évalué par enregistrement de tous les effets secondaires sérieux ou non. La détermination de l'association avec le bevacizumab ou la chimiothérapie était à la discrétion de l'investigateur.

Dérroulement de l'étude	<p>Les patients ont reçu un maximum de six cycles de bevacizumab (7.5 ou 15 mg / kg administrés par voie intraveineuse le jour 1 puis toutes les 3 semaines) en combinaison avec une chimiothérapie standard de première intention (la dose de bevacizumab et de chimiothérapie standard est à la discrétion des enquêteurs). Les doublets non-platine et un seul agent de chimiothérapie ont été autorisés si le centre avait l'expérience avec un régime établi, ou chez les patients qui étaient des personnes âgées ou qui avaient un statut de performance (ECOG) de 2. En l'absence d'une progression de la maladie, les patients continuaient à bénéficier d'un traitement de bevacizumab en monothérapie jusqu'à la progression ou jusqu'à ce que des effets toxiques inacceptables aient été signalés ; les patients ne reçoivent pas de bevacizumab au-delà de la progression. Le bevacizumab a été fourni gratuitement aux participants de l'étude par le commanditaire de l'étude, mais la chimiothérapie standard n'a pas été fournie aux centres. Tous les patients ont donné par écrit leur consentement éclairé.</p>
Résultats Traitement des données	<p>Tous les événements indésirables étaient classifiés selon les critères de la terminologie de l'institut national du cancer des Etats-Unis (version 3). Toutes les données pour les événements indésirables ont été obtenues jusqu'à 28 jours après la dernière infusion de bevacizumab. Les événements indésirables présentant un intérêt particulier ont été signalés jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de bevacizumab. Les événements indésirables graves associés avec bevacizumab étaient rapportés pendant toute la durée de l'étude. Des sites réguliers de surveillance (tous les 3 mois au minimum) ont été faits au cours de l'étude. Des évaluations tumorales ont été entreprises selon le traitement de la pratique clinique des médecins. Aucune méthode d'évaluation spécifique ou la fréquence n'ont mandaté de protocole et aucune évaluation centralisée indépendante n'a été faite.</p> <p>Analyses statistiques</p> <p>L'analyse primaire était basée sur l'intention de traiter la population, qui comprenait tous les patients inscrits à l'étude qui avaient au moins une évaluation de postbaseline valide. Toutes les analyses de la démographie, les caractéristiques de base, la sécurité et l'efficacité étaient basées sur l'intention de traiter la population. Pour la population totale de l'étude et pour toute sous-population, l'intervalle de confiance estimé à 95% pour divers taux d'événements a été calculé. L'incidence des effets indésirables graves (<1%) rares a été estimé à environ -0.4% à 0.5% pour la population totale de l'étude, et l'incidence des rares graves effets indésirable a été estimé à environ -1.7% à 2.3% pour toute sous-population de 500 patients. Tous les effets indésirables graves des</p>

	<p>événements et des événements indésirables d'intérêt particulier étaient résumés par les taux d'incidence (toutes les occurrences, quelle que soit la gravité et la relation causale avec le traitement bevacizumab).</p> <p>Les données pour les deux doses de bevacizumab ont été analysées ensemble, puisque aucune différence de l'incidence des événements indésirables n'a été signalé entre les doses dans les phases 2 et 3 précédentes. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS (version 9.1.3). Cette étude est inscrite sur ClinicalTrials.gov, numéro NCT00451906.</p>
Présentation des résultats	<p>L'incidence des événements indésirables associés au bevacizumab a été évaluée : l'hypertension, la protéinurie, les complications de la cicatrisation, les perforations gastro-intestinales, des événements artériels et thromboemboliques veineux, une hémoptysie, une hémorragie du SNC, d'autres hémorragies, et l'insuffisance cardiaque congestive. La gestion des événements indésirables a été selon la pratique clinique standard de chaque institut et n'était pas centralement spécifique.</p> <p>834 patients (38%) ont rapporté des effets indésirables graves et 288 des patients (13%) ont eu un grave évènement qui a été jugé par les enquêteurs pouvant être associé au bevacizumab (tableau 2).</p> <p>Les trois évènements indésirables les plus graves et les plus fréquents (tous grades) étaient des évènements thromboemboliques (142 patients, 6%), des saignements (81, 4%), et des perforations gastro-intestinales (28, 1%). Les événements les plus communs de grade 3 ou plus considérés par les enquêteurs d'être associé au bevacizumab étaient l'embolie pulmonaire (28 patients, 1%) et l'épistaxis, la neutropénie fébrile, la neutropénie et la thrombose veineuse profonde (tous produite chez 13 patients [1%]).</p> <p>Peu de patients ont rapporté des effets indésirables de grade 3 ou plus élevé d'un intérêt particulier ; événements thromboemboliques et l'hypertension étaient plus fréquents. La plupart des évènements hémorragiques étaient des grades 1-2 d'épistaxis. 15 (1%) des patients avaient cliniquement des hémorragies pulmonaires (grade ≥ 3) (Y compris deux de grade 5 d'évènements hémorragiques pulmonaires 6 hémoptysies de grade 5 ; <1% des ITT population). Neutropénie de grade 3 ou plus élevé a été signalé chez 134 patients (6%) et la neutropénie fébrile chez 55 des patients. (3%). Des nausées de grade 3 ou plus ont été rapportées par 58 patients (3%) et des vomissements par 63 patients (3%).</p> <p>Le taux de contrôle de la maladie chez les patients atteints d'une évaluation de la maladie post-baseline (2036</p>

	des 2212 patients, 92 %) était de 89 % (1805 patients) ; 65 patients (3%) avaient une réponse complète, 984 (48 %) avaient une réponse partielle, et 756 (37%) avaient une maladie stable.
Discussion Intégration de la théorie et des concepts	<p>L'objectif principal de l'étude SAiL était d'évaluer la sécurité du bevacizumab en première ligne dans une large population de patients avec un NSCLC métastatique non épidermoïde.</p> <p>Les conclusions de l'étude ont confirmé le profil de sécurité bien établi et gérable du bevacizumab, ajouter à la preuve d'efficacité en soutenant l'utilisation du bevacizumab dans le traitement de première ligne et d'établir la pertinence des résultats de l'étude randomisée de la phase III au traitement par bevacizumab dans un cadre clinique-pratique.</p> <p>Les conclusions de cette étude fournissent l'assurance qu'avec une gestion appropriée, tous ces patients peuvent profiter de la thérapie à base de bevacizumab, sans un risque accru de graves événements indésirables liés avec le bevacizumab.</p> <p>Ces résultats confirment que le bevacizumab est acceptable et cohérent en association avec différentes chimiothérapies.</p> <p>Les résultats de l'étude SAiL montrent que le bevacizumab en première ligne en combinaison avec la norme standard de chimiothérapie et poursuivi jusqu'à progression de la maladie a un profil d'innocuité acceptable et gérable. Ceci, sans nouveaux signaux de sécurité signalés en offrant des avantages cliniques pour les patients à un stade avancé ou récurrent d'un NSCLC non-squameux.</p>
Perspectives futures	Les limitations de l'étude : Toutefois, les limites de cette étude, incluant les méthodes non-standards et la synchronisation des évaluations tumorales et l'absence d'évaluation de l'efficacité indépendante centralisée devraient être envisagées lors de l'interprétation des données.
Questions générales Présentation	Cette étude contient tous les éléments essentiels. Le titre de l'article et les objectifs sont clairs. L'abstract contient le résumé, la méthode, les résultats et l'interprétation. L'article commence par l'introduction, suivi de la méthode (patients, procédures, analyses statistiques, le rôle de la fonction source), les résultats, la discussion, les contributeurs, les conflits d'intérêt, les acquittements et les références. Nous estimons qu'il s'agit d'un article

	fiable.
Évaluation globale	Nous estimons que l'article répond aux buts mentionnés. Il fait preuve d'une bonne méthodologie (comme mentionné ci-dessus). L'article mentionne les limites de l'étude. L'article répond à notre question de recherche à savoir qu'il parle des effets secondaires obtenus avec le bevacizumab. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec le bevacizumab sont : l'hypertension, les saignements et la protéinurie.

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI. Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

Second- and further-line therapy with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer in daily clinical practice

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Krainhöfer, J., Walther, M., Steinert, M., & Reissig, A. (2014). Second-and further-line therapy with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer in daily clinical practice. <i>BioMed Research International</i> , 1-10. Doi: 10.1155/2014/987150
Résumé	Introduction : Le but de cette étude rétrospective était d'examiner l'effet de l'erlotinib chez les patients à un stade avancé avec un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) dans la deuxième ligne et la poursuite du traitement dans la pratique clinique quotidienne. Méthode : Les patients avec un NSCLC histologiquement ou cytologiquement prouvé (n = 84) traités par erlotinib en

	<p>deuxième ligne (n = 34), en troisième ligne (n = 36), et un traitement de plus de 3ème ligne (n= 14) étaient examinés pour la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), le taux de contrôle de la maladie (DCR), la durée du traitement et les effets indésirables.</p> <p>Résultats : La médiane de survie sans progression (PFS) de toutes les lignes était de 83 jours (IC entre 70 et 96), l'OS était de 7 mois (IC entre 4.7 et 9.3), le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 66,2 % (IC 55-77 %), et le taux de survie à 1 an était de 33 % (IC 22-43 %), sans différence significative entre les lignes de thérapie. La durée médiane de traitement était de 76 jours. Les patients présentant une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR-M) ont atteint la plus haute PFS (204 jours) tout comme les patients ayant une bonne performance (ECOG 0-1 : 94 contre ECOG 2-3 : 65 jours, p=0,035). Les patients atteints de l'EGFR-mutation ont également révélé un DCR de 100 %. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une éruption cutanée (69 %) et la diarrhée (41 %), sans différence significative entre les lignes de thérapie. Chez 24 patients, la dose de traitement a été réduite et chez 18 patients, la thérapie a été interrompue.</p> <p>Conclusions : Erlotinib fonctionne dans toutes les lignes de thérapie sans aucune différence significative dans l'efficacité et les effets secondaires.</p>
<p>Introduction Enoncé du problème</p>	<p>L'erlotinib est bien examiné dans le traitement de première ligne et thérapie de deuxième ligne. Par conséquent, le sujet de cette étude était d'évaluer l'impact et les effets secondaires de l'erlotinib dans la thérapie de deuxième ligne et plus dans la pratique clinique quotidienne. En outre, nous avons jeté un coup d'œil de plus près entre les différences des différentes lignes.</p>
<p>Recension des écrits</p>	<p>Erlotinib est un inhibiteur du facteur de croissance épidermique récepteur (EGFR) qui bloque le site de liaison pour l'ATP intracellulaire. Par conséquent, les ligands ne peuvent plus activer le récepteur, car les voies de signalisation sont initiées par la phosphorylation de la tyrosine avec de l'ATP. L'EGFR activé augmente la prolifération, la motilité cellulaire, l'angiogenèse et induit des protéines anti-apoptotiques. En conséquence, l'erlotinib est sensé avoir l'effet inverse sur la tumeur. L'erlotinib est utilisé pour le traitement du NSCLC. Un avantage essentiel de l'erlotinib est sa forme simple d'application orale quotidienne, qui est bien tolérée par les patients.</p> <p>Dans une étude de phase IV sur l'efficacité et la sécurité de la thérapie avec l'erlotinib, le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 69%, la plupart du temps la maladie était stable (SD) (55%). La survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) étaient de 3.3 et de 7.9 mois, respectivement. Dans un sous-groupe de patients, l'influence de l'EGFR-mutation a été examinée. Environ 50% des sujets atteints d'une mutation ont eu une réponse par rapport à 3% avec le récepteur de type sauvage. En outre, 65% des patients ont souffert d'éruptions cutanées et 10% de diarrhée, et la</p>

	thérapie a due être interrompue dans 5% des cas dû aux effets secondaires. D'autres effets secondaires ont été les vomissements, la stomatite, les douleurs abdominales, la fatigue, la dyspnée, la toux, l'anorexie, les infections, la conjonctivite, la kératoconjonctivite sèche et les ulcères buccaux, le panaris, l'alopécie et la dysgueusie. Les paramètres hépatiques et de la bilirubine augmentés ont été rarement observés.
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	L'erlotinib peut être utilisé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules dans le cadre d'une seconde ligne ou plus (3 ^{ème} , 4 ^{ème} et 5 ^{ème} ligne). L'erlotinib (utilisé en 3 ^{ème} , 4 ^{ème} , 5 ^{ème} ligne) engendre différents effets secondaires comme des éruptions cutanées, des diarrhées et d'autres encore.
Méthodes Devis de recherche	Quantitatif. Etude ouverte, mono centrique, rétrospective et observationnelle
Population et contexte	Population : 84 personnes Critères d'inclusion : Les patients âgés de plus de 18 ans avec un NSCLC histologiquement avancé ou cytologiquement confirmé de stade IIIB et stade IV, d'après la septième classification TNM. Patients ayant au moins une lésion tumorale accessible et ayant reçu au moins un premier traitement ont été recrutés. Après avoir expliqué les options thérapeutiques aux patients, soit de continuer une chimiothérapie intraveineuse soit de recevoir l'erlotinib, tous les patients qui ont choisi l'erlotinib en seconde, 3 ^{ème} , 4 ^{ème} ou 5 ^{ème} ligne ont été sélectionnés. Les patients devaient avoir une fonction rénale et hépatique normale, ainsi qu'une fonction hématologique suffisante (globules blancs $\geq 3 \times 10^9$ / litre et / ou thrombocytes $\geq 100 \times 10^9$ / litre), était obligatoire. Une radio chimiothérapie combinée a été considérée comme la première ligne de thérapie systémique. Critères d'exclusion : Les patients ayant un NSCLC de stade I, II et IIIa, première ligne de traitement avec l'erlotinib, ou une fonction rénale et hépatique inappropriée.
Collecte des données et mesures	Analyses statistiques : La PFS a été calculée dès le début du traitement avec l'erlotinib ou jusqu'à ce qu'une progression de la maladie soit observée ou jusqu'à la mort du patient. L'OS est défini dès le début du traitement de l'erlotinib jusqu'à la mort, et le taux de réponse a été évalué selon les critères de l'évaluation des réponses des tumeurs dans les cancers solides (RECIST) version 1.0.

	<p>Les données qualitatives sont données à titre de chiffres et de pourcentages.</p> <p>Les données quantitatives sont caractérisées par la médiane et l'interquartile (IQR). Pour comparer la meilleure réponse et le taux de contrôle de la maladie (DCR) entre les différentes lignes de thérapie, le test de Chi2 a été utilisé.</p> <p>Pour la survie sans progression (PFS), ainsi que la survie globale (OS), la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour obtenir des estimations pour la survie médiane ainsi que l'intervalle de confiance (95%).</p> <p>Le log rank test a été utilisé pour comparer des courbes de survie des patients ayant des caractéristiques différentes. Le niveau de signification a été fixé à 0.05.</p>
Dérroulement de l'étude	<p>Les caractéristiques de base</p> <p>90 patients atteints d'un NSCLC ont été traités avec l'erlotinib d'octobre 2005 à décembre 2012. Parmi ces patients, 84 répondent aux critères d'inclusion et ont été inclus. Les patients étaient majoritairement des hommes (86,9%) ayant un cancer du poumon de stade IV (97,6%) selon Eastern Cooperative Oncology Group. Ils avaient un statut de performance (PS) 1 (47,6%) ou de 2 (41,7%). Les principaux types de cancers étaient des carcinomes squameux (56,0%) et des adénocarcinomes (23,8%). L'âge médian au début du traitement par erlotinib était de 70 ans (IQR 63-73, 50- gamme 84). Les fumeurs actuels ou anciens constituaient 76,2% de l'étude. Le statut de mutation EGFR était connu chez 24 (28,6%) des patients ; 4 d'entre eux (16,7%) avaient une mutation positive. L'appartenance ethnique était de race blanche.</p> <p>Avant le traitement par l'erlotinib, les patients ont été exposés à 14 types différents de mono- et double-combinaison de chimiothérapies ; dans 14,3% des patients, la radio chimiothérapie combinée était réalisée. La plupart des thérapies étaient constituées de platine (98,8%). Les traitements les plus fréquents ont été paclitaxel combiné avec le carboplatine (n = 72 ; 85,7%), le docétaxel (n = 31 ; 36,9%), et la vinorelbine combinée avec le carboplatine (n = 13 ; 15,5%). En général, les patients ont reçu deux traitements de ligne avant l'erlotinib : 34 patients (40,5%) ont reçu l'erlotinib en deuxième ligne, 36 (42,9%) en troisième ligne, et 14 (16,7%) en quatrième ligne.</p> <p>Chaque patient a été chargé de prendre le médicament à la même heure, une fois par jour, avec un intervalle entre les repas. Habituellement, la dose de départ a été de 150 mg par jour, mais les patients dans une condition difficile pouvaient recevoir une dose réduite dès le début. Chaque patient a été conseillé d'appliquer la protection de la peau pour éviter les éruptions cutanées et comment préparer la nourriture en cas de diarrhée. En cas d'effets indésirables (grade III ou IV le traitement a été interrompu jusqu'à la récupération. Par la suite, le traitement a été poursuivi comme précédemment ou avec une réduction de dose ou encore terminé dans certains cas, en fonction du scénario particulier. Un traitement symptomatique de l'opéramide a été inclus pour la diarrhée et cortisone- et / ou antibiotique contenant des onguents pour</p>

	<p>les éruptions cutanées.</p> <p>Les patients ont été examinés une fois par mois en ce qui concerne les effets indésirables (classification : Cancer Therapy Evaluation Program, Critères terminologie commune pour les événements indésirables, Version 4.0) ou les indicateurs de progression. En cas d'une détérioration clinique ou d'un examen physique pathologique, une évaluation diagnostique a été réalisée immédiatement. Habituellement, la taille de la tumeur a été évaluée par tomographie assistée par ordinateur (CT) ou la tomographie par émission de positrons / tomodensitométrie (PET / CT) tous les trois mois. Les patients ont été évalués pour l'histologie, le tabagisme, le stade de la tumeur, et l'état de performance lors de l'introduction de l'erlotinib. En outre, la durée du traitement par l'erlotinib, nombre de traitements antérieurs et suivants, et les effets secondaires de l'erlotinib ont été évalués.</p> <p>La thérapie avec erlotinib</p> <p>La durée médiane du traitement avec erlotinib était de 76 jours (IQR 39-139.5) allant jusqu'à 851 jours.</p>
<p>Résultats Traitement des données</p>	<p>La taille de la tumeur a été évaluée par tomographie assistée par ordinateur (CT) ou la tomographie par émission de positons / tomodensitométrie (PET / CT) tous les trois mois.</p> <p>Les effets indésirables ont été classifiés selon le programme d'évaluation de la thérapie du cancer</p> <p>L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS 21.0 pour Windows.</p>
<p>Présentation des résultats</p>	<p>La médiane de survie globale de tous les patients se situe à 7 mois (IC 04.07 à 09.03). Les hommes (7 contre 9 mois chez les femmes, $p= 0,38$), les patients avec un adénocarcinome (5 contre 9 mois dans les carcinomes avec cellules squameuses ($p= 0,99$) et les patients atteints de moins bonnes performances ECOG (ECOG 2-3 : 5 mois contre ECOG 0-1 : 7 mois, $p= 0,127$) avaient une plus courte médiane de survie globale. Concernant les toxicités cutanées, les patients sans éruption cutanée avaient une médiane de survie globale de 8 mois, ceux avec une éruption cutanée légère (grades 1-2) avaient une médiane de survie globale de 9 mois, et en cas d'éruption cutanée sévère (grades 3-4), la médiane de survie globale était de 7 mois ($p= 0,217$). L'erlotinib dans la deuxième ligne avait une médiane OS de 7 mois et en troisième ligne 4 mois et pour la 4ème et plus, la médiane de survie globale était de 9 mois ($p= 0,178$). Les</p>

antécédents de tabagisme n'ont eu aucune influence significative sur la médiane OS médiane (Fumeurs 7 mois ; non-fumeurs 6 mois, $p = 0,513$).

Mutations : En ce qui concerne le statut de mutation, les patients présentant des mutations de l'EGFR avaient une médiane de survie globale de 14 mois (IC à 5.1-22.9), tandis que les patients qui étaient EGFR-négatif avaient une survie globale de 12 mois (CI 0,6-23,4).

Survie globale à 1 an : Toutes les lignes confondues, 33 % des patients étaient en vie au bout de 12 mois, y compris 49 % de ceux qui reçoivent la quatrième ligne et plus et 31 % reçoivent un traitement de deuxième ligne, et la plus basse valeur de 28 % a été observée dans le traitement de troisième ligne.

Survie sans progression de la maladie (PFS) : La médiane de survie sans progression de tous les patients était de 83 jours (CI 70.0- 96.0). Les femmes (PFS médiane de 89 jours contre 83 jours chez les hommes, $p = 0,32$), les non-fumeurs (médiane PFS 94 jours par rapport à 83 jours chez les fumeurs, $p = 0,401$), les patients ayant une éruption cutanée (grades 1-2: 91 jours, grades 3-4: 94 jours, et aucune éruption cutanée: 83 jours, $p = 0,065$), et les patients avec l'interruption du traitement en raison d'effets secondaires (PFS médiane de 98 jours contre 73 jours chez les patients sans interruption, $p = 0,259$) semblaient supposer une plus longue médiane de PFS. En ce qui concerne les lignes de thérapie, les patients de troisième ligne avaient la plus longue médiane de PFS (89 jours contre 80 jours en seconde ligne contre 84 jours dans la quatrième ligne et plus, $p = 0,886$), mais le résultat n'est pas statistiquement significatif. Les patients ayant la mutation positive de l'EGFR avaient une médiane de PFS beaucoup plus importante que les patients ayant la mutation négative. (204 jours (CI 0.0 - 444.1) contre 73 jours (CI 35.9 à 110.1)). L'histologie a eu moins d'impact sur la PFS (adénocarcinomes 83 jours, le carcinome à cellules squameuses 84 jours, $p = 0,188$). Une PFS significativement meilleure a été observée chez les patients avec un bon état de performance (ECOG 0-1 : 94 jours contre ECOG 2-3 : 65 jours, $p = 0,035$.)

La meilleure réponse à l'erlotinib a été rapportée pour 74 patients. Dans huit cas, la réponse n'a pas été évaluable parce que le traitement a été arrêté après quelques jours (1-20 jours) en raison des effets secondaires ou une détérioration de l'état de performance. Une autre patiente a arrêté la thérapie après 4 jours en raison de non-compliance.

Le taux de contrôle de la maladie : L'analyse n'a révélé aucune différence significative du taux de contrôle de la maladie chez les patients ayant ou non la mutation de l'EGFR. D'autres caractéristiques comme le sexe, l'histologie du cancer, l'éruption cutanée ou non, le tabagisme ne diffère pas significativement.

	<p>Interruption de traitements : Chez les patients avec une interruption du traitement en raison d'effets secondaires, une tendance non significative pour une baisse du taux de progression a été rencontrée (DCR avec une interruption de 82.4 %, sans 60,7 % p= 0.146).</p> <p>Effets secondaires, réductions des doses et interruption de traitements : Dans l'ensemble, 21 différents effets secondaires ont été observés. Comme on le sait les effets secondaires les plus fréquents des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) étaient des éruptions cutanées de tous grades (69,3% des patients) et la diarrhée (41,3%), pour la plupart (grades éruption légère ou modérée 1-2 : 39 patients (52,0 %), les diarrhées de grade 1-2 : 23 (30,6 %)). D'autres effets indésirables fréquents ont été des nausées et des vomissements, la douleur et la neurotoxicité.</p> <p>Événements indésirables degré 3 ou plus : En ce qui concerne les patients atteints d'un événement indésirable qui était de grade 3 ou plus, aucune ligne de thérapie était significativement plus touchée par les événements indésirables (tous grades effets secondaires 3-4 : p= 0.695, éruption cutanée grades 3-4 : p = 1.00, et la diarrhée 3-4 : p= 0.783), mais il semble y avoir une tendance à des effets secondaires les plus importants dans le groupe de troisième ligne. Les raisons ayant poussé à une réduction de la dose sont des éruptions cutanées 3 (n = 4), rash de degré 2 (n = 3), la diarrhée de grade 3 (n = 1), et la stomatite de grade 3 (n = 1).</p> <p>Interruption du traitement dû aux effets secondaires : En raison d'événements indésirables, le traitement de l'erlotinib a dû être stoppé chez 24,0% (n = 18) des patients. Deux d'entre eux (11,1%) avait eu une deuxième pause. La première rupture était en moyenne de 8,5 jours (IQR 14.07.25), allant de 5 à 29 jours. Les deuxièmes pauses étaient de 6 et 8 jours. Les raisons de l'interruption étaient une éruption cutanée (grade 3 : n = 6, grade 2 : n = 2), la diarrhée (grade 3 : n = 2), la douleur (grade 4 : n= 2), vomissements (grade 3 : n = 1), la stomatite (grade 2 : n = 1) et les effets combinés latéraux (n = 4). L'un des deux patients avec deux interruptions de l'erlotinib ont combiné les effets secondaires des éruptions cutanées, de la diarrhée et de la douleur (tout grade 3), tandis que l'autre avait une éruption cutanée (Grade 3) plus l'alopecie (grade 2).</p>
<p>Discussion</p> <p>Intégration de la théorie et des</p>	<p>Dans cette étude-ci, la médiane de survie globale pour toutes les lignes de thérapie était de 7 mois, ce qui est comparable aux résultats de 6,7 mois qui ont été rapportés pour la deuxième ligne et traitement de troisième ligne dans l'étude BR.21.</p> <p>En se référant aux différentes lignes de thérapie, aucune différence significative n'a été observée. Néanmoins, la</p>

concepts	<p>médiane de survie globale dans la quatrième ligne et plus a été plus de deux fois la médiane de survie globale de la troisième ligne. Fait intéressant, le taux de contrôle de la maladie (DCR) ainsi que le taux de survie le plus élevé à un an a été détectée dans la 4ème ligne et plus. Ces résultats pourraient être causés par la sélection et/ou des changements dans les caractéristiques tumorales au cours de plusieurs lignes de thérapie qui devraient être confirmées dans une large étude.</p> <p>D'une manière générale, l'erlotinib a été bien toléré. Les effets secondaires étaient pour la plupart des éruptions cutanées et la diarrhée, qui étaient bien gérables via un traitement symptomatique, des réductions de dose et / ou une interruption de la thérapie. En ce qui concerne l'ensemble des lignes de thérapie, aucune différence significative dans les événements indésirables n'a été observée. Les patients avec un traitement de troisième ligne avaient le plus faible taux d'effets secondaires graves, mais ce phénomène n'a pas encore été décrit dans des études plus importantes, il peut être le résultat d'une petite taille de l'échantillon. Le groupe ayant une thérapie de troisième ligne a eu la plus longue médiane de survie sans progression et en même temps les moindres effets secondaires.</p> <p>Conclusions : L'erlotinib applicable par voie orale, est un médicament anti tumorale bien toléré. Les effets secondaires les plus courants sont légers ou modérés comme des éruptions cutanées et de la diarrhée. La médiane de survie sans progression de la thérapie à l'erlotinib était de 83 jours, la médiane de survie globale était de 7 mois et le taux de contrôle de la maladie était de 66,2 %. Les patients avec une mutation de l'EGFR avaient la médiane de survie sans progression la plus longue (204 jours) et le taux de réponse le plus élevé (33%). Erlotinib utilisé dans toutes les lignes de thérapie sans aucune différence significative dans l'efficacité et les effets secondaires. En comparant les lignes de thérapie, l'erlotinib offrait la plus longue médiane de survie sans progression à la 3ème ligne, tandis que les patients avec erlotinib en thérapie de quatrième ligne et plus ont eu la médiane de survie globale, le taux de contrôle de la maladie et le taux de survie à 1 an le plus long. Cependant, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Par conséquent, les résultats devraient être prouvés dans une grande étude.</p> <p>Les limites de l'étude : L'étude a été menée rétrospectivement seulement chez des patients de race blanche et la taille de l'échantillon était relativement petite. Néanmoins, il existe seulement un nombre limité de patients recevant différentes lignes de thérapie. En outre, comme les patients ont été impliqués dans la décision de recevoir erlotinib ou une chimiothérapie, ils peuvent être plus compliants que d'habitude. Une autre limitation est la conception de l'étude mono centrique, qui peut avoir causé le biais.</p>
----------	--

Perspectives futures	Il pourra être spéculé que les patients sans mutation de l'EGFR peuvent avoir le plus grand bénéfice de l'erlotinib à la troisième ligne et suivantes.
Questions générales Présentation	Toutes les parties de l'article sont présentes et différenciées. Le résumé contient l'introduction, la méthode, les résultats et la conclusion. Les chapitres sont construits de façon claire, bonne méthodologie, tableaux explicatifs, contenu pertinent pour la discussion en rapport avec l'étude.
Evaluation globale	Cet article répond à notre question de recherche. De nombreux effets secondaires sont mentionnés. Les plus fréquents sont mis en évidence. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec l'erlotinib sont le rash et la diarrhée. Il est intéressant de découvrir les résultats qu'il s'agisse d'une phase II, III IV ou plus. Présence des limitations de l'étude. Beaucoup de résultats sont mentionnés.

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI. Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

A phase II trial of gefitinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer not harboring activating EGFR mutations

Aspects du rapport	Contenu de l'article
Références complètes	Ki Choi, M., Yong Hong, J., Jin Chang, W., Jin Kim, M., Min Kim, S., Ae Jung, H., Do, I-G., Choi, Y-I., Sun, J-M., Seok Ahn, J., Park, K., & Ahn, M-J. (2015). A phase II trial of gefitinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer not harboring activating EGFR mutations: implications of sensitive EGFR mutation test. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 75, 1229-1236. DOI 10.1007/s00280-015-2740-9
Résumé	<p>Objectif : dans le cancer du poumon non à petites cellules, l'efficacité du traitement au gefitinib dépend de la mutation de l'EGFR. De nombreuses données cumulées provenant d'autres études cliniques démontrent que les patients ayant une mutation «de type sauvage» de l'EGFR répondaient favorablement au traitement (bon contrôle de la maladie DCR : disease control rate).</p> <p>Le but : évaluer l'efficacité et la toxicité du gefitinib dans le cancer du poumon non à petites cellules chez des patients coréens ayant le type sauvage de l'EGFR après échec de la chimiothérapie.</p> <p>Patients et méthode : patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé ou récidivant avec le type sauvage de l'EGFR ont été sélectionnés. Gefitinib (250mg/jour) a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Toutes les 8 semaines, un taux de contrôle de la maladie a été fait.</p> <p>Résultats : sur un total de 85 patients (53 hommes et 32 femmes) ; moyenne d'âge : 60 ans (étendue entre 30 et 86 ans) ont été sélectionnés entre octobre 2010 et mai 2013. 74 patients avaient un adénocarcinome. 43 patients étaient traités avec du gefitinib comme seconde-ligne de la chimiothérapie. 11 patients ont montré une réponse partielle et 21 ont une maladie stable. Le taux de réponse objective était de 12.9% et le taux de contrôle de la maladie (DCR) à 8 semaines était de 37.6%. La survie sans progression de la maladie et la</p>

	<p>survie globale étaient de 1.9 et 10.9 mois. Les rashes cutanés étaient l'effet secondaire le plus fréquent. Les patients présentant un degré plus élevé de rash cutané ont augmenté la PFS avec le gefitinib comparés aux patients n'ayant pas fait l'expérience de rash cutané (résultat significatif). Un patient a développé unILD de grade 2. Parmi 11 répondants au gefitinib, 6 patients avaient une mutation de l'EGFR par un acide nucléique peptidique. En vue des 79 patients, excluant 6 mutations positives, le taux de réponse au gefitinib est alors de 6.3% et le DCR à 31.8% après 8 semaines.</p> <p>Conclusion : une petite proportion des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules avec le type sauvage de l'EGFR bénéficient du gefitinib. Ainsi, une optimisation des diagnostics au niveau des mutations des récepteurs peut avoir une conséquence sur le type de patients pouvant être candidats ou non à recevoir le gefitinib.</p>
<p>Introduction Enoncé du problème</p>	<p>Des études ont montré une meilleure efficacité de la chimiothérapie sur les TKI chez les patients atteints d'un NSCLC avec le type sauvage de l'EGFR. Cependant, certains patients avec le type sauvage trouvent des avantages avec les TKI. Dans la pratique, un grand nombre de patients avec le type sauvage reçoivent l'EGFR TKI. Dans cette étude, les auteurs ont essayé d'étudier l'efficacité et la toxicité du gefitinib en monothérapie chez les patients coréens atteints d'un NSCLC avec le type sauvage qui ont échoué antérieurement avec une chimiothérapie.</p>
<p>Recension des écrits</p>	<p>L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine du récepteur du facteur de kinase de croissance épidermique (EGFR ITK), tels que le gefitinib et erlotinib ont eu un impact majeur sur la gestion du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé. Plusieurs études, sans tenir compte des mutations de l'EGFR ont montré l'impact clinique positif du gefitinib et de l'erlotinib comparé à la chimiothérapie et un placebo. Ainsi, le gefitinib et l'erlotinib ont été approuvés dans plusieurs pays.</p> <p>En outre, depuis la découverte de mutations d'activation du domaine tyrosine kinase de l'EGFR en tant que conducteur oncogénique dans le NSCLC, l'EGFR TKI a été utilisé chez les patients ayant une mutation positive. En conséquence, plusieurs grandes études de phase III randomisées ont montré que EGFR TKI doit être considéré comme le traitement de première ligne optimale dans cette population.</p> <p>Plus tard, des études ont montré que l'EGFR TKI ne montre aucune amélioration clinique face à un placebo pour le type sauvage de l'EGFR chez des patients ayant un NSCLC.</p>

		<p>Pour le gefitinib, chez les patients avec une mutation positive de l'EGFR (EGFR+), leur survie sans progression de la maladie (PFS) est significativement plus longue que ceux avec EGFR+ traités avec une chimiothérapie. Cependant, la majorité des patients atteints d'un NSCLC n'ont pas une activation de la mutation de l'EGFR.</p>
Cadre théorique ou conceptuel		Aucun
Hypothèses		Ils font l'hypothèse que le gefitinib chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petite cellules peut être bénéfique après échec d'une chimiothérapie.
Méthodes Devis de recherche	de	Quantitatif descriptif prospectif longitudinal. Etude de phase II
Population et contexte		<p>Population : 85 personnes. ; coréens atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules soit avancé ou une récidive.</p> <p>Critère d'inclusion : ayant reçu au moins une chimiothérapie durant 3 cycles ; tumeur sans mutation active de l'EGFR ; ayant au moins une lésion mesurable en accord avec les critères de l'évaluation des réponses des tumeurs dans les cancers solides (RECIST) 1.1 ; minimum 18 ans ; selon l'ECOG, les patients ont un statut fonctionnel égal ou inférieur à 2 ; bonne fonction de la moelle osseuse, des reins et du foie.</p> <p>Critères d'exclusion : Les patients ont été exclus de l'étude s'ils avaient des antécédents de traitement EGFR TKI. Autres critères d'exclusion comprenaient des tumeurs ayant précédemment connu des mutations K-ras ou T790M mutation ; une thérapie anticancéreuse systémique au cours des 3 semaines précédentes ; une autre tumeur maligne invasive au cours des 2 dernières années, sauf le cancer non mélanique de la peau , le cancer du col de l'utérus , ou le cancer papillaire de la thyroïde ; la présence d'une grossesse ou l'allaitement ; antécédents de maladie cardiaque cliniquement significative telle que définie par une grave arythmie , l'insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois ; et infection grave active ou d'une maladie psychiatrique qui empêcheraient l'obtention consentement éclairé.</p>
Collecte des données et mesures	des et	Des échantillons de tumeur de chaque patient dans cette étude ont été obtenus soit par des procédures diagnostiques ou chirurgicales. La mutation de l'EGFR a été déterminée avant toute chimiothérapie. L'analyse mutationnelle de l'EGFR (exons 18-21) a été réalisée par séquençage directionnel de réaction en chaîne par

	<p>polymérase (PCR) des fragments amplifiés de l'ADN génomique à partir de tissus inclus en paraffine. Chez 8,2 % des patients, des mutations du gène EGFR ont été analysées par un acide nucléique peptidique (PNA) par la méthode PCR de serrage.</p> <p>Toutes les 8 semaines, afin d'évaluer la réponse au traitement ou la progression de la maladie, un CT scan de la poitrine est fait. La réponse objective est évaluée par le RECIST.</p> <p>Les événements indésirables ont été surveillés et classés selon les critères de terminologie commune des événements indésirables (version 3.0).</p> <p>Le taux de réponse et les caractéristiques cliniques des patients ont été évalués en utilisant le test du chi carré ou le test exact de Fisher.</p> <p>La PFS a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'à la date de la première documentation de la progression de la maladie ou du dernier suivi.</p> <p>La survie globale (OS) a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'au décès ou jusqu'au dernier suivi.</p> <p>La survie globale et la survie sans progression (PFS) ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance à 95%. On est sûr à 95% que la moyenne donnée dans OS et le PFS se trouve juste.</p>
Dérroulement de l'étude	<p>Tous les patients ont donné par écrit leur consentement éclairé avant l'inscription à l'étude, qui a été approuvée par le conseil d'examen institutionnel.</p> <p>Cette étude est une étude prospective à un seul bras de phase II menée dans un seul institut. Le premier objectif est de mesurer le taux de contrôle de la maladie à 8 semaines. Le second objectif de l'étude est de mesurer le taux de survie global (OS), le taux de survie sans progression de la maladie (PFS), la toxicité du gefitinib et les avantages cliniques.</p> <p>Le gefitinib a été administré à 250 mg/jour par voie orale toutes les 4 semaines.</p>

	<p>Toutes les 8 semaines, afin d'évaluer la réponse au traitement ou la progression de la maladie, un CT scan de la poitrine est fait. La réponse objective est évaluée par le RECIST.</p> <p>Le traitement continue jusqu'à ce qu'il y ait une progression de la maladie, une toxicité inacceptable, ou le retrait du consentement. A ce moment, la dose de gefitinib est réduite jusqu'à deux niveaux (250 mg pour 5 jours consécutifs et se reposer pendant 2 jours à la première réduction, de 250 mg tous les deux jours à la deuxième réduction) ou interrompue pendant 4 semaines.</p> <p>Les événements indésirables ont été surveillés et classés selon les critères de terminologie commune des événements indésirables (version 3.0).</p>
<p>Résultats Traitement des données</p>	<p>La conception en deux étapes minimax décrit par Simon pour un essai clinique de phase II a été utilisée pour calculer la taille de l'échantillon et minimiser le nombre de patients requis. Cet essai a été conçu pour détecter un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 45% par rapport à un minimum cliniquement significative d'un DCR à 30%.</p> <p>La taille de l'échantillon a été déterminée sur la base des hypothèses suivantes: erreur alpha de 0.05 et une erreur de beta 0.2. Selon la conception à deux étages, où 27 patients qui répondent aux critères de l'étude ont été saisis, si neuf ou moins de contrôles de la maladie ont été observés, la comptabilité d'exercice serait arrêtée à cause de la conclusion que le régime n'a pas tenu promesse pour une étude plus approfondie. Sinon, la comptabilité d'exercice a continué à un total de 81 patients. Le traitement a été considéré comme efficace si > 30 contrôles de la maladie ont été observés chez 81 patients. Compte tenu d'un taux de 10% d'abandon, d'un nombre total de 90 patients ont été nécessaires. Le taux de réponse et les caractéristiques cliniques des patients ont été évalués en utilisant le test du chi carré ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.</p> <p>La PFS a été calculée à partir du premier jour du traitement jusqu'à la date de la première documentation de la progression de la maladie ou jusqu'au dernier suivi. L'OS a été calculée à partir du premier jour du traitement à la date du décès ou le dernier suivi. Le système d'exploitation et PFS ont été calculés par la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance de 95% (IC) pour le délai médian d'un événement.</p>
<p>Présentation des résultats</p>	<p>Caractéristiques des patients : Un total de 85 patients a été inclus entre octobre 2010 et mai 2013. L'âge médian était de 60 ans, avec une étendue entre 30-86 ans. La plupart des patients étaient de sexe masculin</p>

(62,4 %), 81.2% avaient un bon état de santé général (Statut de performance de 0 ou de 1) et un adénocarcinome (87,1%). 40 patients (47,1%) n'ont jamais fumé. 42 patients (49,4%) ont été traités par gefitinib comme thérapie de deuxième ligne et 43 patients (50,6%) en troisième ligne. 98.8 % des patients avaient tous reçu auparavant une chimiothérapie à base de platine.

Parmi les sept patients atteints de tumeur de ALK- réarrangé, cinq patients ont reçu un inhibiteur de ALK.

Réponse et survie : Parmi les 85 patients, 75 patients ont pu être évalués pour une réponse au gefitinib. 11 patients ont présenté une réponse partielle, et 21 présentaient une maladie stable. Ainsi, le taux de réponse globale de l'ensemble des 85 patients était de 12,9 % et le taux de contrôle de la maladie (DCR) était de 37,6 %. Le maintien du SD \geq 12 semaines a été observé chez 15 patients (bon critère d'un avantage clinique).

Après 28,8 mois (moyenne) (étendue entre 11.2-43.9 mois), la PFS pour les 85 patients était de 1.9 mois (IC à 95% entre 1.7 et 2.7) et la survie globale (OS) pour les 85 patients était de 10.9 mois (IC à 95 entre 7.7 et 14.1).

Les patients ayant une éruption cutanée de tous grades avaient une PFS augmentée (PFS 3.0 mois) avec le gefitinib comparé aux patients n'ayant aucun effet secondaire cutané (PFS 1.7 mois). Ces résultats sont significatifs.

La chimiothérapie ultérieure au gefitinib a été administrée chez 66 patients (77,4%) incluant le docétaxel ou vinorelbine.

La mutation du statut de l'EGFR à l'aide de la méthode PNA-clamp chez les patients répondant au gefitinib : Parmi 11 patients répondant au gefitinib, 10 ont utilisé le séquençage direct pour l'analyse de l'EGFR et 1 patient a utilisé la méthode PNA clampage. Parmi les dix patients évalués par séquençage direct, sept patients qui ont eu des échantillons de tissus adéquats ont été réévalués par la méthode PNA-pince, puis cinq patients ont été identifiés comme ayant des tumeurs avec une mutation de l'EGFR. Chez un patient, une mutation de l'EGFR a été trouvée dans la suite d'essai mutationnel de l'EGFR en utilisant le séquençage direct.

Finalement, 6 répondants au gefitinib avaient une activation de la mutation du gène EGFR. Ces 6 patients avaient un adénocarcinome et n'avaient jamais fumé.

	<p>Hormis ces 6 patients, les résultats sont les suivants : ORR (objective réponse rate) de 6.3%, DCR de 31.8%, PFS de 1.9 mois (IC à 95% entre 1.8 et 2.0), OS de 8.7 mois (IC à 95% entre 4.8 et 12.6 mois).</p> <p>Toxicité : Les événements indésirables les plus fréquents ont été des éruptions cutanées / des douleurs (41,2%) et de l'anorexie (16,5 %). 5 patients (5.9%) ont eu un rash cutané de grade ≥ 3. Deux patients (2.4%) ont présenté des mucites. 1 patient a développé une maladie pulmonaire interstitielle (ILD). Des événements indésirables liés au traitement ont conduit à l'interruption du traitement ou à l'arrêt chez 3 patients (3,5%). Aucun décès n'a été lié au traitement dans la population.</p>
<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>Bien que les estimations de la sensibilité varient selon les études, les tests directs de séquençage sont considérés comme moins sensibles par rapport aux autres méthodes. Sa faible sensibilité de détection peut entraîner une limitation importante dans la pratique clinique. Par conséquent, certains des échantillons cliniques peuvent donner lieu à un résultat de test faussement négatif par séquençage direct et ce phénomène peut expliquer en partie le taux de réponse élevé d'EGFR TKI chez les patients avec le type sauvage de l'EGFR en série clinique rapporté précédemment.</p> <p>Plusieurs études ont reporté l'efficacité de l'EGFR KIT pour les NSCLC avec le type sauvage de l'EGFR. Comme cette étude l'a signalé, ces études étudiant le TKI et le type sauvage de l'EGFR démontrent une PFS cohérente de 2 mois indépendamment des analyses des mutations de l'EGFR.</p> <p>Beaucoup de résultats diffèrent selon les études car la méthode pour le séquençage et l'identification des mutations de l'EGFR sont différentes. La PNA clamp est une bonne méthode, précise et rapide qui ne lèse pas l'allèle de l'ADN.</p> <p>Il n'y a actuellement pas de biomarqueur qui sélectionne clairement quels patients avec un type sauvage de l'EGFR peuvent bénéficier d'un traitement EGFR KIT.</p>
<p>Perspectives futures</p>	<p>Une éruption cutanée est un effet secondaire principal de la thérapie EGFR TKI et se produit dans environ deux tiers des patients atteints d'un NSCLC. La corrélation entre l'efficacité clinique de la thérapie EGFR TKI et la</p>

	<p>survenue d'une éruption cutanée a été signalée dans de nombreuses études. Nous avons constaté que l'effet indésirable majeur était une éruption cutanée, qui a touché 41,2% (grade 3 ; cinq patients) de l'ensemble de la cohorte.</p> <p>Les patients ayant une éruption cutanée de tous grades avaient une PFS plus élevée comparée aux patients ne développant aucune éruption cutanée. Ainsi, une éruption cutanée en réponse à la thérapie EGFR TKI peut être marqueur clinique efficace pour prédire le bénéfice de l'EGFR TKI, même chez les patients sans mutation de l'EGFR.</p> <p>Peu de patients atteints d'un NSCLC et ayant un type sauvage de l'EGFR bénéficient d'un traitement EGFR KIT. Compte tenu de la sensibilité limitée de la méthode directe de séquençage, le diagnostic optimisé par dosage biologique plus sensible devrait être recommandé pour la sélection des candidats pour l'EGFR TKI chez les patients ayant le type sauvage de l'EGFR. Une étude plus approfondie des biomarqueurs potentiels pouvant prévoir un bénéfice clinique à la thérapie anti-EGFR et ayant le type sauvage de l'EGFR est nécessaire.</p>
Questions générales Présentation	Il fait preuve d'une bonne méthodologie : L'article contient l'abstract, l'introduction, la méthode, les résultats et enfin la discussion. Les résultats sont présentés sous forme de tableaux et répondent aux buts mentionnés.
Evaluation globale	Nous estimons que l'article répond aux buts mentionnés car il décrit les effets secondaires rencontrés avec le gefitinib : les problèmes cutanés ont été les plus fréquents suivis de l'anorexie, de diarrhées et de nausées/vomissements. L'article mentionne les limites de l'étude car le test direct séquençage est considéré comme moins sensible par rapport aux autres méthodes. Sa faible sensibilité de détection peut entraîner une limitation importante dans la pratique clinique

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI.

Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.

Grille de lecture d'un article scientifique

Approche quantitative

Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer

Aspects rapport	du	Contenu de l'article
Références complètes		Takeda, M., Okamoto, I. & Nagakawa K. (2015). Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> (88), 74-79. Doi : 10.1016/2015.01.026 0169-5002
Résumé		<p>Les objectifs : Trois récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) : afatinib, erlotinib et gefitinib sont disponibles pour le traitement des patients atteints de cancer du poumon non à petite cellule (NSCLC) possédant la mutation EGFR. Compte tenu de l'exposition à long terme de ces patients à l'EGFR-TKI, les propriétés toxiques de ces agents chez ces individus peuvent différer de ceux observés chez les patients non sélectionnés. Le but était de comparer les fréquences des événements indésirables graves (EI) chez les patients ayant un NSCLC avec EGFR positif et traités avec ces trois EGFR-TKI.</p> <p>Matériel et méthode : Une analyse groupée des effets indésirables graves selon le type d'EGFR-TKI administré avec l'utilisation de données extraites des essais cliniques prospectifs a évalué l'efficacité clinique du gefitinib, de l'erlotinib, ou de l'afatinib chez les patients atteints de NSCLC avec une mutation de l'EGFR.</p> <p>Les résultats : Vingt et un des essais publiés entre 2006 et 2014 et dont 1468 patients étaient éligibles pour l'analyse. Les patients dans 13 essais (n = 457) ont reçu gefitinib, ceux de 5 essais (n = 513) ont reçu erlotinib, et ceux dans 3 essais (n = 498) ont reçu afatinib. Les éruptions cutanées et la diarrhée du grade ≥ 3 étaient significativement plus fréquentes avec afatinib thérapie que l'erlotinib ou la thérapie par gefitinib. La fréquence de la maladie pulmonaire interstitielle (ILD) du grade ≥ 3 était faible (0,6 à 2,2 %) avec les trois EGFR-TKI et ne différait pas significativement entre eux. Gefitinib a été associé à une fréquence significativement plus élevée de l'hépatotoxicité du grade ≥ 3 comparé à l'erlotinib ou afatinib. La fréquence globale des effets indésirables</p>

	<p>menant à l'arrêt du traitement était de 6,1 % (83 des 1354 patients évaluable), Les effets indésirables les plus fréquents menant au retrait étaient les toxicités cutanées, les ILD et l'hépatotoxicité.</p> <p>Les conclusions : Ces informations sur les effets indésirables devraient faciliter la sélection de l'EGFR-TKI le plus approprié pour les patients atteints de NSCLC avec l'EGFR mutation-positifs à l'égard de l'atténuation du risque pour certains types de toxicité.</p>
Recension des écrits	<p>Les thérapies ciblées sont en cours de développement en tant que moyen pour augmenter l'efficacité du traitement chez des populations de patients sélectionnés. De petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase (ITK) qui ciblent le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), y compris les inhibiteurs gefitinib et erlotinib, ont été les premiers médicaments ciblés utilisés pour le traitement de patients non sélectionnés avec le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC).</p> <p>Les mutations somatiques dans le gène EGFR sont associées à la réponse thérapeutique à EGFR-TKI lors d'un NSCLC avancé. En effet, des études randomisées de phase III ont révélé que le traitement de première ligne EGFR-TKI a entraîné une amélioration de la survie sans progression par rapport aux chimiothérapies standards, chez les patients atteints d'un NSCLC avancé qui étaient sélectionnés sur la base de la présence de mutations de l'EGFR.</p>
Cadre théorique ou conceptuel	Aucun
Hypothèses	Ils font l'hypothèse que les traitements EGFR-TKI (afatinib, erlotinib et gefitinib) chez des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules et possédant la mutation de l'EGFR améliorent la survie sans progression par rapport aux chimiothérapies standards.
Méthodes Devis de recherche	Analyse groupée = méta-analyse
Population et contexte	<p>Critères d'inclusion : personnes souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules et possédant la mutation positive de l'EGFR.</p> <p>Les essais ont été identifiés à partir d'une méta-analyse précédente, une analyse précédente mis en commun et des revues systématiques de la base de données PubMed couvrant la période du 1er Juin 2004 à 31 Juillet</p>

	<p>2014, avec les mots clés "gefitinib", "erlotinib", "afatinib", « cancer du poumon non à petites cellules », « essai clinique » et « mutation de l'EGFR. » Les auteurs ont choisi de commencer à partir de 2004 parce que cette année a marqué l'identification des mutations de l'EGFR dans le NSCLC et leur association avec leurs réponses à un traitement par un EGFR-TKI. Les études incluses devaient également (i) évaluer prospectivement l'efficacité clinique du gefitinib, erlotinib, ou afatinib chez les patients atteints d'un NSCLC hébergeant des mutations de l'EGFR, (ii) présenter des données suffisantes sur la sécurité de traitement, y compris les effets indésirables (EI); et (iii) être des articles en texte intégral en anglais. Lorsque l'information sur les effets indésirables conduisant au retrait du patient n'a pas été disponible, les auteurs ont défini tous les événements indésirables comme toxicités qui exigent l'arrêt du traitement si l'essai décrivait des toxicités liées au traitement comme «acceptable».</p> <p>Critères d'exclusion : Les auteurs ont exclu les études qui ont évalué la combinaison de EGFR-TKI avec de la radiothérapie ou des agents expérimentaux. Des rapports de cas, des lettres, des commentaires ou des revues, et les résumés des comptes rendus de conférences telles que celle de l'American Society of Clinical Oncology et de la Société européenne d'oncologie médicale ont également été exclus.</p> <p>21 des essais publiés entre 2006 et 2014 et dont 1468 patients étaient éligibles pour l'analyse. Les patients dans 13 essais (n = 457) ont reçu gefitinib, ceux de 5 essais (n = 513) ont reçu erlotinib, et ceux dans 3 essais (n = 498) reçus afatinib.</p>
Collecte des données et mesures	<p>La mort et les toxicités liées au traitement nécessitant une interruption temporaire du traitement n'étaient pas incluses comme toxicités de sevrage. Une maladie pulmonaire interstitielle (ILD) de grade 4 a été rapportée dans un cas et définie comme une toxicité d'arrêt. La fréquence des effets indésirables a été comparée entre les EGFR-TKI avec l'utilisation exacte du test Fischer. Toutes les valeurs p ont été basées sur une analyse statistique bilatérale, et celles de < 0.05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism (version 5.0 ; GraphPad Software, San Diego, CA)</p>

Déroutement de l'étude	Les données suivantes ont été extraites de toutes les études admissibles : premier nom de l'auteur, année de publication, nombre de patients évalués pour la toxicité, le type d'EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib ou afatinib) administré, l'origine ethnique du patient et le nombre de patients faisant l'expérience d'effets secondaires (hépatotoxicité, éruptions cutanées, diarrhée ou maladie pulmonaire interstitielle) de grade ≥ 3 . Les études sur l'afatinib ont été exclues de l'analyse de l'ethnicité parce qu'il n'y avait pas d'essai sur l'afatinib qui comprenait des patients seulement non-asiatiques. Deux auteurs (M.T. et I.O.) ont sélectionné des études indépendamment selon les critères d'inclusion précitées. Les données d'innocuité ont été recueillies chez les patients recevant erlotinib à 150 mg/ jour ou gefitinib à 250 mg/jour. Une dose de 40 mg/jour d'afatinib est normalement approuvée, bien que l'afatinib ait été donné à une dose de 50 mg/ jour. Les effets indésirables ont été signalés sur la base du National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI-CTC) guidelines. L'hépatotoxicité a été définie sur la base de la valeur supérieure soit l'alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST). La maladie pulmonaire interstitielle (ILD) qui pourrait être managée par l'interruption du traitement EGFR-TKI et par l'administration de corticostéroïdes a été suivie par la reprise du traitement de l'EGFR-TKI.
Résultats Traitement des données	Essais sélectionnés : Sur la base des critères de recherche, les auteurs ont identifié 22 essais de phase II ou III de EGFR-TKI pour le traitement des patients atteints d'un NSCLC avancé et positif pour les mutations de l'EGFR. L'un de ces essais a été exclu en raison d'un manque d'information sur les effets indésirables. Les 21 essais restants incluant un total de 1468 patients possédant la mutation positive de l'EGFR sont publiés entre 2006 et 2014 et admissibles à la présente étude. La taille de l'échantillon des essais admissibles variait de 16 à 239. Les patients de 13 études (457 patients) ont reçu gefitinib, ceux de 5 études (513 patients) ont reçu erlotinib, et ceux de 3 études (498 patients) ont reçu afatinib.
Présentation des résultats	Fréquence des effets indésirables du grade ≥ 3 selon le type de EGFR-TKI La fréquence d'hépatotoxicité du grade ≥ 3 était significativement plus grande chez les patients traités par gefitinib que chez ceux traités par erlotinib [18% contre 5,4%; odds ratio (OR) de 3,71 avec un intervalle de confiance de 95% (IC) entre 2,12 et 6,49 ; $p < 0.0001$], ainsi que chez ceux traités avec erlotinib que chez ceux traités avec afatinib (5,4% contre 1,7%, avec un OR de 3,36 IC à 95% du 01/11 au 10/02, $p = 0.037$).

Rash de grade ≥ 3 était significativement plus fréquent pour afatinib que pour l'erlotinib (15% vs 8,8%, ou de 1,82 avec IC à 95% de 1.23-2.69 ; $p = 0.003$), ainsi que pour l'erlotinib que pour le gefitinib (8,8% vs 3,5%; OR de 2,65 avec un IC à 95% de 1,48 à 4,76; $p = 0.0008$).

Les diarrhées du grade ≥ 3 ont également eu lieu beaucoup plus souvent dans l'afatinib cohorte que dans la cohorte erlotinib (9,6% vs. 2,7%; ou de 3,80 avec un IC à 95% de 2,07 à 6,99 ; $p < 0.0001$), tandis que la fréquence de cette toxicité ne diffère pas significativement entre erlotinib et gefitinib (2,7% contre 1,1%; OR de 2,54 avec IC à 95% de 0,91 à 7,10 ; $p = 0.10$).

Des tendances similaires ont été observées pour les fréquences de toxicités de grade ≥ 2 , en particulier pour l'hépatotoxicité et les éruptions cutanées entre gefitinib et erlotinib, ainsi que pour la diarrhée entre afatinib et erlotinib. Les auteurs ont également évalué la fréquence des ILD de grade ≥ 3 , bien que cette toxicité soit rare, elle est potentiellement mortelle. La fréquence d'un ILD de grade ≥ 3 était faible pour les trois EGFR - TKI (2,2% pour gefitinib, 0,6 % pour l'erlotinib ou afatinib) et ne différait pas significativement parmi les trois cohortes (gefitinib vs. erlotinib, OR de 3,76 avec un CI à 95 % de 0.99.14.3 et $p = 0.06$; afatinib vs. erlotinib, OR de 1.10 avec un IC à 95 % de 0.22.5.46 et $p = 1.0$). Un modèle similaire a été observé pour la fréquence des ILD du grade ≥ 2 .

Fréquence des effets indésirables du grade ≥ 3 selon l'ethnicité des patients

La fréquence d'hépatotoxicité liée au gefitinib de grade ≥ 3 était significativement plus élevée chez les Asiatiques que chez les non-Asiatiques (18,5% vs. 3.2 % ; OR de 6,83 avec un IC à 95 % de 0,92 à 50,9 ; $p = 0.027$), considérant que la fréquence de l'hépatotoxicité reliée à l'erlotinib de grade ≥ 3 ne diffère pas de manière significative entre ces deux groupes ethniques (6,1% vs. 3.6 % ; OR de 1,76 avec un IC à 95 % entre 0,49 et 6,36 ; $p = 0.7$). La fréquence des éruptions cutanées de grade ≥ 3 ne différait pas significativement entre les Asiatiques et les non-Asiatiques traités soit avec gefitinib (3,8% vs 0,0% ; ou de 2,53 avec un IC à 95 % entre 0,15 et 43,2 ; $p = 0.62$) ou avec erlotinib (8,5 % contre 9,0 % ; OR de 0,94 avec un IC à 95 % entre 0,50 et 1,76 ; $p = 0.88$).

Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence des diarrhées de grade ≥ 3 entre les Asiatiques

traités par gefitinib (1,2% vs 0,0% ; OR de 0,82 avec un IC à 95 % de 0,04 à 15,2 ; $p = 1.0$) ou à l'erlotinib (0,9 % vs 4,0% ; OR de 0,23 avec un IC à 95% entre 0.05 et 1.04 ; $p = 0.05$). De même, la fréquence des ILD du grade ≥ 3 ne diffère pas significativement entre les Asiatiques et les non-Asiatiques traités soit avec gefitinib (2,1% vs 3,2% ; OR de 0,63 avec un IC à 95 % entre 0,08 et 5,32 ; $p = 0.51$) ou avec l'erlotinib (0,9 % vs 0,3 % ; OR de 2,86 avec un IC entre 95% 0,26 et 31,7, $p = 0.57$). La fréquence des ILD de tous grades chez les patients asiatiques et non asiatiques était de 2,5% et 0,9 %, respectivement (OR de 2,79 avec un IC à 95 % entre 0,82 et 9,40 ; $p = 0.11$). En particulier, chez les patients asiatiques japonais et non-japonais la fréquence des ILD était de 3,8% et 0,3 %, respectivement (OR de 12.7 avec un IC à 95 % entre 1, 69 et 95,1 ; $p = 0.0009$).

La fréquence des décès liés au traitement selon le type de l'EGFR-TKI

La mort reliée au traitement a été rapportée chez 12 des patients 1438 évaluable, donnant une prévalence globale de 0,8 %. La cause principale de cette mort était ILD (7 sur 12 patients). Quatre des 457 patients (0,9%) (en raison de ILD) dans le groupe gefitinib, 3 des 513 patients (0,6%) (en raison de l'hépatotoxicité chez 1 patient et ILD chez 2 patients) dans le groupe erlotinib et 5 des 468 patients (1,1%) ont connu de la dyspnée, une ILD et un sepsis chez un patient dans le groupe avec l'afatinib.

Identification des toxicités d'arrêt selon le type d'EGFR-TKI

La fréquence globale des effets secondaires obligeant l'arrêt du traitement était de 6,1% (83 de 1354 des patients évaluable). De tels effets indésirables de sevrage étaient significativement plus fréquents dans le groupe afatinib que dans le groupe de l'erlotinib (7,2% vs 4,1%, $p = 0.040$), ainsi que dans le groupe gefitinib que dans le groupe erlotinib (7,6% vs 4,1%, $p = 0.032$). Sur les 83 patients dans le traitement EGFR-TKI qui a été abandonné en raison des effets indésirables, la raison de l'arrêt du traitement était disponible pour 33 patients (12, 10, et 11 patients traités par gefitinib, erlotinib et afatinib, respectivement). Les effets indésirables de sevrage les plus courants étaient liés à la toxicité cutanée (3, 2 et 7 patients traités par gefitinib, erlotinib et afatinib, respectivement), suivis par les ILD (4, 4 et 1 patients traités avec gefitinib, erlotinib et afatinib, respectivement), l'hépatotoxicité (4 et 3 patients traités par gefitinib et erlotinib, respectivement), la diarrhée (1 et 3 patients traités par afatinib et gefitinib), et kyste de la rate (1 patient traité avec erlotinib).

<p>Discussion Intégration de la théorie et des concepts</p>	<p>Cette méta-analyse a montré que l'éruption cutanée ou la diarrhée de grade ≥ 3 surviennent significativement plus souvent chez les patients traités avec afatinib que chez ceux traités par erlotinib ou gefitinib. Ces différences dans la fréquence des éruptions cutanées et la diarrhée peuvent être associées au mécanisme d'action du médicament. L'EGFR est exprimé dans l'épithélium et contribue à maintenir l'intégrité de la muqueuse et de favoriser la réparation de la muqueuse dans l'intestin, ainsi que pour maintenir la barrière protectrice de la peau. L'afatinib a une plus grande affinité pour l'EGFR de domaine kinase que le gefitinib ou l'erlotinib.</p>
<p>Perspectives futures</p>	<p>En conclusion, alors que le traitement avec l'EGFR-TKI a commencé à être établi pour les patients atteints d'un NSCLC avancé et ayant la mutation positive de l'EGFR, les auteurs ont montré que de graves diarrhées et des rashes se produisent beaucoup plus souvent chez des patients traités par afatinib que chez ceux traités par erlotinib ou gefitinib, et que le traitement par gefitinib est associé à une fréquence augmentée d'hépatotoxicité sévère. Cette information sur la fréquence des effets indésirables graves selon le type d'EGFR-TKI administré devrait aider à la sélection des EGFR-TKI les plus appropriés pour les patients atteints d'un NSCLC ayant l'EGFR positif.</p>
<p>Questions générales Présentation</p>	<p>Cette étude contient tous les éléments essentiels. Le titre de l'article et les objectifs sont clairs. L'abstract contient le résumé, la méthode, les résultats et les conclusions. L'article commence par l'introduction, suivi de la méthode, des résultats, la discussion, les conflits d'intérêt, les acquittements et les références. Nous estimons qu'il s'agit d'un article fiable.</p>
<p>Evaluation globale</p>	<p>Nous estimons que l'article répond aux buts mentionnés. Les effets secondaires rencontrés avec afatinib, erlotinib et gefitinib sont les troubles cutanés, les diarrhées, l'hépatotoxicité, les maladies pulmonaires interstitielles (ILD). Il fait preuve d'une bonne méthodologie. L'article ne mentionne pas les limites de l'étude. Il s'agit d'une méta-analyse (cette étude englobe plusieurs articles), nous trouvons intéressant d'en posséder une car elle nous donne une vue d'ensemble des effets secondaires rencontrés dans le cancer du poumon non à petites cellules.</p>

Références bibliographique : Loiselle, C.G. & Profetto-McGrath, J. (2007). *Méthodes de recherche en sciences infirmières*. Québec : ERPI.

Fortin, M-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Montréal : Chenelière Education, 2^{ème} éd.