

ANNÉE 2017

N° 45

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Camille de BODARD

Présentée et soutenue publiquement le 10 Novembre 2017

**Les thérapies ciblées dans le cancer du poumon à non petites
cellules : utilisations et voies de développement**

Président : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Mr Christos ROUSSAKIS, Professeur de Biologie Cellulaire et de
Génétique Moléculaire
Mme Audrène ROUXEL, Pharmacien

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Christos Roussakis, Professeur de Biologie Cellulaire et de Génétique Moléculaire à la faculté de Pharmacie de Nantes

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Pour la confiance que vous m'avez accordée, vos encouragements et votre soutien lors de la rédaction de cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon Président du jury,

Monsieur Jean-Michel Robert, Professeur de Chimie Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de Nantes

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Pour avoir accepté d'examiner ma thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.
Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A ma troisième membre du jury,

Madame Audrène Rouxel, Docteur en Pharmacie

Pour avoir accepté avec grand enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils avisés.

MES REMERCIEMENTS S'ADRESSENT EGALEMENT A :

Mes parents,

Je tiens à remercier mes parents pour leur présence à mes côtés toutes ces années. Merci pour votre dévouement et votre patience pendant ces deux premières années d'études. Merci pour votre soutien, vos encouragements et l'amour dont vous m'entourez. Merci à vous deux d'avoir pris le temps de relire et corriger ma thèse.

Mathieu, Tristan, Florent, Axel & Astrid,

Un immense merci pour votre soutien et votre compréhension pendant ces longues années d'études. Merci d'avoir supporté mes horaires pendant les 2 premières années, et de m'avoir changé les idées! Je n'oublie pas tous ces moments de détente et de fous rires ! Par vos projets respectifs, vous m'avez donné la motivation d'aller au bout de ma thèse, Merci !!

Doudou

Merci pour tous ces moments partagés, pour ta patience et tes attentions. A ton tour maintenant !

Ma binôme

Mention spéciale pour toi Marine, ma p'tite binôme... jusqu'au bout ! En repensant à nos innombrables TP je ne peux m'empêcher de rire. Merci pour tout !

Mes amis,

Merci « Mes Petites Poulettes » : Clem, Mama, Alix, Coco, Gomar et Pépé pour ces superbes années et notre amitié exceptionnelle. Pour avoir toujours été là, que notre amitié dure toujours !

A tous les pharmas : Armoule, Astrid, Agathe, Alban, Romain, Cru, Mathieu, Libeau, Akira, Chloé et les autres... pour ces sept années passées à vos côtés, que ce soit sur les bancs des amphis, à la BU, au ski, en soirées ou en voyage. Merci d'avoir rempli ces années de rires et de souvenirs !

Les « Dentaires » pour tous ces OB Audencia toutes plus folles les unes que les autres, ces soirées déguisées (ou déracinées), et ces nombreux week-ends. Merci pour ces beaux moments passés et à venir.

Mes colocs,

Dianouche pour ta simplicité;

Clem, Mama et Doudou pour nos 3 mois béninois de folie !

Mama & Audrène, sous le soleil de Montpel' ;

Louis-Jo, Antoine & Seb pour ces années de colocs parisiennes.

Mes collègues,

Massouda pour ton écoute, tes encouragements incessants et ta confiance.

« Les PAlette »: Lorine, Jennifer, Line et Laurène pour tous ces moments de fous rires, et de galères... Sans vous ces longs mois de PAI n'auraient pas été aussi drôles !

Carole et Jacques pour votre aide précieuse lors de la rédaction de cette thèse, et pour vos conseils avisés. Camille pour ta disponibilité et ton aide précieuse.

Morgane, Margaux, Margaux, Adeline, Liza et Laetitia : merci pour vos conseils mais surtout pour votre bonne humeur perpétuelle et tous les dej' & pause-café passés ensembles !

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont participé, de près ou de loin, à la rédaction de cette thèse, je ne vous oublie pas...

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ILLUSTRATIONS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	10
1. GENERALITES : MECANISME DE LA CANCEROGENESE.....	11
1.1. Vocabulaire et définitions	11
1.1.1. Cancer.....	11
1.1.2. Tumeurs malignes ou bénignes.....	11
1.1.3. Tumeurs primitives ou secondaires	11
1.1.4. Classification TNM	12
1.2. Le cycle cellulaire.....	14
1.2.1. Qu'est-ce qu'une cellule ?	14
1.2.2. Les différentes phases du cycle cellulaire	16
1.2.3. La régulation du cycle cellulaire	19
1.3. La cancérogénèse	27
1.3.1. Les caractéristiques des cellules cancéreuses.....	27
1.3.2. Les mécanismes de la cancérogénèse.....	28
2. CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	32
2.1. Physiopathologie	32
2.1.1. Description des voies aériennes pulmonaires.....	32
2.1.2. Développement du CBNPC.....	34
2.1.3. Les différents groupes de CBNPC	34
2.2. Epidémiologie.....	36
2.3. Facteurs de risque	37
2.3.1. La consommation de tabac	37
2.3.2. L'exposition professionnelle.....	38
2.3.3. Les irradiations	39
2.3.4. Autres facteurs de risques.....	40
2.4. Diagnostic	41
2.4.1. Examen clinique.....	41
2.4.2. Examen diagnostic.....	41
2.4.3. Bilan des examens	42
2.5. Stratégies thérapeutiques	43

2.5.1.	La chirurgie	43
2.5.2.	La radiothérapie	43
2.5.3.	La chimiothérapie.....	44
2.5.4.	La chimioradiothérapie concomitante	44
2.5.5.	Les thérapies ciblées.....	45
3.	UTILISATION DES THERAPIES CIBLEES DANS LE CBNPC.....	46
3.1.	Qu'est-ce que la thérapie ciblée ?.....	46
3.1.1.	Définition	46
3.1.2.	Les cibles et les mécanismes d'action	46
3.1.3.	La toxicité des thérapies ciblées.....	46
3.1.4.	Application dans le CBNPC	47
3.2.	La voie de l'EGFR	48
3.2.1.	Description et Mécanisme d'action.....	48
3.2.2.	Les mutations activatrices de l'EGFR.....	49
3.2.4.	Les anticorps monoclonaux anti-EGFR.....	56
3.3.	La voie des ALK	56
3.3.1.	Le gène de fusion EML4-ALK	56
3.3.2.	Le Crizotinib : molécule de première génération.....	57
3.3.3.	Les mécanismes de résistance aux TKI-ALK.....	58
3.3.4.	Les molécules de seconde génération	58
3.4.	La voie de l'angiogenèse tumorale.....	60
3.4.1.	Le rôle de l'angiogenèse dans le développement des tumeurs.....	60
3.4.2.	Les Anticorps Monoclonaux anti-VEGF	61
3.4.3.	Les TKI-VEGF	63
3.5.	La voie BRAF	63
3.5.1.	La protéine BRAF	63
3.5.2.	Les inhibiteurs BRAF	64
4.	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	65
4.1.	Rappels sur le développement d'un médicament	65
4.1.1.	La recherche cognitive ou « Drug discovery ».....	66
4.1.2.	Les études précliniques	66
4.1.3.	Les études cliniques.....	66
4.2.	Développement d'un médicament en cancérologie.....	68
4.2.1.	Spécificités en oncologie	68

4.2.2.	Mise au point des thérapies ciblées	69
4.3.	Autres voies de signalisation explorées	70
4.3.1.	Les réarrangements ROS-1	70
4.3.2.	La surexpression de HER2.....	72
4.3.3.	L'amplification de MET	73
4.3.4.	Fusion RET	74
4.3.5.	Le carcinome épidermoïde.....	75
4.3.6.	Les mutations K-RAS.....	76
4.4.	Avènement des immunothérapies.....	77
4.4.1.	Généralités	77
4.4.2.	Les cibles principales	77
4.4.3.	Les anticorps monoclonaux.....	79
4.4.4.	Facteurs prédictifs	83
CONCLUSION.....		85
BIBLIOGRAPHIE		86

LISTES DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau I: Classification TNM - Primary Tumor (4)	13
Tableau II: Classification TNM - Regional Lymph Nodes (4).....	13
Tableau III: Classification TNM - Distant Metastasis (4).....	14
Tableau IV: Les stades de cancers bronchiques non à petites cellules (5)	14
Tableau V: Incidence du tabac sur le cancer pulmonaire (24).....	38
Tableau VI: Tableau des maladies professionnelles – Agents responsables des cancers pulmonaires (25)	39
Tableau VII: Grades des cancers bronchiques non à petites cellules	42
Tableau VIII: Facteurs prédisant la présence d’une mutation de l’EGFR chez les patients européens (5)	49
Tableau IX: Réponse à l’erlotinib ou au géfitinib selon le statut mutationnel de l’EGFR (5) ...	52
Tableau X: Les anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1.....	81
Tableau XI: Résultats de l’étude KEYNOTE 001 évaluant le taux de réponse du pembrolizumab chez les fumeurs /non-fumeurs (150)	83

Figures

Figure 1: Les phases du cycle cellulaire.....	16
Figure 2: Le cycle cellulaire(8)	19
Figure 3: Les complexes CDK/cyclines contrôlent le cycle cellulaire(8).....	20
Figure 4: Régulation des complexes CdK/cyclines (8).....	21
Figure 5: Inhibition des CDK par les CKI : exemple de la CKI p21 CIP1(8)	22
Figure 6: Mécanismes de surveillance du cycle et points de transition essentiels	23
Figure 7: Le contrôle de l’état de l’ADN et blocage en G1 ou en G2	24
Figure 8: Fonctions de la p53 dans la réponse à l’endommagement de l’ADN	25
Figure 9: Les six caractéristiques des cellules tumorales (18)	28
Figure 10:Aspect normal et anormal de la vascularisation en microscopie électronique à balayage et selon une représentation schématique.....	31
Figure 11: Incidence et taux de mortalité estimées en fonction de l’âge des patients (5)	36
Figure 12: Incidence et taux de mortalité des cancers en 2012 (23).....	37
Figure 13: Histologie et mutations dans le Cancer Bronchique à Non Petites Cellules (40) ...	47
Figure 14: Principales voies de signalisation activées en aval des récepteurs de l’EGF	48
Figure 15: Les mutations oncogéniques de l’EGFR dans le CBNPC (49)	50
Figure 16: Mécanismes de ciblage et d’inhibition de la voie de l’EGFR.....	51
Figure 17: Essai IPASS : survie sans progression chez les patients EGFR+ et EGFR- (57).....	53
Figure 18: Résultats de l’essai ARCHER 1050 (64).....	55

Figure 19: Résultats de l'essai AURA3 du sous-groupe des patients avec atteinte cérébrale (64)	56
Figure 20: Taux de survie sans progression (81)	58
Figure 21 : Survie sans progression alectinib versus crizotinib (64)	59
Figure 22: Courbes cumulatives de l'incidence des progressions cérébrales (64)	59
Figure 23: Mécanismes de ciblage et d'inhibition de la voie du VEGFR	60
Figure 24: Design de l'étude AVaALL (64)	62
Figure 25: Courbes de survie sans progression (103)	64
Figure 26: Les étapes du développement d'un médicament.....	65
Figure 27: Réarrangements ROS1 dans le CBNPC.....	71
Figure 28: Voies de signalisation associées au récepteur MET et mécanismes de blocage (121)	74
Figure 29: Représentation schématique des voies de signalisation RET (123).....	75
Figure 30: L'immunothérapie dans le CBNPC (141)	79
Figure 31: Mécanisme de blocage de CTLA-4 par l'ipilimumab (142).....	80
Figure 32: Etude KEYNOTE 021 - Taux de réponse du pembrolizumab associé à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule (64)	82
Figure 33: Taux de réponse chez les patients sous pembrolizumab en fonction de leur taux d'expression PD-L1 (152).....	83

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN ou **DNA** : Acide Désoxyribonucléique

Affset: Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ARN: Acide Ribonucléique

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ATM: Ataxia-Telangiectasia Mutée

ATP: Adénosine Triphosphate

ATR: Ataxia-Telangiectasia Related

ATU: Autorisation Temporaire Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CBNPC: Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC: Cancer Bronchique à Petites Cellules

CDK: Cyclin-Dependent Kinase

CPP : Comité de Protection des Personnes

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4

DDC: DNA Damage Checkpoint

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: European Medicines Agency

EML4: Echinoderm Microtubule associated proteine Like 4

ERK: Extracellular signal Related Kinase

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: Food and Drug Administration

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor

FISH: Fluorescence in situ Hybridization

GCP: Good Clinical Practice

GDNF: Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor

HER: Human EGF Receptor

HGF: Hepatocyte Growth Factor

IHC: Immunohistochimie

INRS: Institut National de Recherche et de Sécurité

Mad: Mitotic arrest deficient

MEK: Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase

MPC: Mitotic Checkpoint

NK: Natural Killers

NO₂: Dioxyde d'azote

O₃: Ozone

PD-1: Programmed cell Death 1

PD-L1: Programmed cell Death-Ligand 1

PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase

PI3KCA: Phosphatidylinositol 3-Kinase, catalytic, alpha polypeptide

RC: Replication Checkpoint

RT- PCR: Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction

SIDA: Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

SNC: Système Nerveux Central

SO₂: Dioxyde de soufre

TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor

TNM: Tumor Nodes Metastasis

UICC: Union Internationale pour le Contrôle du Cancer

UV: Ultra-Violet

VDA: Vascular Disrupting Agent

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Le cancer du poumon se situe au quatrième rang des cancers en France. Il s'agit de la première cause de décès par cancer dans la population masculine. Son incidence est estimée entre 40 et 70 pour 100 000 en France pour l'homme. Chez la femme, l'incidence est en nette augmentation depuis plusieurs années. Cela est lié à l'augmentation du tabagisme, principal facteur de risque.

Le cancer bronchique non à petites cellules représente près de 85% des cancers du poumon. Il s'agit de la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques. La survie de ce cancer est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge. De fait, le cancer bronchique non à petites cellules est suspecté uniquement à partir de symptômes ressentis par le patient. Ces symptômes sont peu spécifiques et apparaissent à un stade avancé. Par conséquent, le diagnostic est souvent tardif et le pronostic vital des patients est sombre.

Au cours des années 2000, le traitement des formes avancées de cancers bronchiques non à petites cellules a évolué. L'identification de sous-types histologiques (adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules) a conduit à l'introduction du concept de traitement personnalisé. Les techniques de biologie moléculaire ont permis de caractériser les mécanismes de l'oncogenèse et d'identifier différentes voies de signalisation impliquées dans les processus tumoraux. La découverte de mutations dans les tumeurs pulmonaires a entraîné la mise au point des thérapies ciblées. L'objectif n'est plus de cibler la cellule cancéreuse dans sa globalité mais de cibler les anomalies biologiques présentes dans les sous-types histologiques.

Au vu de l'ensemble des données publiées ces dernières années, il a paru pertinent de faire un état des lieux des traitements disponibles et des nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement des cancers bronchiques à non petites cellules.

Dans un premier temps, nous détaillerons les mécanismes de la cancérogenèse. Puis nous décrirons les caractéristiques du cancer bronchique non à petites cellules, et les différentes stratégies thérapeutiques. Ensuite, nous développerons les thérapies ciblées utilisées dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules. Pour finir, nous présenterons les nouvelles perspectives thérapeutiques.

1. GENERALITES : MECANISME DE LA CANCEROGENESE

1.1. Vocabulaire et définitions

1.1.1. Cancer

Le cancer appartient à un groupe de maladies caractérisées par la prolifération incontrôlée de cellules pouvant survenir n'importe où dans l'organisme et liée à un échappement aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire, qui assure le développement harmonieux de l'organisme.

En se multipliant de façon anarchique, ces cellules donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes, tissus). Les cellules cancéreuses peuvent également migrer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. A terme, ces cellules cancéreuses peuvent entraver les fonctions corporelles et mettre la vie de l'individu en danger.

1.1.2. Tumeurs malignes ou bénignes

Une tumeur cancéreuse, ou maligne, est une excroissance tissulaire anormale qui envahit les tissus sains environnants et peut se propager dans des parties éloignées du corps. Les tumeurs se développent le plus souvent, dans des organes internes, mais parfois aussi dans la peau, les muscles ou les os.

A l'inverse, certaines tumeurs non cancéreuses sont appelées bénignes car elles ne renferment pas de cellules cancéreuses. Les cellules se développent de façon anormale mais conservent les caractères du tissu qui les génèrent (kyste graisseux, fibrome). Elles peuvent malgré tout se développer et devenir douloureuses, ou provoquer des lésions parfois irréversibles pour certains organes. Cependant, elles n'envahissent pas les tissus environnant et ne se propagent pas comme les tumeurs malignes.

Par conséquent, la différence majeure entre les tumeurs bénignes et malignes réside dans l'incapacité des tumeurs bénignes à migrer vers d'autres endroits du corps.

1.1.3. Tumeurs primitives ou secondaires

Les tumeurs primitives ou secondaires correspondent à la localisation et au développement des lésions tumorales.

Ainsi dans le cancer du poumon, les tumeurs sont dites primitives lorsqu'elles prennent naissance dans le poumon. En revanche, elles sont qualifiées de secondaires quand elles sont propagées vers le poumon à partir d'un autre organe. Les tumeurs secondaires sont aussi appelées métastases.

Sur le plan physiopathologique, les cellules de la tumeur primitive doivent posséder les propriétés requises pour passer dans la circulation sanguine ou lymphatique et y survivre. De plus, elles doivent trouver des facteurs d'ancrage auprès d'un autre organe pour pouvoir s'y développer.

1.1.4. Classification TNM

La classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) a été proposée pour la première fois en 1946 par le chirurgien français Pierre Denoix. En 1968, l'Union Internationale pour le Contrôle du Cancer (UICC) a publié la première édition du manuel de l'UICC sur la stadification des cancers solides à travers le système TNM(1). Depuis 1968, ce système de classification a évolué, entraînant la publication de plusieurs éditions. La huitième édition du système TNM a été publiée en 2016 et est largement utilisée à travers le monde par les médecins, les communautés de surveillance et de registre des tumeurs, les chercheurs et les patients eux-mêmes.

Initialement, ce manuel a été créé pour désigner l'état d'un cancer à différents moments. Il permettait de faciliter la communication entre les médecins et la prise de décisions vis à vis du traitement. En outre, il était utilisé comme facteur de jugement et aidait les médecins à déterminer le pronostic du cancer. A l'origine, la classification était basée uniquement sur des données cliniques, mais les progrès de la cancérologie et le succès du manuel ont contribué à l'introduction dans le classement de certaines données anatomopathologiques et d'imageries médicales.

Depuis, ce système TNM est devenu le langage commun à travers lequel les professionnels de santé en oncologie peuvent communiquer sur l'étendue du cancer d'un patient, c'est aussi devenu la référence pour la prise de décision sur la gestion du traitement et le pronostic individuel. Le système TNM peut également être utilisé comme source d'information ou d'évaluation des lignes directrices de traitement, de planification et de recherche. Actuellement, ce système TNM est reconnu comme la norme internationale pour la classification des cancers(2).

Ce système TNM fait référence à trois éléments : la tumeur (T), les ganglions lymphatiques (N=nodes), et les métastases (M). A travers cet outil, le médecin évalue la taille de la tumeur primitive et son degré de propagation dans les tissus voisins (envahissement local) ; le nombre et la taille des ganglions lymphatiques touchés; et la présence ou non de métastases(3).

D'autres lettres ou nombres inscrits après le T, le N ou le M donnent des renseignements plus spécifiques :

- X signifie que la tumeur ou les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être évalués.
- T, suivi d'un nombre de 0 à 4, décrit la taille de la tumeur et la quantité de tissu voisin qu'elle a envahi.

- N, suivi d'un nombre de 0 à 3, définit le degré de propagation dans les ganglions lymphatiques.
- M, suivi du nombre 0 ou 1, spécifie si le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps.
- Les lettres minuscules a, b ou c indiquent une subdivision des catégories relatives à la tumeur, aux ganglions lymphatiques et aux métastases afin de les rendre plus spécifiques.

T – Primary Tumour		
Tx		Primary tumour cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumour
T1		Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of main bronchus
	T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma
	T1a	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
	T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
	T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
T2		Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features: Involves main bronchus (without involving the carina), invades visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region
	T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
	T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
T3		Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall, phrenic nerve, parietal pericardium, or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4		Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

Tableau I: Classification TNM - Primary Tumor (4)

N – Regional Lymph Nodes		
Nx		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1		Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2		Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3		Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)

Tableau II: Classification TNM - Regional Lymph Nodes (4)

M – Distant Metastasis		
M0		No distant metastasis
M1		Distant metastasis
	M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion
	M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ
	M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

Tableau III: Classification TNM - Distant Metastasis (4)

Le regroupement des stades T, N et M permet de classer les cancers bronchiques à non petites cellules et de distinguer plusieurs stades d'évolution du cancer (5). Ainsi, les stades I et II sont des stades précoces de la maladie et les stades III et IV sont localement avancés et métastatiques. Ces derniers sont de moins bons pronostics.

Le Tableau IV résume les neuf stades de Cancer Bronchique à Non Petites Cellules (CBNPC).

Stade CBNPC	Equivalence TNM	Stade CBNPC	Equivalence TNM
Stade occulte	Tx + N0 + M0	Stade IIIA	T1, T2 + N2 + M0
Stade 0	Tis + N0 + M0		T3 + N1, N2 + M0
Stade IA	T1a,b + N0 + M0		T4 + N0, N1 + M
Stade IB	T2a + N0 + M0	Stade IIIB	Tout T + N3 + M0 T4 + N0, N1 + M0
Stade IIA	T1a, b + N1 + M0 T2a + N1 + M0 T2b + N0 + M0		
Stade IIB	T2 + N1 + M0 T3 + N0 + M0		
		Stade IV	Tout T + Tout N + M

Tableau IV: Les stades de cancers bronchiques non à petites cellules (5)

1.2. Le cycle cellulaire

1.2.1. Qu'est-ce qu'une cellule ?

1.2.1.1. Définition

Découverte en 1665 par Robert Hooke, la cellule est l'élément structurel et fonctionnel de base pour tous les êtres vivants (animaux, plantes, champignons ou micro-organismes). Il s'agit de la plus petite unité vivante capable de se reproduire de façon autonome. C'est une entité biologique d'une très grande complexité. En effet, la cellule est constituée de plusieurs éléments dont les principaux sont la membrane plasmique qui lui permet d'être

séparée du milieu environnant, et le noyau qui renferme le matériel génétique de l'individu. Le matériel génétique est contenu dans les chromosomes, eux-mêmes constitués d'ADN. Un gène est une séquence d'ADN qui permet la synthèse d'une protéine spécifique. Chaque chromosome contient des milliers de gènes, qui codent pour des milliers de protéines. Ces protéines assurent l'essentiel des fonctions de la cellule.

Par ailleurs, elle se caractérise par un système de membranes internes qui forment des cloisons dont certaines délimitent des éléments internes, clos et distincts : ce sont les organites. Ces organites assurent des fonctions biologiques particulières. Par exemple, les mitochondries produisent de l'énergie à partir des molécules organiques apportées par l'alimentation.

1.2.1.2. La biologie de la cellule

La cellule est capable d'effectuer des échanges avec l'extérieur suivant plusieurs mécanismes. Ces échanges, sont souvent liés à la concentration des substances situées de part et d'autre de la membrane. Ils sont contrôlés par des protéines enchâssées dans la membrane. De plus, la cellule est capable de produire ses propres constituants via le phénomène de biosynthèse, et de se reproduire grâce à la mitose et à la méiose.

o Les échanges cellulaires

Certaines molécules de petite taille et l'eau traversent la membrane par simple diffusion. La diffusion de l'eau à travers la membrane plasmique s'appelle le phénomène d'osmose. Toutefois, certaines protéines membranaires assurent un transport spécifique, qui augmente considérablement la vitesse de transit de la plupart des substances.

Le transport passif, ou diffusion facilitée, tend toujours à équilibrer les concentrations de part et d'autre de la membrane, alors que le transport actif consomme de l'énergie et se fait dans le sens opposé à celui que déterminent les différences de concentrations.

Les grosses molécules et les particules de grande taille (débris divers, bactéries par exemple) peuvent être ingérées par la cellule par les mécanismes d'endocytoses. À l'inverse, la cellule est capable de libérer des grosses molécules dans le milieu extérieur par exocytose.

o Les biosynthèses

A partir de molécules simples, la cellule est capable d'élaborer des molécules complexes : les lipides et les protéines. Les lipides sont pratiquement tous synthétisés au niveau du réticulum endoplasmique lisse, alors que la synthèse des protéines s'effectue au niveau des ribosomes libres dans le cytoplasme ou fixés au réticulum endoplasmique rugueux. La structure de chaque protéine est codée par l'ADN du noyau. Cette biosynthèse, qui fait intervenir de nombreux composés (ARN, protéines diverses), s'achève dans l'appareil de Golgi.

O Les divisions cellulaires

Une unique cellule est capable de se diviser par un phénomène itératif appelé mitose. Ce mode de multiplication engendre des cellules filles identiques entre elles et à la cellule dont elles dérivent. Le cycle cellulaire est également appelé reproduction asexuée ou clonale, car il conduit à une population de cellules ayant toutes la même origine et les mêmes caractéristiques génétiques. Il entraîne la formation de clones. La multiplication des cellules est un phénomène régulé qui permet le développement du corps humain et des différents organes.

1.2.2. Les différentes phases du cycle cellulaire

Un organisme entretient ses tissus en renouvelant ses cellules grâce à la division cellulaire. En effet, c'est un processus essentiel qui est vital pendant toute la vie d'un individu : l'ensemble des cellules d'un organisme adulte proviennent des divisions successives d'une seule cellule initiale, l'œuf fécondé.

La division cellulaire s'effectue selon un rythme cyclique comprenant quatre étapes (G1, S, G2 et M) qui se succèdent dans un ordre immuable(6). La mitose (M) correspond à la phase de division cellulaire et est précédée d'une phase à trois étapes relativement longue, l'interphase, pendant laquelle la cellule se prépare à se diviser. En parallèle de ce cycle de division chromosomique, il existe d'autres cycles liés aux constituants cellulaires : un cycle cytoplasmique, un cycle centrosomique, un cycle nucléolaire, un cycle de l'appareil de Golgi. Tous ces événements sont interdépendants et parfaitement couplés (7). Ainsi, au cours de l'interphase, le noyau de la cellule est toujours limité par une enveloppe nucléaire, alors que la mitose (M) est caractérisée par la disparition de cette enveloppe et par l'apparition des chromosomes. Les chromosomes se sont compactés et deviennent visibles au microscope.

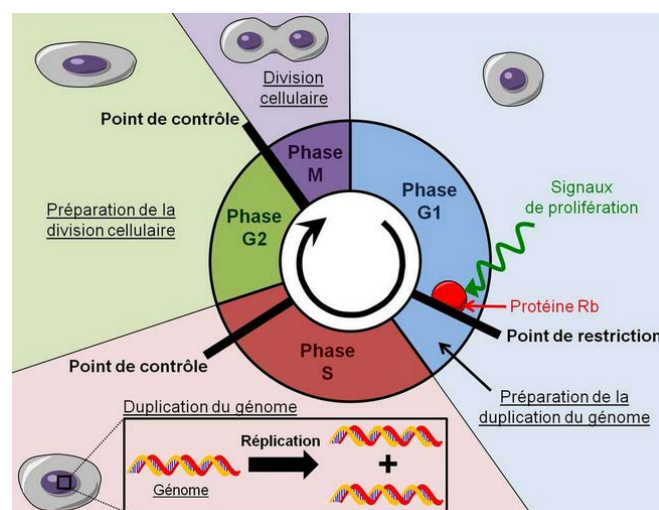


Figure 1: Les phases du cycle cellulaire

1.2.2.1. L'interphase

L'interphase est la période du cycle cellulaire qui est caractérisée par un accroissement du volume cellulaire, la cellule transcrit ses gènes et duplique les chromosomes.

o La phase G0

Lorsqu'elles ne se divisent pas les cellules sont dites en quiescence ou phase G0. Les cellules filles peuvent entrer en phase G0 dès la sortie de la mitose. Elles n'effectuent ni réplication d'ADN, ni mitose. Ces cellules sont en dehors du cycle cellulaire mais elles peuvent y entrer à nouveau si elles sont stimulées par des facteurs mitogéniques extérieurs ou des facteurs de croissance. La plupart des cellules dans un organisme adulte sont en G0.

o La phase G1

Au cours de la phase G1 (provenant d'un mot anglais "gap" qui signifie intervalle), les cellules passent par le point de restriction, sorte de point de non-retour à partir duquel le cycle est irréversiblement engagé et l'entrée en division ne dépend plus de la présence des facteurs mitogènes. Pendant cette phase, les synthèses d'ARN sont très actives car la cellule effectue sa croissance et se prépare pour effectuer correctement la phase S. Par ailleurs, elle intègre des signaux mitogènes ou anti-mitogènes et la taille de la cellule augmente.

o La phase S

Pendant la phase S, située au milieu de l'interphase, la quantité d'ADN est doublée de $2n$ à $4n$: c'est la réplication de l'ADN. L'information génétique de la cellule est doublée. Des histones (protéines associées à l'ADN) sont également synthétisées.

o La phase G2

Au cours de la phase G2, la cellule se prépare à la division. En effet, même si la cellule contient à cette étape deux fois plus d'ADN, elle n'est pas encore prête à se diviser. À l'issue de l'étape G2, chaque chromosome est constitué de deux chromatides morphologiquement et génétiquement identiques. Ces chromatides sont unies par leur centromère. Leur apparition marque le démarrage de la mitose.

1.2.2.2. La mitose

La mitose correspond à la division du contenu cellulaire : les chromosomes se dédoublent et sont répartis dans les deux cellules filles grâce au fuseau mitotique. La mitose conduit à la formation de deux cellules filles de contenu identique.

La mitose comporte plusieurs étapes décrites essentiellement sur la base de la morphologie des chromosomes et de l'enveloppe nucléaire.

o La prophase

Les chromosomes s'individualisent et se condensent. Chaque chromosome est constitué de deux chromatides qui restent liées entre elles au niveau des centromères kinétochores. Puis les centrosomes se séparent et le fuseau mitotique se forme. La membrane nucléaire disparaît.

o La prométaphase

Les chromatides soeurs de chaque chromosome sont capturées par des microtubules des pôles opposés au niveau de leur kinétochore.

o La métaphase

L'attachement bipolaire des chromosomes, par leurs kinétochores, est terminé. Ils sont tous placés à l'équateur du fuseau et constituent la plaque équatoriale. Les signaux inhibiteurs venant des chromosomes n'existent plus. L'ensemble du système est vérifié par un "checkpoint" et attend le feu vert pour déclencher l'anaphase.

o L'anaphase

Les deux chromatides soeurs de chaque chromosome se séparent. Chaque chromatide devient ainsi un chromosome "fils" indépendant. Ces deux chromosomes migrent chacun vers un pôle opposé du fuseau.

o La télophase

Une nouvelle membrane nucléaire se forme autour de chaque lot (identique) de chromosomes, les séparant définitivement. Dans chaque noyau fils, les chromosomes se décondensent et retournent à leur état diffus, caractéristique de l'interphase, pour former la chromatine. L'enveloppe nucléaire et le réticulum endoplasmique se reconstituent.

o La cytotodièrese

Le cytoplasme doit à son tour se diviser pour que la division de la cellule de départ soit complète, et pour obtenir deux cellules filles. Un sillon de division créé par un anneau de filaments contractiles scinde le cytoplasme en son milieu. La membrane plasmique subit un véritable étranglement. Ce processus, appelé cytokinèse, peut varier selon le type cellulaire envisagé.

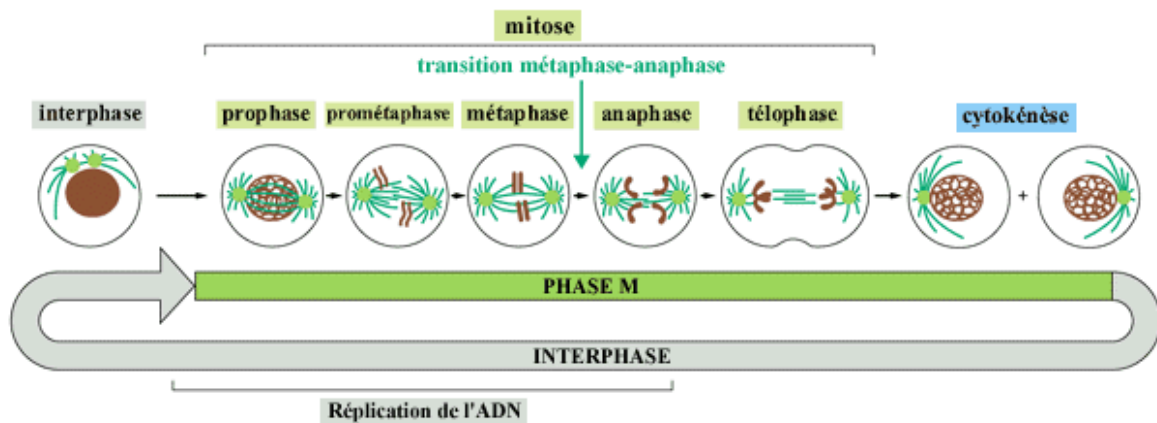


Figure 2: Le cycle cellulaire(8)

Lorsque les cellules cessent toute prolifération, sous l'effet de signaux anti-mitogènes ou suite à la disparition des agents mitogènes, elles quittent le cycle cellulaire et retournent en phase de quiescence (G0).

1.2.3. La régulation du cycle cellulaire

Pour que les quatre phases du cycle cellulaire s'enchaînent de façon coordonnée, le cycle cellulaire est soumis à des mécanismes de régulation hautement perfectionnés qui permettent d'assurer une sorte de contrôle qualité à chaque étape et qui bloquent le déroulement du cycle lorsqu'une anomalie est détectée. Ces mécanismes de régulation agissent selon trois axes principaux :

- ils assurent l'ordre immuable de la succession des phases du cycle ;
- ils assurent la surveillance du matériel génétique soit l'obtention de deux cellules filles rigoureusement identiques ;
- ils évitent la prolifération excessive des cellules

1.2.3.1. Les mécanismes de régulation du cycle

o Les kinases cycline-dépendantes

L'une des découvertes majeures des mécanismes de régulation cellulaire a été l'identification d'une famille de protéines kinases, les kinases cycline-dépendantes (« cyclin-dependent kinases », CDKs) (9). Celles-ci jouent un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle cellulaire.

Les kinases cycline-dépendantes sont actives uniquement sous la forme d'un complexe entre une sous-unité catalytique (CDK) et une sous-unité régulatrice (cycline). Elles catalysent alors la phosphorylation de protéines cibles jouant un rôle dans les événements du cycle cellulaire. Cette phosphorylation entraîne un changement de conformations des protéines

cibles et par conséquent de nouvelles propriétés pour ces dernières (activation, inhibition, changement de partenaire d'interaction...).

Comme le montre la Figure 3, les complexes CDK/cycline assurent le bon déroulement du cycle cellulaire, en permettant le passage d'une phase à l'autre du cycle. L'activité de chacune des CDK n'est pas constante au cours du cycle cellulaire : les CDK peuvent donc être activées ou inhibées. La phase G1 est régulée par les CDK4 et CDK6 associées à des cyclines de type D. Ces protéines kinases entraînent la libération du facteur de transcription E2F qui contrôle l'expression de gènes nécessaires pour la transition G1/S et pour la progression de S. Puis, le complexe CDK2/cycline E intervient également pour assurer la transition G1/S. Ensuite, le complexe CDK2/cycline A assure le contrôle de la phase S. La phosphorylation de certains substrats déclenchent et entretiennent la réplication de l'ADN ainsi que l'inactivation de facteurs de transcription de la phase G1. Enfin, le complexe CDK1/cycline B dirige la transition G2/M et conduit la progression de la mitose.

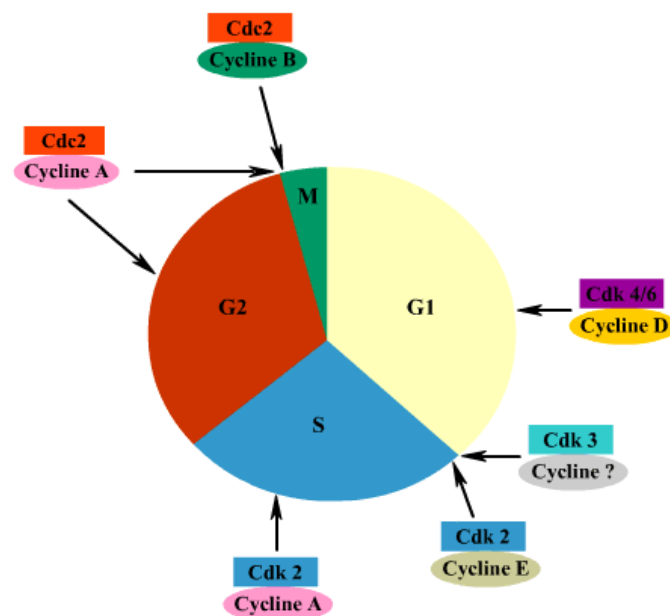


Figure 3: Les complexes CDK/cyclines contrôlent le cycle cellulaire(8)

o Autres molécules

L'activité des CDK est également régulée grâce à l'intervention de plusieurs molécules activatrices ou inhibitrices.

De fait, les cyclines, en raison de leur durée de vie courte, entraînent la formation transitoire des complexes CDK/cyclines. L'activité des CDK est donc contrôlée par le cycle de synthèse et de dégradation ubiquitine-dépendante de la cycline associée.

De plus, certaines protéines entraînent l'activation des CDK par le biais de phosphorylations et/ou de déphosphorylations. Les phosphatases CDC25 A, B ou C agissent sur les complexes CDK/cycline via un mécanisme de déphosphorylation activatrice. A l'inverse, les kinases CAK

("Cdk Activating Kinase" = Cycline H / Cdk 7) et Polo K entraînent des phosphorylations activatrices des complexes CDK/cyclines.

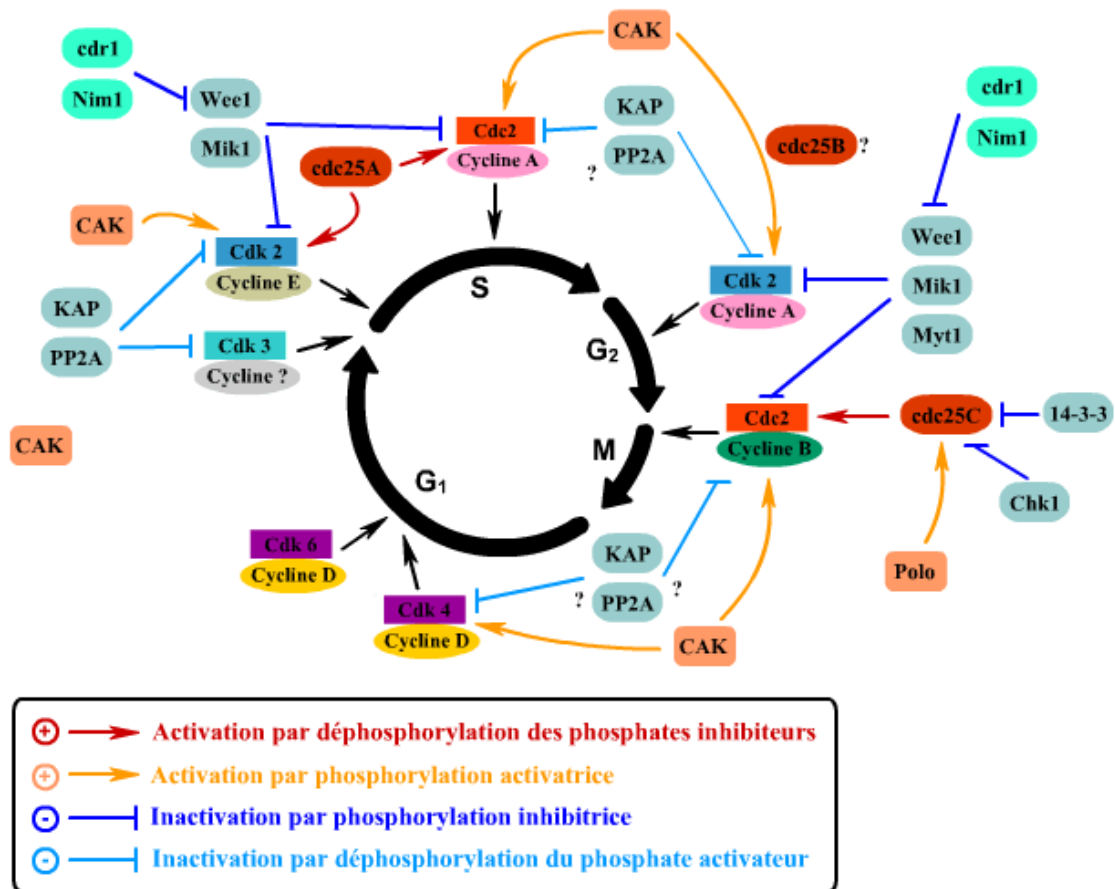


Figure 4: Régulation des complexes Cdk/cyclines (8)

Néanmoins, certaines protéines contribuent à l'inhibition des CDK. Ce sont les CKI (« CDK Inhibitor ») p16, p21, p27 qui inhibent les complexes CDK/Cycline. La protéine kinase Wee 1 quant à elle agit uniquement sur CDK1 par la phosphorylation des sites tyrosine 15 et thréonine 14. Il s'agit une phosphorylation inhibitrice (10).

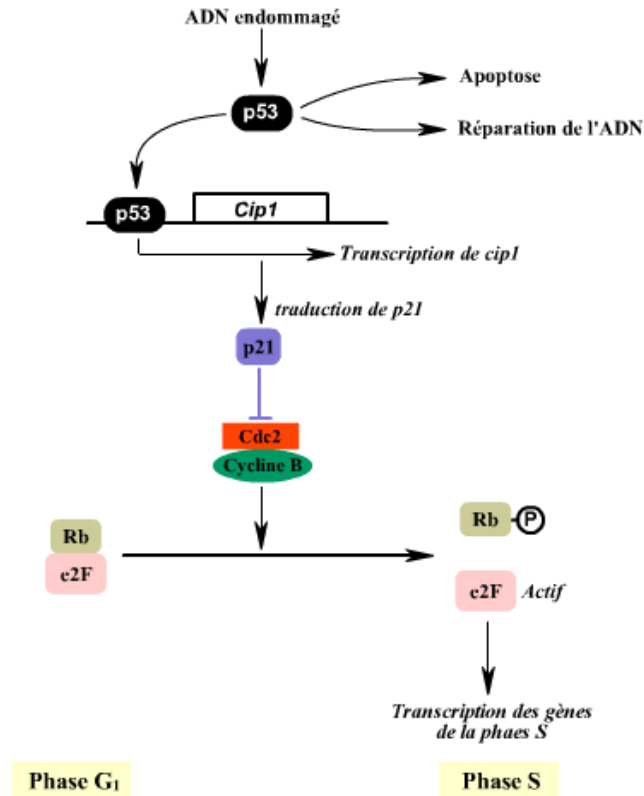


Figure 5: Inhibition des CDK par les CKI : exemple de la CKI p21 CIP1(8)

Comme l'inhibition des CDK entraîne l'arrêt du cycle cellulaire, la succession normale des différentes phases du cycle ne peut avoir lieu que lorsque toutes les CDK sont présentes et actives aux moments opportuns.

1.2.3.2. La surveillance du matériel génétique

Des mécanismes de surveillance du cycle cellulaire viennent s'ajouter à la régulation opérée par les CDK.

L'ensemble de ces mécanismes a pour but de maintenir l'intégrité de l'ADN et la qualité de la réplication de l'ADN. Pour cela, l'organisme possède des systèmes de contrôle qui détectent les anomalies génomiques. En cas de détection d'une anomalie, le cycle cellulaire est arrêté pour donner à la cellule le temps de réparer et de terminer correctement la réplication. Ces arrêts peuvent être transitoires, lorsque l'organisme est capable de corriger l'anomalie mais ils sont définitifs lorsqu'aucune réparation n'est possible.

o Points de restriction

L'aspect fondamental de la cellule est contrôlé via trois mécanismes de surveillance :

- Le DDCP (« DNA Damage Checkpoint ») qui contrôle l'état des molécules d'ADN avant, pendant et après leur réplication

- Le RCP (« Replication Checkpoint ») qui surveille l'achèvement total de la réplication avant l'entrée en mitose
- Le MPC (« mitotic checkpoint ») qui assure le bon positionnement de tous les chromosomes sur la plaque métaphasique avant la séparation des chromatides-sœurs.

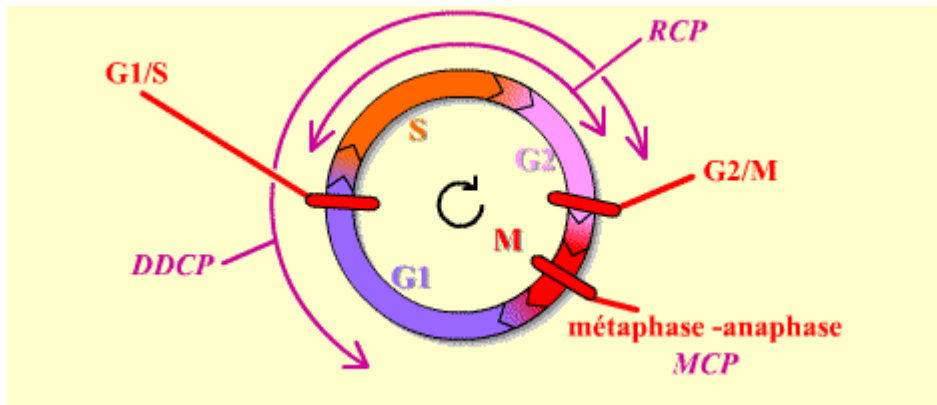


Figure 6: Mécanismes de surveillance du cycle et points de transition essentiels

Plusieurs niveaux d'arrêt existent suivant la phase du cycle dans laquelle est engagée la cellule. Ces niveaux correspondent aux points de restrictions. Ils sont au nombre de trois.

Le point de restriction « G1/S » induit le blocage du cycle cellulaire avant l'entrée en phase S, il est relié à l'activité de la CDK2. En cas de blocage à ce niveau, la régulation des enzymes (dégradation de Cdc25A, inhibition des complexes cycline A/CDK2 et cycline E/CDK2, accumulation dans la cellule de p 53) entraîne la transcription d'enzymes de réparation de l'ADN(10).

Le point de restriction « G2/M » intervient avant l'entrée en phase M et est régulé par la CDK1. Par le biais de ce mécanisme de surveillance, la mitose ne peut pas être déclenchée tant que la réplication n'est pas totalement achevée ou tant que les lésions détectées dans l'ADN persistent.

Le dernier point de restriction intervient au moment de la transition « métaphase / anaphase » au cours de la mitose. Ce moyen de surveillance vérifie l'attachement correct des chromosomes au fuseau mitotique. Tant qu'il reste au moins un chromosome non correctement associé au fuseau, la transition vers l'anaphase ne peut pas avoir lieu.

o Intervention des molécules ATM, ATR et Mad2

Contrairement aux protéines cyclines/CDK qui assurent la progression du cycle cellulaire, les mécanismes de surveillance font intervenir de nouvelles protéines : ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutée) et ATR (Ataxia-Telangiectasia Related) qui appartiennent à la famille des Phosphatidylinositol 3-Kinase-like Kinases (PI3K). Ces molécules interviennent directement dans les événements du cycle. Selon l'origine du dommage de l'ADN, l'une ou

l'autre des protéines est activée : la protéine ATM est activée en réponse à des radiations ionisantes et aux coupures double-brin ; en revanche la kinase ATR est activée principalement suite à des erreurs de réplifications (11).

Les protéines ATM et ATR contrôlent l'état de l'ADN et entraînent le blocage du cycle cellulaire en phase G1 ou G2 via la phosphorylation des protéines sérine-thréonine kinases Chk1 et Chk2 (check point protein kinases). Comme le montre la Figure 7, les protéines actives Chk1 et Chk2 inactivent par phosphorylation les phosphatases CDC25A. Par conséquent, les complexes cyclines/CDK2 ou cyclines/CDK1 sont inhibés et le cycle cellulaire est arrêté (7).

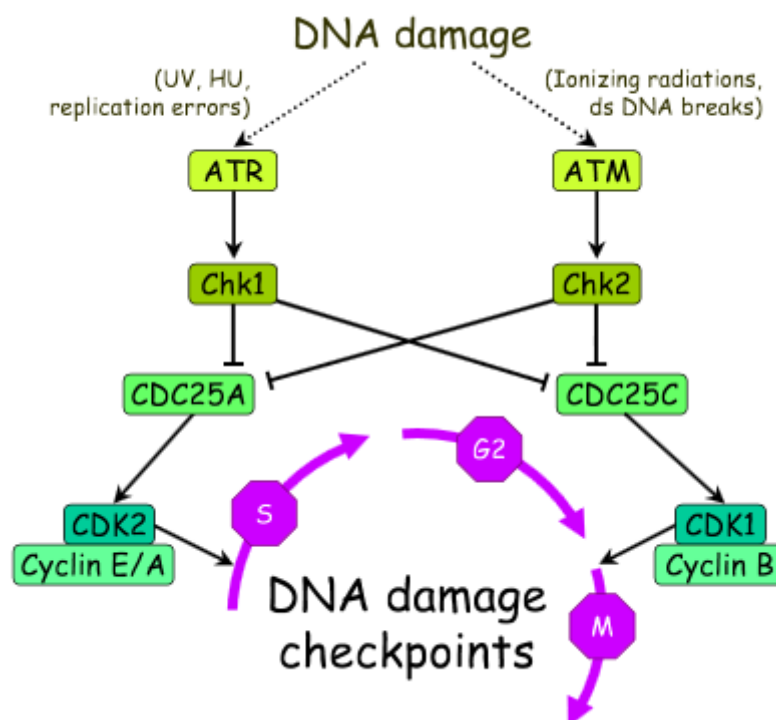


Figure 7: Le contrôle de l'état de l'ADN et blocage en G1 ou en G2

D'autre part, la protéine ATM agit selon un autre mécanisme d'action sur la libération du facteur suppresseur de tumeur p53. Ce facteur est responsable de l'induction d'un grand nombre de gènes notamment de certains gènes responsables de l'arrêt du cycle cellulaire ou du déclenchement de l'apoptose. L'arrêt du cycle cellulaire est lié à l'inhibition de CDK2 et CK1 par l'induction de la protéine P21 CIP1.

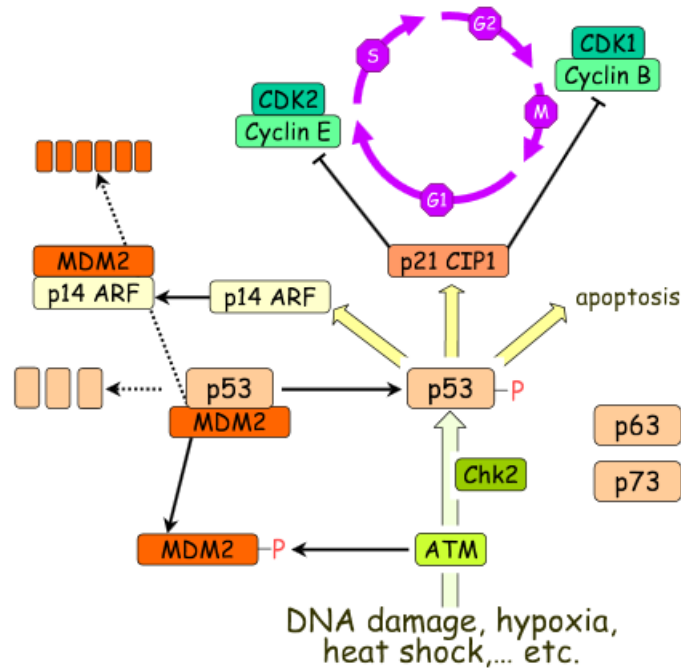


Figure 8: Fonctions de la p53 dans la réponse à l'endommagement de l'ADN

Par ailleurs, une autre molécule joue un rôle important dans la surveillance du cycle cellulaire, il s'agit de la protéine Mad2 (Mitotic arrest deficient-2). Cette protéine intervient au point de surveillance métaphase/anaphase en maintenant l'inhibition de la sécurine sur la séparase. Pour rappel, les chromatides soeurs ne peuvent être séparées que lorsque la séparase détruit la cohésine qui les maintient rassemblées. Par conséquent, sans séparase active, la transition vers l'anaphase ne se réalise pas.

1.2.3.3. Le contrôle de la prolifération cellulaire : l'apoptose

Lorsque l'organisme détecte une anomalie de l'ADN d'une cellule et que cette anomalie ne peut être réparée, la cellule met en place un programme de mort cellulaire, appelé apoptose. Ce mécanisme a pour but de limiter la prolifération excessive des cellules et le développement de cancer.

o Qu'est-ce que l'apoptose ?

La notion d'apoptose a été introduite, en 1972 par Kerr, pour désigner une forme de mort cellulaire totalement différente de la nécrose (12),(13). La nécrose fait généralement suite à une agression très violente qui provoque la lyse de la cellule. En revanche, l'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire génétiquement contrôlée. Ce processus est hautement conservé depuis les eucaryotes unicellulaires (14).

L'apoptose contribue à l'homéostasie de l'organisme. Cette mort est nécessaire à la vie de notre organisme puisqu'elle élimine les cellules endommagées ou néfastes qui pourraient mettre en péril l'intégrité de l'organisme. Pour contrebalancer les cellules mortes par

apoptose, il est estimé qu'environ dix milliards de cellules sont générées chaque jour chez un organisme adulte (15). Ce nombre peut augmenter significativement au cours du développement normal de l'individu, de son vieillissement ou face à une maladie.

o Déclenchement de l'apoptose

La cellule entre en apoptose sous l'influence de différents facteurs : le stress, les lésions de l'ADN, la protéine Fas (anticorps spécifique), le TNF (Tumor Necrosis Factor), la perforine et le granzyme B.

Chacun de ces facteurs est capable d'entraîner la destruction de la protéine Bcl-2 responsable de l'ouverture et de la fermeture des pores des mitochondries. Le cytochrome C contenu dans les mitochondries joue un rôle très important dans la chaîne respiratoire mitochondriale au niveau des échanges d'électrons. L'ouverture des pores mitochondriaux entraînent la migration du cytochrome C vers le cytoplasme. L'activité des mitochondries est bloquée, mais il en résulte une cascade d'événements moléculaires contribuant à l'activation des caspases. Les caspases sont des enzymes protéolytiques impliquées dans les modifications phénotypiques caractéristiques de l'apoptose. Elles agissent principalement en inhibant les voies protectrices du cycle cellulaire et en activant les molécules qui participent à la destruction cellulaire.

o Comment se manifeste l'apoptose ?

Le mécanisme d'apoptose est extrêmement complexe et implique une cascade d'événements moléculaires qui consomment de l'énergie cellulaire et modifient la physiologie de la cellule.

Dans un premier temps, la chromatine se condense et est dégradée. Puis, le cytoplasme et les organites se condensent à leur tour, le volume cellulaire diminue. Dans un second temps, la cellule en apoptose perd le contact avec les autres cellules, il n'y a donc plus de communication intercellulaire. La membrane de la cellule est alors dégradée et exprime des signaux phagocytaires qui incitent les cellules alentours à venir phagocyter les fragments qui restent de la cellule.

Des recherches ont permis de mettre en évidence l'intervention de plusieurs gènes pour ce mécanisme d'apoptose. Trois gènes contrôlent l'entrée de la cellule en apoptose : les gènes ced-3 et ced-4 stimulent l'apoptose, alors que le gène ced-9 l'inhibe. Onze autres gènes contrôlent les différentes étapes de destruction de la cellule. Néanmoins, ce phénomène de mort cellulaire programmée reste assez peu connu des scientifiques et les recherches sont toujours en cours.

o Conséquences d'une dérégulation de l'apoptose

Un déséquilibre entre les produits d'expression des gènes pro-apoptotiques et anti-apoptotiques fait basculer l'équilibre entre la mort et la croissance cellulaire : l'intégrité de l'organisme n'est donc plus assurée. Si l'apoptose est inhibée, cela entraîne la prolifération des cellules néfastes, et peut contribuer à la formation de cancer.

A l'inverse, une stimulation de l'apoptose peut conduire l'organisme à se retourner contre lui-même. C'est le cas pour les patients atteints du SIDA, une apoptose accrue des lymphocytes T4 diminue les défenses immunitaires de l'organisme et prépare un terrain favorable aux maladies opportunistes. Les maladies neurodégénératives et les maladies auto-immunes sont elles aussi dues à une augmentation de la mort de cellules spécialisées.

1.3. La cancérogénèse

1.3.1. *Les caractéristiques des cellules cancéreuses*

La cancérogénèse, également appelée carcinogénèse ou oncogénèse est la naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est un processus très long. De fait, au cours de son évolution, une cellule cancéreuse acquiert des propriétés nouvelles par des mutations successives. Ces nouvelles propriétés la rendent de plus en plus résistante aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire et plus agressive pour l'organisme.

A terme, les cellules cancéreuses présentent des caractéristiques communes à toutes les cellules cancéreuses.

Morphologiquement, les cellules cancéreuses sont de tailles supérieures à celle des cellules normales. Leur noyau est également de taille et de morphologie anormale, souvent irrégulier et bosselé. L'aspect du cytoplasme est lui aussi souvent modifié (16).

Les cellules de l'organisme sont soumises à un contrôle strict qui empêche leur prolifération anarchique. Néanmoins, sous l'effet des mutations les cellules cancéreuses ne sont plus soumises aux contrôles normaux de la croissance cellulaire et sont capables d'échapper au processus de mort cellulaire programmée. Par conséquent, les cellules cancéreuses sont capables de se diviser de façon dérégulée et anarchique.

Une autre grande caractéristique de la cellule cancéreuse est sa capacité à migrer et à envahir des tissus ou des organes différents de celui d'origine du fait de la perte d'inhibition de contact.

Il a été proposé par R.A. Weinberg (Massachusetts Institute of Technology) que la transformation d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse passe par l'acquisition d'au moins six propriétés :

- Indépendance vis à vis des signaux stimulant la prolifération
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs
- Abolition de l'apoptose
- Capacité proliférative illimitée
- Capacité à susciter l'angiogénèse
- Acquisition d'un pouvoir invasif.

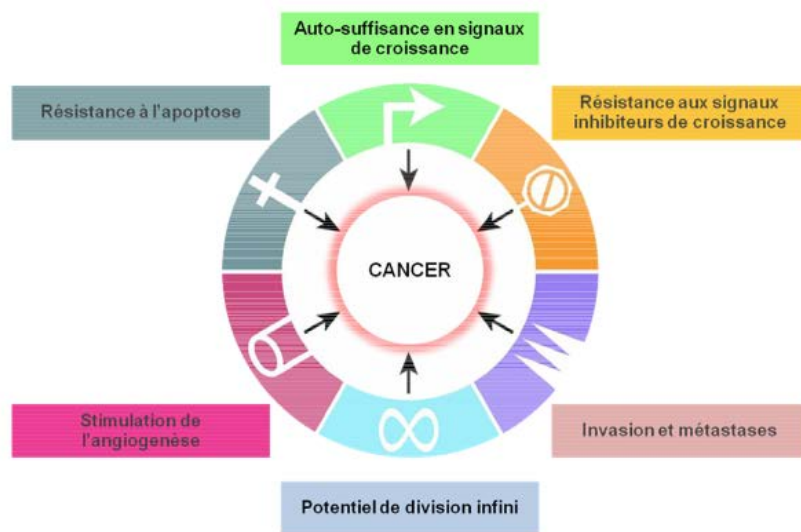


Figure 9: Les six caractéristiques des cellules tumorales (17)

1.3.2. Les mécanismes de la cancérogénèse

1.3.2.1. Les carcinogènes

Il existe de nombreux facteurs responsables de la cancérogénèse que l'on peut détailler par catégorie.

o Les carcinogènes chimiques

Leurs actions sur le cycle cellulaire peuvent être réparties en deux mécanismes principaux. On distingue les agents mutagènes ou initiateurs qui endommagent l'ADN (par exemple, le tabac et l'amiante) par opposition aux promoteurs tumoraux qui stimulent la prolifération cellulaire (par exemple : les oestrogènes).

O Les carcinogènes physiques

Ils correspondent principalement aux rayonnements UV, solaire ou artificiels ; et aux radiations ionisantes, rayons X et radioactivité.

O Les carcinogènes biologiques

On entend par carcinogènes biologiques soit des parasites, comme par exemple le schistosome ; ou bien des virus tels que le virus de l'hépatite B, le papilloma virus ou les rétrovirus.

Un cancer peut se développer sous l'action d'un seul ou de la combinaison de plusieurs facteurs carcinogènes.

1.3.2.1. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse

Le mécanisme essentiel de la carcinogenèse repose sur l'activation de certains oncogènes et sur l'inactivation d'antioncogènes (gènes suppresseurs de cancers). A l'état normal, il existe un équilibre entre l'expression des oncogènes et des antioncogènes. Les mutations successives de ces gènes rompent cet équilibre, entraînant une prolifération incontrôlée des cellules tumorales (18).

O Les oncogènes

Les oncogènes sont des gènes codant pour des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire. Il s'agit de protéines qui interviennent dans la cascade de transmission du signal, depuis le milieu extracellulaire jusqu'au noyau de la cellule. C'est le cas, par exemple des gènes codant pour des facteurs de croissance (protéines du milieu extracellulaire destinées à stimuler la prolifération d'autres cellules), des récepteurs membranaires, des protéines activatrices des facteurs de transcription, des facteurs de régulation du cycle cellulaire ou des inhibiteurs de la différenciation cellulaire. Certains oncogènes ont la capacité d'empêcher l'apoptose.

Les mutations des oncogènes sont souvent des mutations qui rendent ce gène hyperactif.

O Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Les anti-oncogènes sont présents dans toutes les cellules normales, où ils interviennent de façon négative sur la prolifération cellulaire. Lorsque cette fonction est perdue, cela entraîne la transformation puis la multiplication des cellules.

Le gène p53, par exemple, est un anti-oncogène qui agit en bloquant le cycle cellulaire. Si l'on induit expérimentalement des lésions de l'ADN, la protéine p53 est activée et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire pour empêcher la transmission d'altérations génétiques aux cellules descendantes. Par conséquent, certains anti-oncogènes ont un rôle dans la signalisation aboutissant à l'apoptose.

1.3.2.2. Mécanisme et étapes de la carcinogenèse

O Initiation de la tumeur

La première étape de cancérogénèse concerne l'ADN de la cellule. En effet, si les gènes qui contrôlent la division cellulaire et les fonctions de la cellule sont irréversiblement endommagés par un agent cancérigène, alors la cellule entre dans une phase de transformation.

O Promotion des cellules tumorales

Sous l'influence des agents carcinogènes, la cellule transformée se divise et prolifère en formant un amas de cellules anormales. Puis ces cellules acquièrent les caractéristiques propres aux cellules cancéreuses (voir Figure 9).

La croissance de la tumeur est mesurée par le temps que mettent ses cellules pour doubler leur nombre. Une tumeur est décelable lorsque ses cellules se sont dédoublées 25 à 30 fois.

O Progression de la tumeur

A partir de la tumeur primitive, le cancer peut se propager à d'autres régions du corps par la dissémination des cellules tumorales via des vaisseaux sanguins ou ceux du système lymphatique. Cela conduit à la formation de tumeurs secondaires appelées métastases.

Les recherches en cancérologie ont mis en évidence que la dissémination métastatique suivait quatre voies principales :

- Les cellules tumorales peuvent se propager par contiguïté c'est-à-dire que la tumeur s'étend par envahissement (extension directe) dans les structures ou les tissus voisins.
- Elles peuvent également englober un vaisseau lymphatique et traverser sa paroi. Les cellules cancéreuses ont ensuite la capacité de se détacher et de circuler dans la lymphe.
- Enfin, les cellules cancéreuses peuvent également se fixer dans un ganglion lymphatique et se multiplier. Les cellules immunitaires contenues dans le ganglion peuvent ralentir la progression du cancer mais une cellule qui reste enclavée dans un ganglion lymphatique risque d'y développer une tumeur secondaire appelée métastase.
- De la même manière que pour le système lymphatique, lorsqu'une tumeur cancéreuse traverse la paroi d'un vaisseau sanguin, les cellules peuvent se détacher et rejoindre le système cardio-vasculaire. Dans ce cas, elles atteignent majoritairement les régions abondamment irriguées, telles que les poumons, le foie, le cerveau et les os, où elles peuvent développer de nouvelles tumeurs.

Seul un petit nombre de cellules tumorales parvient à atteindre les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques. Il faut en effet que les cellules aient acquis un potentiel invasif suffisant pour franchir les parois vasculaires à deux reprises (pour entrer dans la circulation sanguine, y circuler et en sortir au niveau de l'organe cible). De plus, il faut également que l'organe cible offre les conditions favorables au développement d'une métastase. Ceci dépend de plusieurs facteurs tels que des facteurs locaux, ou l'architecture des tissus.

1.3.2.3. L'Angiogenèse tumorale

L'angiogenèse tumorale correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur. Cependant contrairement à la vascularisation normale, l'angiogenèse tumorale est caractérisée par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques ainsi qu'à une perméabilité vasculaire accrue.

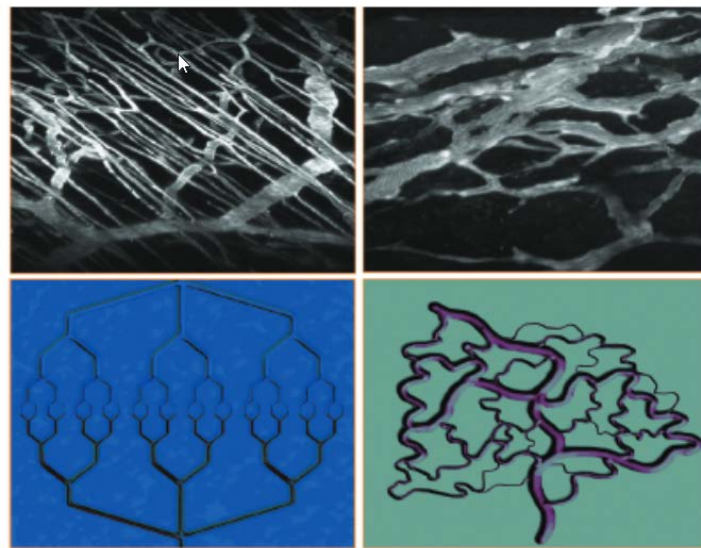


Figure 10: Aspect normal et anormal de la vascularisation en microscopie électronique à balayage et selon une représentation schématique

L'étape la plus importante du phénomène d'angiogenèse tumorale est le « switch angiogénique ». Il est favorisé par l'hypoxie et la présence de cellules tumorales mortes. Ainsi à un moment de la croissance tumorale, le déséquilibre du rapport activation/inhibition physiologique aboutit à la prolifération des cellules vasculaires, leurs migrations puis leurs agencements en vaisseaux fonctionnels par une stabilisation et un modelage des structures cellulaires (19).

L'angiogenèse tumorale est provoquée par les cellules tumorales elles-mêmes. Elles libèrent des molécules qui portent un signal au tissu normal avoisinant. Ces signaux activent certains gènes dans le tissu normal qui à leurs tours favorisent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

2. CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

2.1. Physiopathologie

2.1.1. *Description des voies aériennes pulmonaires*

2.1.1.1. Le système respiratoire

L'appareil respiratoire est composé des voies nasales, de la trachée, de deux poumons ainsi que des vaisseaux et muscles associés. Ce système permet d'une part, d'apporter l'oxygène aux cellules de l'organisme en assurant son transport jusqu'au sang puis de distribuer l'oxygène aux tissus ; d'autre part, il permet d'évacuer le dioxyde de carbone résiduel issu du métabolisme cellulaire. Cet échange gazeux, appelé hématoxe, est essentiel pour la survie des cellules de l'organisme.

2.1.1.2. L'anatomie des poumons

Les poumons sont des organes coniques et spongieux, alimentés par un réseau de voies respiratoires. Situés au niveau du thorax de chaque côté du cœur, ils sont entourés de la paroi thoracique, constituée des côtes et des muscles intercostaux, et reposent sur le diaphragme, un muscle fin qui sépare la cavité thoracique de l'abdomen. Entre les deux poumons, au-dessus du cœur, se situe la région du médiastin qui s'étend d'avant en arrière du sternum à la colonne vertébrale.

Le médiastin contient des gros vaisseaux sanguins comme l'aorte, la trachée et l'œsophage. Il comprend également les ganglions lymphatiques médiastinaux, situés derrière le sternum.

Chaque poumon est divisé en plusieurs lobes, eux-mêmes divisés en plusieurs segments. Le poumon gauche comprend deux lobes dont le lobe inférieur présente un creux dans lequel le cœur s'appuie ; le poumon droit est formé de trois lobes. Il est donc légèrement plus large que le poumon gauche. Chaque lobe est séparé d'un autre par une cloison appelée scissure.

Les poumons prennent naissance au niveau de la trachée sous le larynx. Celle-ci se divise pour former les deux bronches souches qui pénètrent chacune dans un poumon. Cette région est appelée hile. Puis, les bronches souches se scindent en conduits de plus en plus fins appelés : les bronches lobaires, les bronches segmentaires et les bronchioles. Ces dernières aboutissent dans les alvéoles pulmonaires qui se comptent par millions dans chaque poumon.

La plèvre est une double membrane qui maintient les poumons contre la paroi thoracique. Elle est constituée de deux couches : la plèvre viscérale (couche interne) qui entoure le poumon, et la plèvre pariétale (couche externe) qui tapisse la paroi thoracique. La région qui se trouve entre ces 2 couches est appelée espace pleural. La plèvre produit le liquide pleural

qui agit comme un lubrifiant afin que les poumons puissent bouger dans la cavité thoracique.

Les bronches, sont tapissées d'une couche de cellules sur laquelle repose une couche protectrice de mucus. Les cils fins de ces cellules poussent continuellement le mucus vers le haut du poumon grâce à leurs battements rythmés appelés activité ciliaire. Ce mécanisme permet d'éliminer les particules qui ont été inspirées puis captées par le mucus.

Les poumons produisent également une substance lipoprotéique complexe, appelée surfactant pulmonaire qui tapisse la surface des alvéoles pulmonaires. Le surfactant assure: la stabilité mécanique de l'alvéole, l'homéostasie hydrique et protéique et la défense pré-immune contre les pathogènes.

2.1.1.3. Le mécanisme de la respiration

La respiration est un processus qui apporte l'oxygène aux tissus et en élimine le dioxyde de carbone.

Lors de l'inspiration, l'air arrive par la trachée et se répartit dans les bronches, puis les bronchioles et les alvéoles. C'est au niveau des alvéoles pulmonaires que s'effectuent les échanges gazeux entre l'air et le sang. Les alvéoles pulmonaires ressemblent à de minuscules sacs, enserrés par un réseau de capillaires sanguins et alimentés en air par les bronchioles. L'oxygène contenu dans les alvéoles traverse leur paroi pour rejoindre la circulation sanguine. Le sang distribue ensuite l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme.

Parallèlement mais en sens inverse, le gaz carbonique rejeté par toutes les cellules de l'organisme passe dans le sang. Au niveau des vaisseaux pulmonaires, celui-ci traverse la paroi des alvéoles et rejoint les bronches. Il s'échappe par la trachée, puis le nez et la bouche. C'est le mécanisme d'expiration.

2.1.1.4. Les mécanismes de défense du corps humain

Les poumons jouent également le rôle de défenseur du corps humain contre les substances nuisibles présentes dans l'air (la fumée, la pollution, les bactéries et les virus, ...). Ces substances peuvent passer par le nez et être emprisonnées dans les poumons. Le mucus peut retenir puis détruire partiellement ces substances. Elles sont ensuite éliminées grâce aux cils. En effet, ceux-ci bougent rapidement afin de faire remonter le mucus jusqu'aux bronches, où il est évacué par la toux ou la déglutition.

D'autre part, de nombreux ganglions lymphatiques sont présents dans la région pulmonaire :

- ganglions bronchiques – autour des bronches souches
- ganglions hilaires – dans la région où la trachée se divise en bronches souches
- ganglions médiastinaux supérieurs – dans le haut du médiastin

- ganglions médiastinaux sous-carénaires – juste sous la trachée où elle se divise en bronches souches
- ganglions médiastinaux inférieurs – au bas du médiastin

Ces ganglions font partie du système lymphatique et assurent l'évacuation des déchets émis par l'organisme via la lymphe.

2.1.2. Développement du CBNPC

Le poumon peut être le siège de tumeurs malignes constituées de cellules cancéreuses : on les appelle cancers du poumon. Ces cancers prennent majoritairement leur origine dans les cellules des bronches, ainsi, 95% des tumeurs du poumon sont des cancers bronchiques, ils peuvent également naître à partir des cellules qui recouvrent les alvéoles pulmonaires.

Selon l'aspect microscopique des cellules bronchiques à l'origine du cancer, on distingue deux familles de cancers bronchiques :

- Cancers bronchiques à non petites cellules (CBNPC)
- Cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).

Ces deux types cellulaires se comportent très différemment dans la progression du cancer et dans leur sensibilité aux traitements, d'où l'importance de les distinguer lors du diagnostic. Il existe également d'autres types de tumeurs malignes du poumon, plus rares dont le sarcome et le lymphome (5).

Dans cet exposé, nous nous intéresserons uniquement aux Cancers Bronchiques à Non Petites Cellules (CBNPC) qui représentent 85 à 90% des cancers du poumon (20).

2.1.3. Les différents groupes de CBNPC

Le CBNPC est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non petites cellules » car les cellules tumorales observées au microscope ne semblent pas petites, contrairement à celles des cancers du poumon à petites cellules (20).

Il peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes pulmonaires. Néanmoins, d'un point de vue anatomopathologique, la famille des CBNPC regroupe plusieurs types de tumeurs selon le type de cellules concernées. Seuls les cancers bronchiques à non petites cellules les plus fréquents sont détaillés ci-dessous. La distinction de ces types de CBNPC est nécessaire pour déterminer la prise en charge thérapeutique du malade (5).

2.1.3.1. Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde prend naissance dans les grosses bronches, souvent près d'une bifurcation. Il représente 40% des cancers non à petites cellules et est plus répandu chez les hommes.

Au début, il est situé sur la paroi interne de la bronche et se présente sous forme d'une tumeur végétante de taille variable visible en endoscopie bronchique. La tumeur peut assez rapidement obstruer la bronche et être à l'origine d'infections respiratoires comme une pneumonie. Il s'étend plus lentement que les autres formes de cancer du poumon.

L'examen microscopique de ces cellules tumorales met en évidence trois formes de carcinomes épidermoïdes bronchiques : les formes kératinisantes, non-kératinisantes et les formes basaloïdes.

2.1.3.2. L'adénocarcinome bronchique

L'adénocarcinome ou carcinome épidermoïde représente environ 40% des cancers non à petites cellules mais son incidence est en augmentation constante depuis une décennie. Il est plus commun chez la femme et chez les non-fumeurs.

Ce type de cancer se développe dans les zones périphériques du poumon, en particulier au niveau des lobes supérieurs et près de la plèvre. La prolifération tumorale se fait à partir des glandes muqueuses situées sur la surface extérieure du poumon. D'un point de vue histologique, on distingue deux variantes : l'adénocarcinome acineux et l'adénocarcinome papillaire.

Les adénocarcinomes peuvent varier à la fois par leur taille et par leur rapidité de développement.

L'adénocarcinome bronchique est caractérisé par les mécanismes suivants :

- La mutation activatrice de gènes des récepteurs de facteurs de croissance (EGFR, HER2) et des voies de signalisation KRAS/BRAF/MEK et PI3KCA/AKT/mTOR
- La translocation des gènes ALK, ROS1, et RET.
- L'amplification de gènes ou la surexpression de protéines membranaires (MET).

2.1.3.3. Le carcinome à grandes cellules

Cette forme représente environ 20 % des cancers non à petites cellules. Son incidence est en forte augmentation.

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules se développe près de la surface extérieure des poumons. Ce type de tumeur peut évoluer rapidement car la maladie est souvent étendue, au moment du diagnostic, au médiastin, à la plèvre, aux os ou au cerveau.

2.2. Épidémiologie

La plupart des statistiques du cancer du poumon inclut à la fois le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du poumon à petites cellules.

Tout sexe confondu, le cancer pulmonaire (à non petites cellules et petites cellules) est le second cancer le plus commun chez l'homme et la femme. Chez l'homme, le cancer de la prostate est plus courant, alors que chez les femmes c'est le cancer du sein. D'après la Société Américaine du cancer (American Cancer Society) en 2017, environ 14% des nouveaux cancers sont des cancers du poumon (21).

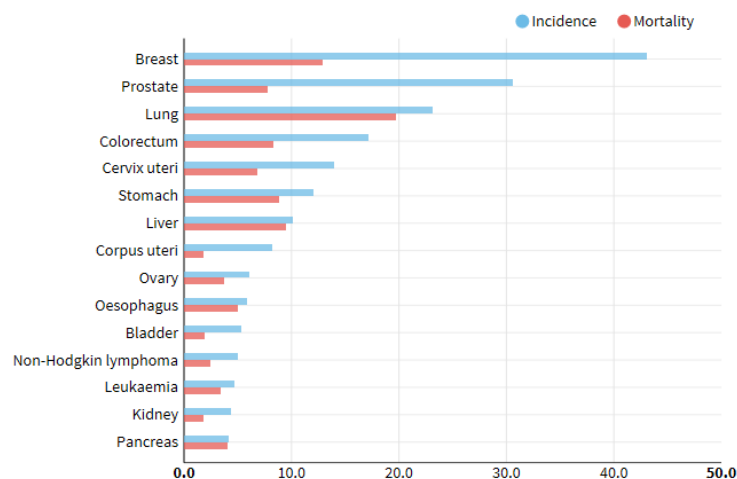


Figure 11: Incidence et taux de mortalité estimées en fonction de l'âge des patients (5)

En touchant environ 1 million de nouvelles personnes chaque année dans le monde dont 45000 en France, le cancer du poumon est l'un des plus meurtriers : en 2014, en moyenne, 14 % des patients sont encore en vie 5 ans après le diagnostic et 9% à 10 ans (5). Parmi les cancers du poumon, les cancers bronchiques non à petites cellules sont les plus fréquents puisqu'ils correspondent à 85% de la totalité des nouveaux cas de cancers pulmonaires, soit 38000 nouveaux cas (5).

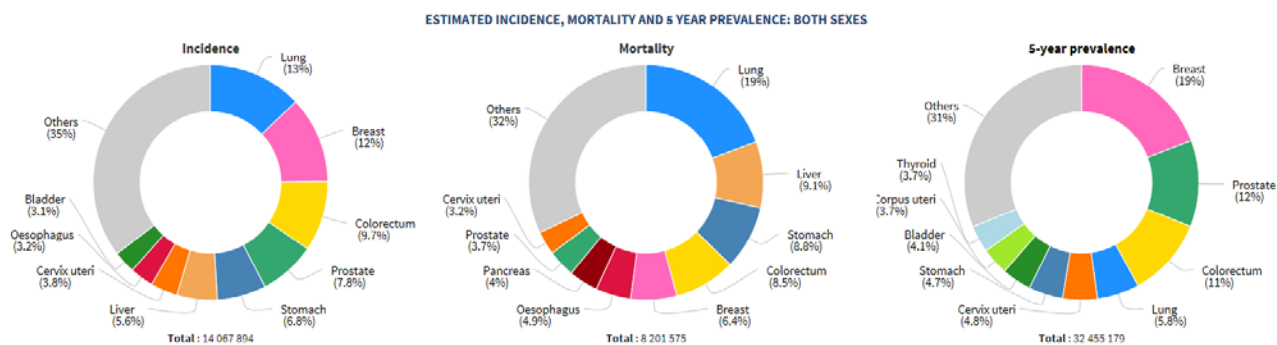


Figure 12: Incidence et taux de mortalité des cancers en 2012 (22)

Le cancer du poumon se déclare en général aux alentours de 50-60 ans avec une plus forte prévalence chez les hommes. Deux tiers des patients atteints de cette affection ont 65 ans ou plus. Néanmoins, l'incidence de ce cancer a triplé chez la femme au cours des 20 dernières années, cela en corrélation avec l'augmentation du tabagisme féminin (21).

Pour certains de ces patients, environ 15% en France et 40% en Asie, la tumeur peut présenter dès le diagnostic une mutation au niveau du récepteur EGFR. Mais, dans certains cas, cette mutation n'apparaît que dans un second temps, parfois après une réponse initiale aux traitements. La présence ou non de cette mutation a un intérêt thérapeutique majeur.

2.3. Facteurs de risque

De nombreuses études scientifiques ont mis en évidence certains mécanismes de développement des cancers. Cependant, il est rare qu'un cancer se déclenche sous l'effet d'une cause unique et il est difficile d'identifier toutes les causes du cancer du poumon à non petites cellules. Cependant, on appelle facteur de risque une substance, ou un état, qui augmente le risque de survenue du cancer. La coexistence de plusieurs facteurs favorisant la survenue d'un cancer chez le même sujet augmente considérablement le risque.

2.3.1. La consommation de tabac

Le tabac est le premier facteur de risque du cancer du poumon. La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont toutes deux impliquées dans l'augmentation du risque : plus on consomme de tabac pendant longtemps, plus le risque de souffrir d'un cancer du poumon est important. Un homme fumeur a près de 10 fois plus de risque d'être atteint d'un cancer bronchique qu'une personne qui n'a jamais fumé. Le tabagisme actif est responsable de 80% des cancers bronchiques (5).

Cependant, le tabagisme passif est tout aussi dangereux car la fumée qui s'échappe d'une cigarette contient plus de 4 000 substances chimiques, dont au moins 50 sont cancérigènes. Il a été démontré qu'une personne en situation de tabagisme passif voit son

risque de développer un cancer du poumon augmenté de 26% par rapport à un non-fumeur (23).

Type	Consommation	Autres paramètres
Pipe seule : risque X 2,5 Cigare seul : risque X 2,9 Cigarette seule : risque X 9	1 paquet/jour : risque X 20 2 paquets/jour : risque X 30	Absence de filtre : risque X 2 Inhalation profonde de la fumée : risque X 2 Retour à la normale à 10 ans Tabagisme passif : risque X 1,5 à 2.

Tableau V: Incidence du tabac sur le cancer pulmonaire (23)

2.3.2. L'exposition professionnelle

L'exposition professionnelle à certaines substances chimiques, biologiques ou physiques a été reconnue cancérogène. En effet, il a été prouvé que certains produits provoquent des cancers, augmentent leurs fréquences d'apparition, ou favorisent une survenue plus précoce de certains cancers.

L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) estime que 4 à 8,5% des cas de cancers en France seraient d'origine professionnelle. Pour le cancer du poumon, ce chiffre s'élèverait à 15%. Mais si une exposition professionnelle est associée au tabagisme, le risque est multiplié de 20 à 50 %.

2.3.2.1. L'amiante

L'exposition aux fibres d'amiante est une cause reconnue de maladie professionnelle et peut être à l'origine de cancers professionnels. L'amiante est d'ailleurs la principale cause de cancers professionnels (Tableau VI). Environ 12 % des cancers du poumon des hommes de plus de 55 ans et 7 % de ceux de 35 à 55 ans peuvent être imputés à une exposition à l'amiante au cours de leur vie professionnelle.

De fait, les secteurs les plus à risque sont :

- L'amiante textile, avec un risque relatif augmenté de 2 à 10 fois
- L'isolation thermique, avec un risque relatif multiplié par 3 à 6 fois
- La fabrication d'amiante ciment
- La fabrication de matériaux de friction.

2.3.2.2. Les substances chimiques

En France, l'Assurance maladie reconnaît certaines substances responsables de maladies professionnelles. Parmi les principales, nous distinguons les substances ci-dessous ainsi que leurs lieux d'exposition:

- **Arsenic** : fonderie de cuivre, mines d'or, production de pesticides arsenicaux
- **Ethers – chlorométhyle** : fabrication de résines échangeuses d'ions.
- **Hydrocarbures polycycliques** : four à coke, gaz
- **Nickel** : raffineries de nickel
- **Radon** : mine d'uranium

RA 10	Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
RA 20 	Affections provoquées par les rayonnements ionisants
RA 35 BIS	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, huiles de houille, brais de houille et suies de combustion du charbon
RA 47	Affections consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante
RA 47 BIS	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante
RG 6 	Affections provoquées par les rayonnements ionisants
RG 10 TER 	Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux ainsi que par le chromate de zinc
RG 16 BIS	Affections cancéreuses provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille et les suies de combustion du charbon
RG 20 BIS	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales
RG 20 TER	Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arseno-pyrites aurifères
RG 25	Affections consécutives à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice cristalline (quartz, cristobalite, tridymite), des silicates cristallins (kaolin, talc), du graphite ou de la houille.
RG 30 	Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante
RG 30 BIS 	Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante
RG 37 TER	Cancers provoqués par les opérations de grillage des mattes de nickel
RG 44 BIS	Affections consécutives au travail au fond dans les mines de fer
RG 70 TER	Affections cancéreuses broncho-pulmonaires primitives causées par l'inhalation de poussières de cobalt associées au carbure de tungstène avant frittage
RG 81	Affections malignes provoquées par le bis(chlorométhyle)éther

Tableau VI: Tableau des maladies professionnelles – Agents responsables des cancers pulmonaires (24)

2.3.3. Les irradiations

2.3.3.1. Les irradiations professionnelles

L'exposition aux radiations ionisantes augmente le risque de cancer bronchique. Ce risque est augmenté chez les mineurs d'uranium, fumeurs ou non-fumeurs. L'excès de risque professionnel est lié à l'inhalation de radon, gaz radioactif inerte formé à partir du radium, lors de la décomposition de l'uranium.

En dehors des mines d'uranium, le radon, incolore et inodore, est retrouvé à de très faibles niveaux dans le sol et les roches, et peut-être libéré par les murs des habitations, particulièrement ceux construits en granit.

2.3.3.2. Les irradiations médicales

Le risque de cancer bronchique lié à une irradiation médicale est clairement démontré. En effet, plusieurs cas de cancers bronchiques se sont développés quelques années après des irradiations réalisées dans le cadre d'un traitement de cancer du sein. Ces cancers bronchiques radio-induits surviennent du côté de l'irradiation, plus de 10 ans après l'irradiation.

2.3.4. *Autres facteurs de risques*

Certains autres facteurs tels que la pollution atmosphérique ou des affections respiratoires, influenceraient le risque de développer un cancer pulmonaire mais il existe moins de preuves scientifiques. Cependant, ces facteurs joueraient un rôle important dans les cas de cancers bronchiques à non petites cellules.

2.3.4.1. La pollution atmosphérique

En 2008, l'Inserm et de l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) sur «Cancer et Environnement», ont réalisé des travaux pour recenser toutes les connaissances sur ce sujet. Il apparaît ainsi que la pollution atmosphérique (d'origine automobile et industrielle) est un facteur de risque, mineur comparé au tabac, mais qui pourrait néanmoins favoriser le développement de cancer bronchique.

La pollution atmosphérique est liée à des gaz, comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃), ainsi que différentes particules émises, et les fumées de diesel.

Les données concernant la pollution atmosphérique et le cancer pulmonaire doivent être encore affinées. Ces études sont difficiles puisqu'elles visent à associer des taux de pollution mesurés à un moment précis à une affection survenant bien des années après (5), (25),(23).

2.3.4.2. Les affections respiratoires : antécédents personnels et familiaux

Les affections respiratoires telles que la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), la silicose, la bérylliose et la tuberculose peuvent être considérées comme un facteur de risque du cancer pulmonaire.

De même, Les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer du poumon risquent davantage de développer un second cancer pulmonaire que la population générale(5).

2.4. Diagnostic

2.4.1. Examen clinique

Un cancer du poumon à non petites cellules est suspecté à partir des symptômes dont se plaint le patient. Certains symptômes sont spécifiques tels que la toux, l'augmentation des expectorations, la dyspnée, l'enrouement, les douleurs thoraciques et la présence de sang dans les crachats. En revanche, d'autres symptômes sont non spécifiques : fatigue, perte d'appétit et perte de poids.

La propagation des cellules tumorales peut également entraîner des douleurs liées à l'atteinte des nerfs, de la plèvre, de la paroi thoracique ou des structures viscérales. Le cancer du poumon à non petites cellules peut se révéler par la présence de métastases : métastase osseuse douloureuse, métastase hépatique ou cérébrale, métastase surrénalienne avec insuffisance surrénale subaiguë.

En raison de ces nombreux signes cliniques, la base du diagnostic est l'examen clinique respiratoire réalisé par le médecin. Celui-ci comprend une inspection, une palpation, une percussion et une auscultation du thorax. L'examen clinique doit aussi inclure la palpation des ganglions lymphatiques superficiels se trouvant dans le cou ainsi que les ganglions sus-claviculaires. Les résultats doivent être interprétés avec le plus grand soin et replacés dans le contexte des autres résultats cliniques et de l'histoire du patient.

2.4.2. Examen diagnostic

Lors de la suspicion d'un cancer pulmonaire, une série d'examens est réalisée pour confirmer ou infirmer le diagnostic. On distingue généralement trois types d'examens :

- un examen radiologique : radiographie pulmonaire, scanner thoracique ou tomographie par émission de positons (TEP ou PET scan) pour évaluer l'extension de la tumeur, la présence ou non de métastases
- un examen anatomopathologique, examen mené à partir d'une biopsie réalisée via une fibroscopie bronchique, afin de confirmer le diagnostic et d'identifier le type de cancer
- un examen cytologique, effectué à partir des crachats à la recherche de cellules malignes par microscopie.

Le diagnostic histologique par microscopie d'un fragment de tissu permet de distinguer le type de cancer bronchique (« non à petites cellules » ou « à petites cellules »).

Si le diagnostic de cancer bronchique est confirmé, d'autres examens sont nécessaires pour localiser d'éventuelles métastases : scintigraphie osseuse, imagerie par résonance magnétique, échographie du foie, échographie endo-oesophagienne, angiographie pour

visualiser une éventuelle atteinte de l'aorte et des vaisseaux pulmonaires, ou encore une médiastinoscopie à la recherche d'une atteinte des ganglions du médiastin (26).

2.4.3. Bilan des examens

L'ensemble des examens décrits ci-dessus permettent de déterminer le stade de la tumeur selon la classification TNM décrite dans la section 1.1.4. La stadification de la tumeur est un élément fondamental pour décider du traitement le plus approprié. De manière générale, plus le stade est avancé, moins le pronostic est bon.

De plus, les résultats de la biopsie permettent de définir les caractéristiques suivantes :

o Le type histologique des cellules tumorales

La classification histologique permet de regrouper les cellules tumorales selon leur apparence au microscope (épidermoïde ou non-épidermoïde) et leur comportement. Il est nécessaire de connaître le type histologique des cellules car les cancers non-épidermoïdes peuvent bénéficier de certains anticancéreux systémiques, inefficaces chez les patients atteints de cancers épidermoïdes.

o Le grade des cellules tumorales

Selon l'apparence et le comportement de ces cellules, par comparaison avec des cellules normales, un grade est défini. Il s'agit du stade de différenciation des cellules tumorales. Ce grade permet de donner une idée de la rapidité à laquelle le cancer pourrait se développer et de sa probabilité de propagation.

Grade	Description
1	Bien différencié, ou de bas grade – tendance à évoluer lentement et faible probabilité de propagation
2	Modérément différencié, ou de grade intermédiaire
3 et 4	Peu différencié, ou de haut grade – tendance à évoluer rapidement et plus grande probabilité de propagation

Tableau VII: Grades des cancers bronchiques non à petites cellules

o La recherche de mutations

Certaines tumeurs expriment des mutations, dont les plus connues sont celles du récepteur à l'EGFR et du gène ALK, qui permettent de mettre en place d'un traitement personnalisé spécifique à la mutation trouvée. Bien qu'elles soient rares, la recherche de ces mutations est aujourd'hui primordiale car une mutation a des conséquences sur le pronostic et le traitement du CBNPC (27).

2.5. Stratégies thérapeutiques

L'arrêt du tabac constitue toujours un point préalable au traitement.

Néanmoins, dans les cancers bronchiques non à petites cellules, plusieurs stratégies thérapeutiques existent afin d'agir :

- localement sur le cancer via la chirurgie ou la radiothérapie
- à distance via la chimiothérapie ou la thérapie ciblée.

Le type de traitement utilisé dépend généralement de l'état de santé du patient, de ses préférences, du stade du cancer et des caractéristiques de la tumeur.

2.5.1. La chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade I, II. Après discussion par l'équipe pluridisciplinaire des professionnels de santé, elle peut être utilisée pour les stades IIIA et exceptionnellement proposée pour le stade IIIB.

La chirurgie a pour but la résection ou l'ablation complète de la tumeur. On distingue deux grands types d'interventions :

- La lobectomie : retrait d'un lobe du poumon.
- La pneumonectomie : retrait d'un des deux poumons dans sa totalité.

Ces interventions s'accompagnent toujours d'une ablation des ganglions avoisinants (curage ganglionnaire) afin de limiter la dissémination des cellules tumorales (27).

2.5.2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à utiliser des rayons, ou des particules de haute énergie, pour détruire les cellules tumorales.

Pour les cancers de stades IA et IB, la radiothérapie est une alternative à la chirurgie en cas de non-opérabilité du patient. Pour les cancers de stades II et IIIA, elle peut être utilisée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie. Cependant, il s'agit du traitement de référence, associé à la chimiothérapie pour les cancers de stade IIIB.

Dans certains cas, la radiothérapie est également utilisée comme le traitement des métastases (5).

La radiothérapie conformationnelle a pour objectif d'améliorer le contrôle local en ciblant parfaitement la tumeur et ses extensions locales et ganglionnaires, et de réduire les complications post-radiques. Les progrès technologiques actuels (dosimétrie 3D, contrôle de la respiration, images de fusion TEP/TDM, etc.) permettent de dépasser facilement la dose

de 70 Gy, voire 80 Gy en réduisant les volumes, ce qui améliore le contrôle local et donc la survie (28), (29).

Il n'est pas démontré qu'une radiothérapie bifractionnée accélérée, en association avec la chimiothérapie, soit meilleure qu'une radiothérapie monofractionnée dans le traitement des CBNPC localement avancés (30). Par contre, la toxicité, en particulier œsophagienne, est plus importante.

2.5.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des molécules qui agissent sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules cancéreuses. Ces molécules sont extrêmement toxiques et peuvent être sources de nombreux effets indésirables.

Par conséquent, l'utilisation de ces molécules pour traiter le CBNPC nécessite une évaluation préalable du ratio bénéfice/risque pour le patient.

La chimiothérapie peut être discutée pour certains stades IB. En revanche, elle est recommandée comme adjuvant post chirurgical dans les stades II, et comme traitement multimodal dans les stades IIIA. Pour les cancers de stade IIIB, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie (radiochimiothérapie concomitante). Il s'agit du traitement de référence des stades IV (20).

2.5.4. La chimioradiothérapie concomitante

Le traitement de référence chez les patients en bon état général atteints de CBNPC localement avancés non résécables est la chimioradiothérapie concomitante. Il existe plusieurs façons d'associer de façon concomitante la chimiothérapie et la radiothérapie (31) :

- On peut utiliser la chimiothérapie comme agent radiosensibilisant, c'est-à-dire à faibles doses non cytotoxiques. Le but de la chimiothérapie est alors d'augmenter la sensibilité des tissus à la radiothérapie par l'administration de substances non cytotoxiques aux doses utilisées. De nombreux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC sont radiosensibilisants : cisplatine, carboplatine, étoposide, taxanes, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed.
- La chimiothérapie peut également être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.

En 1995, le Lung Cancer Collaborative Group a réalisé une méta-analyse reposant sur 52 essais randomisés, et 9387 patients inclus. Cette méta-analyse a montré que seules les chimiothérapies à base de cisplatine apportaient un bénéfice de survie en association à la radiothérapie, chez les patients d'indice de performance 0 ou 1. Sous chimioradiothérapie

concomitante, le risque de décès était réduit de 13% (*hazard ratio* : 0,87) et le bénéfice absolu en taux de survie s'élevait à 4 % à deux ans (32).

Au cours des dernières années, les essais cliniques menés ont démontré la supériorité de la chimioradiothérapie concomitante, sur la chimiothérapie et la radiothérapie séquentielle, dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules, localement évolués chez des patients en bon état général, n'ayant pas perdu significativement du poids (33), (34), (35).

Les molécules les plus fréquemment testées en association avec la radiothérapie sont la vinorelbine, la vinblastine et l'étoposide en association au cisplatine, et le paclitaxel délivré sur un mode hebdomadaire en association au carboplatine (36), (37).

2.5.5. Les thérapies ciblées

Contrairement aux molécules de chimiothérapie classique qui agissent sur toutes les cellules en division, les thérapies ciblées bloquent un mécanisme de croissance propre à certaines cellules tumorales. Cela entraîne donc une moindre toxicité pour les autres cellules de l'organisme, bien qu'elles entraînent certains effets indésirables.

Les thérapies ciblées peuvent être utilisées dans le cadre de la prise en charge d'un CBNPC de stade IV, en association à la chimiothérapie, mais cela dépend de certains critères dont le type histologique de la tumeur, la présence de mutations, l'extension de la tumeur et l'état de santé général du patient (20).

3. UTILISATION DES THERAPIES CIBLEES DANS LE CBNPC

3.1. Qu'est-ce que la thérapie ciblée ?

3.1.1. Définition

Selon la définition du Larousse médical, la thérapie ciblée, en oncologie, est un traitement dirigé spécifiquement contre une étape du développement de la cellule cancéreuse.

La thérapie ciblée représente une approche moléculaire originale apparue à la fin des années 1990. Elle cible très précisément l'oncogenèse en bloquant la transmission d'un signal de la division cellulaire. Ainsi, contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie, elle ne s'attaque plus seulement à la prolifération cellulaire qui en découle.

3.1.2. Les cibles et les mécanismes d'action

Les cibles sont des récepteurs membranaires, des protéines ou des gènes présentés par les cellules cancéreuses. Moins la cible est présente sur des cellules normales, plus le traitement sera sélectif et moins il entrainera d'effets secondaires.

Les cibles privilégiées sont des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. On distingue la famille EGFR (Human Epidermal Growth Factor Receptor) dont les récepteurs sont situés à la surface des cellules, et la famille du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Les premiers récepteurs interviennent dans la division cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, et le potentiel métastatique des cellules, tandis que les seconds régissent l'angiogenèse tumorale, induite par les cellules cancéreuses pour assurer leur propre développement locorégional ou à distance.

Selon la nature de la molécule utilisée, on distingue deux mécanismes d'action principaux :

- l'un cible directement la cellule cancéreuse. Pour cela, la molécule agit sur des récepteurs ou des constituants cellulaires impliqués dans les mécanismes de prolifération ou de résistance aux défenses de l'organisme.
- l'autre mécanisme cible l'environnement cellulaire c'est-à-dire tout ce qui aide la cellule à survivre et assure son ravitaillement. C'est le cas des molécules qui ciblent les vaisseaux tumoraux.

3.1.3. La toxicité des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments administrés par voie orale. Par conséquent, les patients présentent moins de signes associés aux chimiothérapies classiques : les nausées, les vomissements, ou l'alopécie. Cependant, les thérapies ciblées ne sont pas dénuées de toxicité. Au contraire, le taux d'expression d'une cible dans un tissu sain est corrélé avec l'apparition d'effets secondaires dans ce tissu. Par exemple, on observe des toxicités

cutanées liées à la prise d'inhibiteurs du facteur de croissance épidermique (HER 1 ou EGFR) ; ou bien de l'hypertension artérielle lors de la prise d'un traitement anti-angiogénique (anti-VEGF). Ces toxicités s'expliquent par le mode d'action de ces thérapies ciblées.

Malgré certaines toxicités, les effets positifs sont bien supérieurs aux effets négatifs et ces traitements permettent de contrôler la progression de la maladie. Ils améliorent également la durée de vie et la qualité de vie des patients. De plus, ces traitements peuvent être administrés plus longtemps que les chimiothérapies et il est possible d'adapter le rythme de prise en fonction des toxicités observées.

3.1.4. Application dans le CBNPC

Une meilleure compréhension de la biologie et de la physiologie des tumeurs pulmonaires a permis d'identifier certaines cibles cellulaires. Celles-ci sont désormais utilisées à des fins thérapeutiques chez les patients atteints de CBNPC (38).

Avant d'identifier une cible thérapeutique pouvant agir sur le type de CBNPC, il est indispensable de distinguer le type de la tumeur : adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules. Cela permet d'orienter la recherche des mutations oncogéniques et d'augmenter les chances de déceler une mutation. Plus de 60% des adénocarcinomes bronchiques et environ 50 à 80% des carcinomes épidermoïdes présentent des mutations oncogéniques.

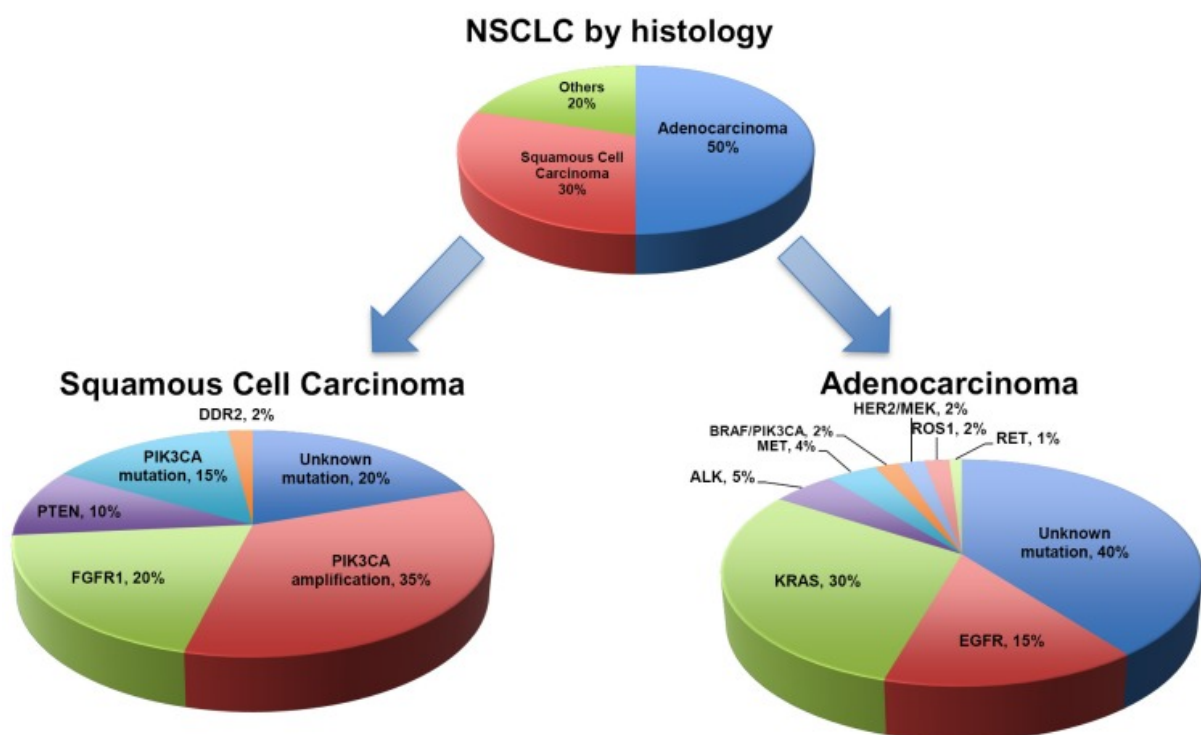


Figure 13: Histologie et mutations dans le Cancer Bronchique à Non Petites Cellules (39)

Ces mutations sont des cibles attrayantes pour la thérapie anticancéreuse car elles interviennent sur des récepteurs ou des protéines kinases. Elles peuvent stimuler une cascade complexe de voies de signalisation croisées telles que les voies : RAS-RAF-MEK-ERK ou MAPK, PI3K-AKT-mTOR ou JAK-STAT(40).

Ces voies de signalisation entraînent la croissance et la prolifération cellulaire, et la survie incontrôlée des cellules mutées. Pour qu'une thérapie ciblée soit réussie, cela implique l'identification de ces voies de signalisation et leur inhibition via des molécules inhibitrices ou des anticorps monoclonaux (mAb).

Les voies de signalisation les plus étudiées dans le CBNPC sont les voies de l'EGFR, de l'ALK, et du VEGF (39), (40).

3.2. La voie de l'EGFR

3.2.1. Description et Mécanisme d'action

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire constituée d'une seule chaîne polypeptidique à trois domaines : un domaine extracellulaire (domaine de fixation du ligand EGF), un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire qui comprend le domaine tyrosine kinase. Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui jouent un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. Dans les cellules normales, son activation est déclenchée par la fixation de son ligand EGF qui entraîne une cascade d'évènements intracellulaires aboutissant à la croissance cellulaire, à la prolifération des cellules et au contrôle de la mort cellulaire. Ces voies de signalisation incluent les voies RAS-RAF-MEK-ERK (ou MAPK kinases), et PI3K-AKT-mTOR (41), (42).

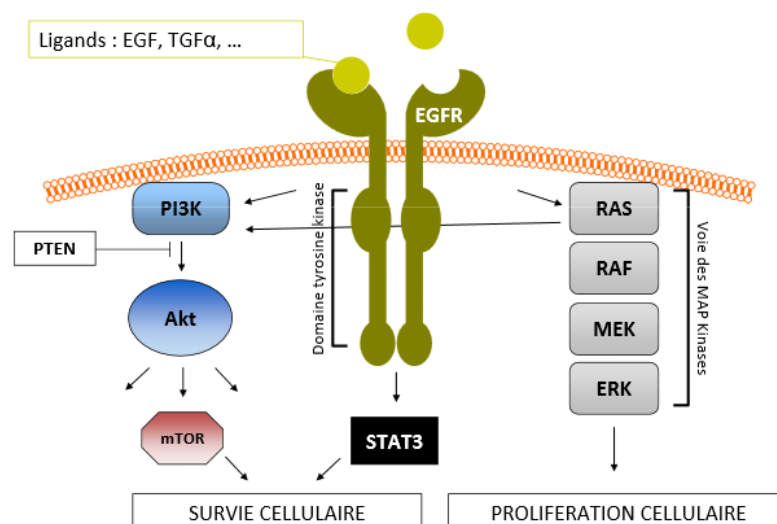


Figure 14: Principales voies de signalisation activées en aval des récepteurs de l'EGF

L'EGFR est oncogénique et joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cancers. Dans les cellules tumorales, l'activité biologique de l'EGFR est souvent dérégulée par des mécanismes variés :

- Surexpression de la protéine EGFR par augmentation du nombre de copies du gène et/ou de la régulation transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle
- Mutations du gène EGFR
- Amplification due à la production de ligands par les cellules malignes.

Cette dérégulation conduit à une survie accrue des cellules tumorales, leur prolifération et à l'apparition d'un phénotype métastatique.

L'EGFR est surexprimé chez 60% des patients atteints de cancers bronchiques à non petites cellules et est corrélé à un mauvais pronostic (43).

Cependant, des recherches ont démontré que le taux de surexpression de l'EGFR ne présentait pas d'intérêt thérapeutique. En revanche, les recherches sur les mutations de l'EGFR ont été fructueuses. Elles ont prouvé que l'EGFR devenait un oncogène lors de l'acquisition d'une mutation activatrice de son gène (44).

3.2.2. Les mutations activatrices de l'EGFR

3.2.2.1. Facteurs cliniques prédictifs

Selon les groupes de patients atteints de CBNPC, les mutations de l'EGFR ne sont pas trouvées avec la même fréquence. De fait, elles sont plus fréquentes chez les patients non-fumeurs et n'ayant jamais fumé, chez les femmes, chez les personnes d'origine asiatique et chez les patients atteints d'adénocarcinome (45), (46).

Pour une population de patients européens, l'analyse des données présentes dans le dossier de demande d'AMM à l'EMA pour le gefitinib montre que la fréquence des mutations est de 40% chez les non-fumeurs et seulement de 7% chez les fumeurs. De plus, elle est de 17% chez les femmes et seulement de 6% chez les hommes. Enfin, elle varie selon le type histologique de la tumeur : elle est de 16% chez les patients atteints d'un adénocarcinome, mais seulement de 3% les patients présentant une autre forme histologique (Tableau VIII).

FACTEURS CLINIQUES	P VALUE	PROBABILITÉ D'ÊTRE EGFR+
Fumeurs/non-fumeurs	< 0,0001	6,5 fois plus élevée chez les patients n'ayant jamais fumé que chez les fumeurs 28/70 (40 %) des non-fumeurs sont EGFR+ 47/716 (7 %) des fumeurs sont EGFR+
Histologie	< 0,0001	4,4 fois plus élevée pour les adénocarcinomes que pour les non-adénocarcinomes 63/396 (16 %) des patients avec un adénocarcinome sont EGFR+ 12/390 (3 %) des patients avec un non-adénocarcinome sont EGFR+
Sexe	0,0397	1,7 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes 40/235 (17 %) des femmes sont EGFR+ 35/551 (6 %) des hommes sont EGFR+

Tableau VIII: Facteurs prédisant la présence d'une mutation de l'EGFR chez les patients européens (5)

Malheureusement, il n'y a pas de phénotype ni de caractéristique pertinente qui permettent de prédire précisément une mutation de l'EGFR. Par conséquent, toutes les tumeurs doivent subir des tests mutationnels spécifiques (47).

3.2.2.2. Description des mutations activatrices

Les mutations du gène EGFR dans les cellules tumorales des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules sont trouvées au sein des 4 premiers exons du domaine tyrosine kinase du gène de l'EGFR, c'est à dire les exons 18 à 21.

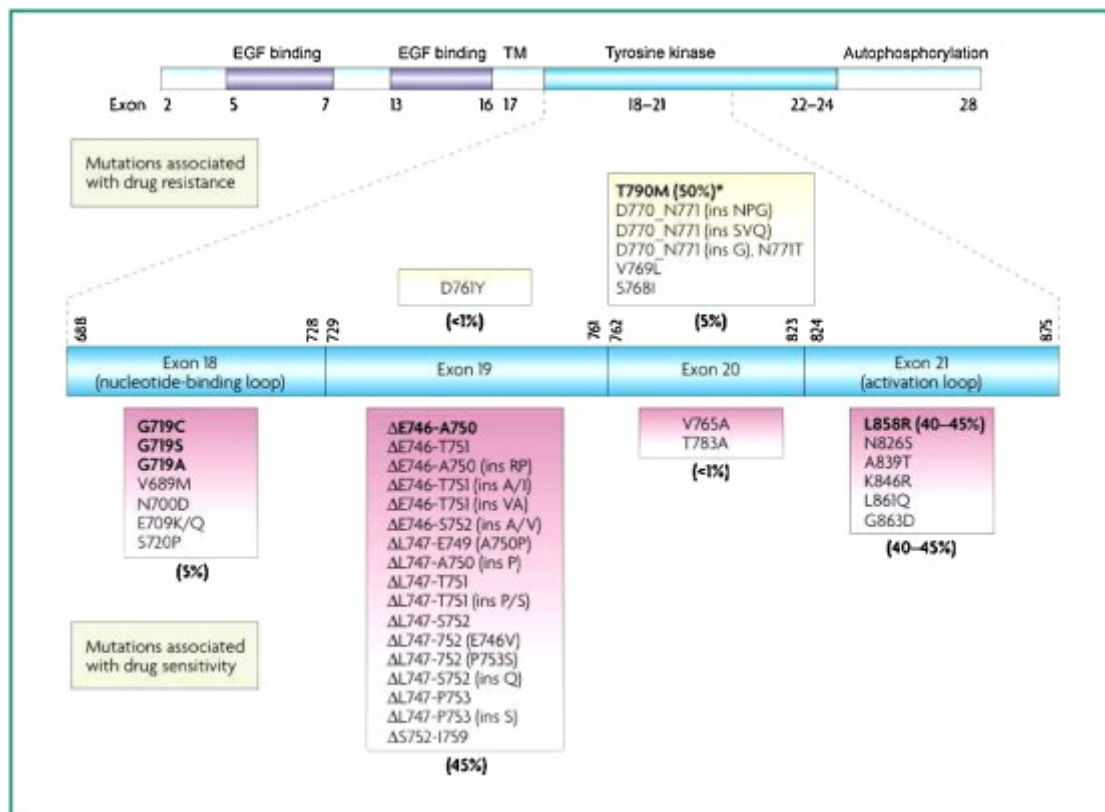


Figure 15: Les mutations oncogéniques de l'EGFR dans le CBNPC (48)

Elles impliquent des éléments clés du site de fixation de l'ATP, qui est aussi celui des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR.

On distingue 3 types de mutations du gène de l'EGFR (49) :

- délétions dans l'exon 19, maintenant le cadre de lecture
- mutations ponctuelles faux sens dans les exons 18 à 21
- duplications et/ou insertions dans l'exon 20, maintenant le cadre de lecture.

Certaines mutations sont plus fréquentes. C'est le cas de la délétion au sein de l'exon 19 et de la mutation ponctuelle L858R (substitution de la leucine par l'arginine en position 858) située dans l'exon 21. Ces deux mutations représentent environ 85% de l'ensemble des mutations du gène de l'EGFR (46). Ces mutations oncogéniques confèrent une sensibilité accrue aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (TKI-EGFR) dont elles prédisent la

réponse. Plusieurs essais de phase III ayant comparé un TKI-EGFR à un placebo ont démontré que la survie sans progression des patients dont la tumeur était mutée pour l'EGFR était significativement plus longue que celles des tumeurs non mutées. Par conséquent, ces mutations sont associées à un meilleur pronostic (50), (51),(52).

3.2.3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (TKI-EGFR)

3.2.3.1. Les TKI-EGFR de première génération

Gefitinib (Iressa®, AstraZeneca) et erlotinib (Tarceva®, Roche) ont été les deux premiers traitements approuvés pour le traitement de CBNPC localement avancé ou métastatique présentant des mutations de l'EGFR.

Les deux médicaments sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR qui ciblent le domaine intracellulaire de l'EGFR. Ils bloquent ainsi les voies de transduction du signal en aval qui régulent la prolifération cellulaire et l'apoptose.

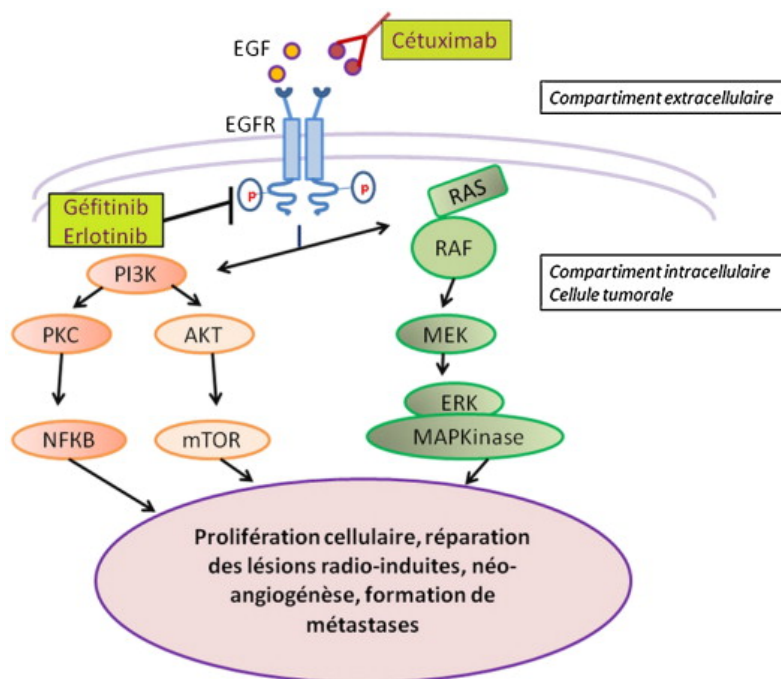


Figure 16: Mécanismes de ciblage et d'inhibition de la voie de l'EGFR

Plusieurs méta-analyses sur des données rétrospectives et des cohortes prospectives ont été réalisées. L'ensemble des résultats de ces études convergent : les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR dans leur tumeur présentent un bénéfice accru lors d'un traitement par TKI-EGFR, quelle que soit la molécule utilisée, gefitinib ou erlotinib, par

rapport à ceux dont la tumeur présente la forme sauvage de l'EGFR. Ces données reposent sur le taux de réponse, la durée de survie sans progression, et la survie globale des patients (53), (54), (55).

ÉTUDE	JACKMAN 2009	CADRANEL 2009	ROSELL 2009	MORITA 2009
Type d'étude	méta-analyse Europe + États-Unis de 5 essais de phase II	cohorte prospective	cohorte prospective	méta-analyse de 7 essais de phase II au Japon
Nombre de patients	317	304	2105	148
Traitement	erlotinib gefitinib	erlotinib	erlotinib	gefitinib
Ligne de prescription	première ligne	première ligne et plus	première ligne seconde ligne	première ligne seconde ligne
PATIENTS EGFR+				
Nombre de patients EGFR + (%)	84 sur 223 (38 %)	43 sur 304 (14 %)	350 sur 2105 (16 %)	148
Taux de réponse	67 %	nd	70,20 %	76 %
Durée médiane de survie sans progression	11,8 mois	8,4 mois	14 mois* 14 mois	10,7 mois* 6 mois (p < 0,001)
Durée médiane de survie	23,9 mois	14,4 mois	28 mois* 27 mois	24,3 mois
PATIENTS EGFR-				
Nombre de patients EGFR -	139	261	nd	nd
Taux de réponse	0-5 %	nd	nd	nd
Durée médiane de survie sans progression	< 4 mois	2,3 mois	nd	nd
Durée médiane de survie	~ 12 mois	5,5 mois	nd	nd

* première ligne versus seconde ligne

Tableau IX: Réponse à l'erlotinib ou au géfitinib selon le statut mutationnel de l'EGFR (5)

Des essais de phase III ont également été réalisés en comparaison avec une chimiothérapie de référence. Ces essais cliniques ont confirmé les résultats obtenus lors des méta-analyses décrites ci-dessus.

L'essai de phase III, IPASS, a comparé le gefitinib versus chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel) chez des patients EGFR+ et EGFR- (56) :

- Chez les patients EGFR+, le taux de réponse était de 71,2 % pour les patients traités par gefitinib contre 47,3 % pour les patients traités par chimiothérapie.
- Chez les patients EGFR-, le taux de réponse était de 1,1 % pour les patients traités par gefitinib alors qu'il était de 25,3 % pour les patients traités par chimiothérapie.
- Pour les patients EGFR+, le délai de survie sans progression était significativement plus long pour les patients traités par gefitinib que pour ceux traités par chimiothérapie.
- Pour les patients EGFR-, le délai de survie sans progression était significativement plus court pour les patients traités par gefitinib que par chimiothérapie (Figure 17).

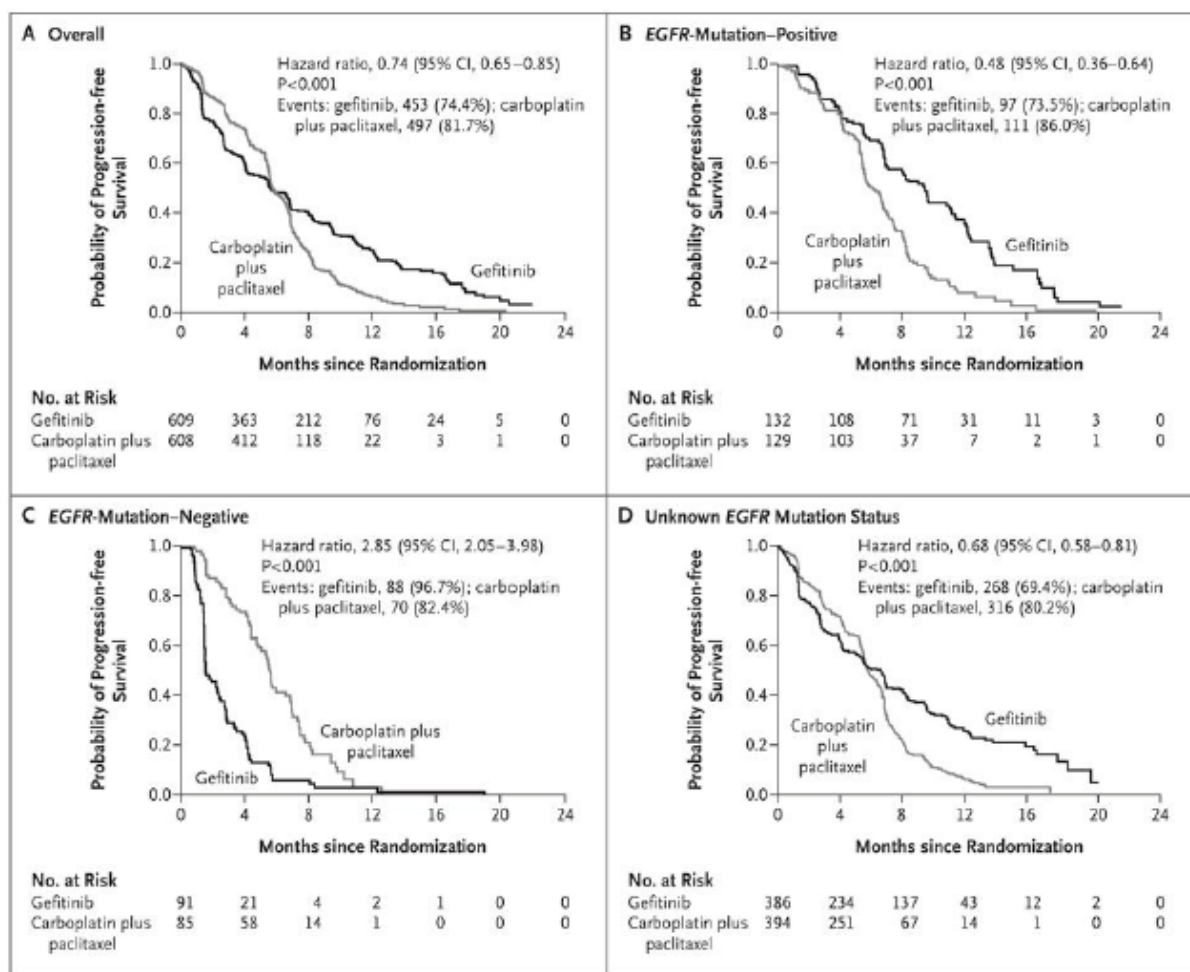


Figure 17: Essai IPASS : survie sans progression chez les patients EGFR+ et EGFR- (56)

Cette étude met en évidence que le traitement par géfitinib apporte un bénéfice par rapport au traitement standard par chimiothérapie en termes de taux de réponse et de durée de survie sans progression, pour les patients dont la tumeur porte une mutation de l'EGFR.

3.2.3.2. Les mécanismes de résistance

Bien que les TKI-EGFR aient révolutionné le traitement des patients atteints de CBNPC présentant des mutations du gène de l'EGFR, la plupart des réponses aux traitements ne sont pas durables puisque de nombreux patients progressent après 7-11 mois de traitement. De fait, certaines mutations du gène de l'EGFR entraînent une résistance aux TKI-EGFR. Elles sont rarement retrouvées initialement mais elles sont souvent sélectionnées au cours du traitement par un TKI-EGFR. On parle alors de l'EGFR muté (EGFRm).

Les résistances primaires sont associées à plusieurs types de mutations ponctuelles ou des insertions rares de l'EGFR, situées au niveau de l'exon 18 ou 20 (57).

Des résistances secondaires apparaissent chez des patients traités par le géfitinib, ou l'erlotinib environ neuf à onze mois après observation d'une réponse clinique initiale. Ces

résistances acquises sont issues de mutations secondaires, telles que la mutation de T790M située dans l'exon 20 ou bien liées à l'activation de voies indépendantes de l'EGFR (58).

La mutation T790M est retrouvée chez environ 50 % des patients ayant acquis une résistance aux TKI-EGFR. Cette mutation se caractérise par un remplacement d'une thréonine par une méthionine au niveau du codon 790 et aboutit à un changement de conformation de la protéine. En conséquence, la protéine kinase a une affinité plus grande pour l'ATP ce qui entraîne une perte d'affinité des inhibiteurs d'EGFR-TKIs de première génération (erlotinib, gefitinib) sur leur cible (48).

L'amplification de MET est le second mécanisme de résistance aux TKI-EGFR le plus commun. Il est responsable de 5 à 20% des résistances. L'inhibition de l'EGFR est contournée à travers l'amplification de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR (59), (60).

Malgré l'avancée significative de la compréhension des mécanismes de résistances acquises, plus de 30% des résistances sont encore issues de mécanismes inconnus.

3.2.3.3. Les TKI-EGFR de seconde génération

Plusieurs molécules de seconde génération ont été développées afin de surmonter la résistance acquise aux TKI de l'EGFR.

L'Afatinib est un inhibiteur irréversible de l'EGFR et d'HER2, disponible par voie orale. Des essais de l'afatinib ont montré une activité in vitro contre la mutation T790M (61). Cependant, en 2016, face à l'émergence de résistances chez des patients traités par l'afatinib, une étude clinique a été réalisée. La mutation T790M a été détectée chez la moitié des patients ayant acquis une résistance à l'afatinib. Il en résulte donc que la mutation T790M reste toujours le principal mécanisme de résistance acquise. L'exposition aux TKI-EGFR de première génération n'a pas influencé la prévalence du T790M chez les patients ayant acquis une résistance à l'afatinib (62).

Le Dacomitinib (Pfizer) est un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR de seconde génération. Celui-ci a été comparé au géfitinib dans l'essai randomisé de phase III ARCHER 1050. L'objectif de cette étude était d'évaluer le dacomitinib comme une alternative aux traitements de première intention chez les patients atteints de CBNPC présentant une mutation activatrice de l'EGFR. Le dacomitinib agit comme inhibiteur irréversible sur trois membres de la famille ErbB : EGFR/ HER1 ; EGFR / HER2 ; EGFR / HER4. L'essai démontre un bénéfice de survie sans progression significative avec le dacomitinib de 14.7 mois versus 9.2 mois avec le géfitinib. Ce bénéfice est légèrement contrebalancé par l'apparition d'une toxicité cutanée mais celle-ci peut être facilement prise en charge (63).

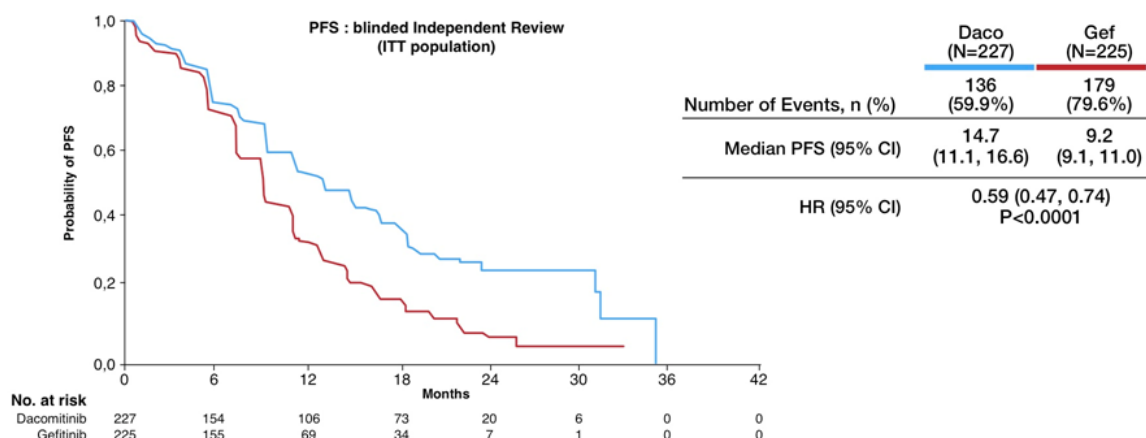


Figure 18: Résultats de l'essai ARCHER 1050 (63)

3.2.3.4. Les TKI-EGFR de troisième génération

De nouveaux inhibiteurs de troisième génération, tels que osimertinib, rociletinib, olmutinib, AZD9291, EGF816, et ASP8273, ont été conçu pour surmonter la résistance EGFR-TKI acquise due à la mutation T790M (64), (65),(66),(67),(68).

Ces nouvelles molécules agissent par leur liaison covalente au résidu de cystéine en position 797 d'EGFR (Cys797). Elles modifient le squelette TKI de la quinazoline à la pyrimidine et lui permet de maintenir une forte activité inhibitrice contre l'EGFR muté (66),(64). Ces médicaments ont moins de capacité à inhiber l'EGFR de type sauvage mais ils pourraient réduire la survenue d'éruptions cutanées et de diarrhées entraînées par la prise de TKI-EGFR de première et seconde générations, tout en maintenant une activité contre l'activation des mutations EGFR.

L'osimertinib a été présenté en Juin 2017 lors du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) comme un produit efficace en situation de progression cérébrale de la maladie associée à la présence de la mutation T790M. Dans l'essai AURA3, l'osimertinib est comparé à la chimiothérapie (sels de platine – perimetrexed) chez des patients présentant des atteintes cérébrales. Pour la population de patients présentant des métastases au niveau du système nerveux central (SNC), l'essai démontre un bénéfice de survie sans progression significatif avec l'osimertinib de 8.5 mois versus 4.2 mois avec la chimiothérapie. Chez les patients sans métastase au niveau du SNC, la survie sans progression sous l'osimertinib s'élève à 10.8 mois versus 5.6 mois sous chimiothérapie. L'osimertinib est également efficace chez des patients sans métastase.

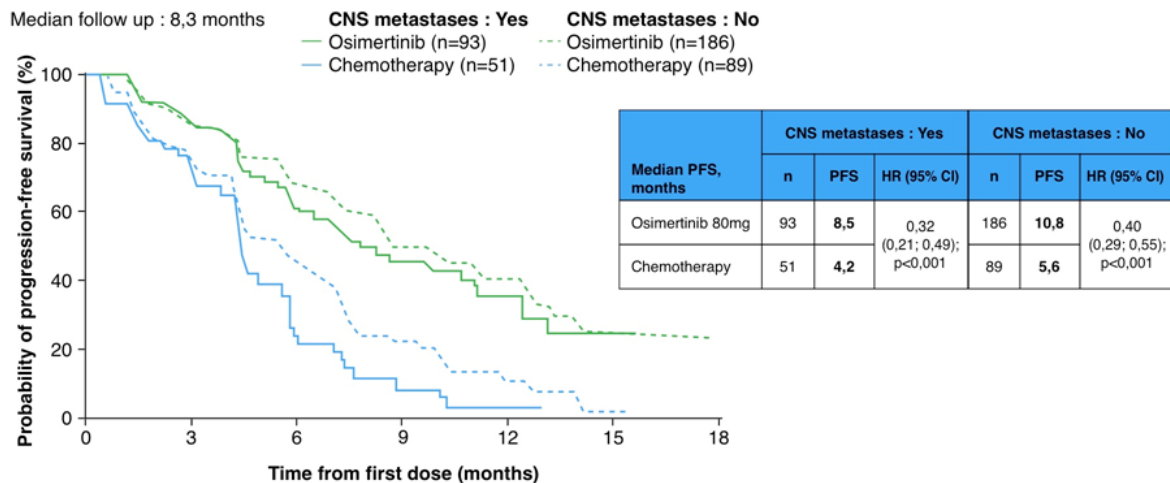


Figure 19: Résultats de l'essai AURA3 du sous-groupe des patients avec atteinte cérébrale (63)

3.2.4. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR

Les thérapies monoclonales sont une alternative intéressante pour inhiber l'activation et la signalisation de l'EGFR. Outre l'inhibition compétitive de la liaison des ligands au domaine extracellulaire de l'EGFR (Tableau IX), ils peuvent également former des complexes anticorps-récepteurs qui sont endocytosés et dégradés. Parmi les anticorps anti-EGFR disponibles, on retrouve désormais le cetuximab, le nécitumumab, le panitumumab et le matuzumab.

Le cetuximab est un anticorps monoclonal humanisé chimérique de souris qui empêche la liaison de l'EGF sur son récepteur. L'EGFR ne peut donc plus se dimériser ni activer les voies de signalisation intracellulaires sous-jacentes qui aboutissent à une répression de l'apoptose et à une activation de la division cellulaire. De plus, le cetuximab a un effet cytotoxique propre anticorps dépendant (69). Il a été démontré que la combinaison de la chimiothérapie et du cetuximab est meilleure que l'utilisation seule de la chimiothérapie comme traitement de première ligne chez les patients atteints de CBNPC avancé. De fait, le taux de survie s'élève à 10.5 mois pour l'association des deux versus 8.9 mois pour la chimiothérapie seule. Le taux de survie à un an est de 45% contre 40% pour la chimiothérapie seule et le taux de réponse de 30% versus 23% (70).

3.3. La voie des ALK

3.3.1. Le gène de fusion EML4-ALK

La protéine Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) est un récepteur à tyrosine kinase de la superfamille des récepteurs à l'insuline et dont le ligand est encore inconnu. En présence de

son ligand, le récepteur transmet un signal de prolifération et de différenciation cellulaire, mais en son absence, il transmet un signal de mort cellulaire par apoptose. Son expression est normalement restreinte aux cellules du système nerveux central.

En 2007, le gène de fusion EML4-ALK a été identifié et décrit la première fois dans certains cancers du poumon par une équipe japonaise. Il s'agit d'une inversion au niveau du bras court du chromosome 2 joignant les exons 1 à 13 de EML4 (Echinoderm Microtubule Associated protein-Like 4) aux exons 20 à 29 d'ALK. Le gène muté, impliquant l'ALK et l'EML4, est à l'origine de la production de la protéine chimérique EML4-ALK. La protéine qui résulte de ce réarrangement possède l'activité tyrosine kinase de la protéine ALK, elle entraîne donc la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose. De plus, la régulation transcriptionnelle de cette protéine chimérique est sous la dépendance de la portion du gène EML4 inséré. La tumeur dépendante de cette mutation pour sa survie. C'est cette propriété qui est exploitée pour le développement des thérapies ciblées (71).

Les réarrangements ALK se retrouvent habituellement chez des patients jeunes (moyenne d'âge 65ans) et chez les non-fumeurs ou des petits fumeurs (moins de 10 paquets année)(72), (73).

L'identification de cette mutation est indispensable afin de connaître les possibilités de traitement de ces patients. Les méthodes de diagnostic utilisées pour identifier les réarrangements des gènes ALK dans les échantillons de biopsies incluent l'hybridation fluorescente in situ (FISH), la PCR transcriptase inverse (RT-PCR) ou l'immunohistochimie (IHC). FISH est l'étalon-or actuel dans les milieux cliniques (74).

3.3.2. Le Crizotinib : molécule de première génération

Crizotinib est une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de l'ALK. Celle-ci conduit à l'arrêt du cycle cellulaire des cellules en phase G1-S et à l'induction de l'apoptose (75). Le crizotinib est également actif sur les tyrosines kinases MET(76) et ROS (77).

La FDA a accordé l'approbation de crizotinib en 2011 suite aux résultats des études de phase I/II. En effet, ces études ont montré des taux de réponses impressionnants (ORR 61%, dont 2 réponses complètes et 69 réponses partielles) chez les patients prétraités (78). De plus, la médiane de survie sans progression était de 10 mois (IC à 95% : 7,7-12,8 mois) (79).

Deux études de phases III ont comparé le crizotinib à la chimiothérapie standard : docétaxel ou permetrexed. Pour le bras de traitement sous crizotinib, la médiane de survie sans progression était de 7.7 mois contre 3.0 mois pour le bras sous chimiothérapie. Les taux de réponse étaient de 65% sous crizotinib versus 20% sous chimiothérapie (80).

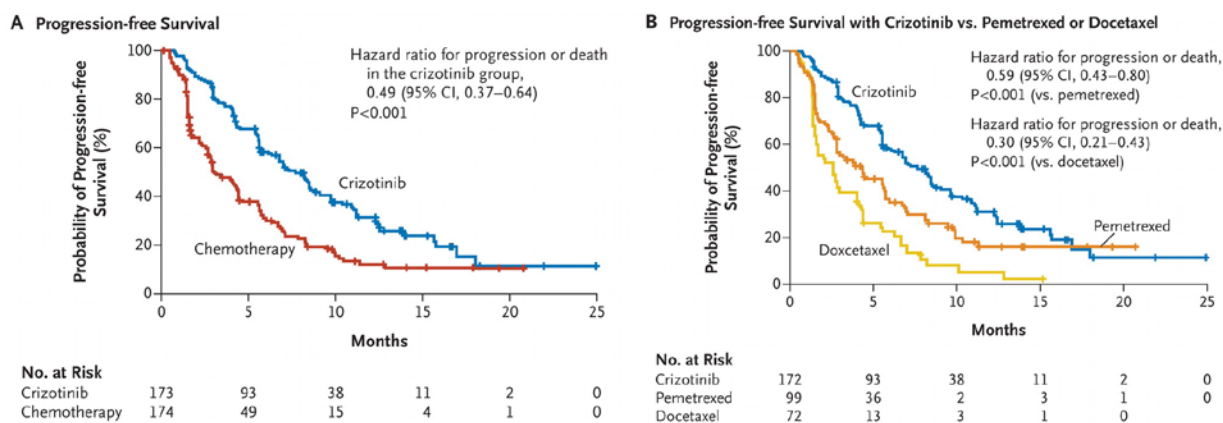


Figure 20: Taux de survie sans progression (80)

Ces deux études ont donc montré l'intérêt significatif du crizotinib dans le traitement des patients présentant la mutation EML4-ALK.

3.3.3. Les mécanismes de résistance aux TKI-ALK

La plupart des cancers du poumon à non petites cellules présentant un gène EML4-ALK sont très réactifs au traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK. Mais au bout d'environ un an, les patients atteints de ces cancers rechutent à cause du développement de résistances acquises.

Ces mécanismes de résistance au crizotinib sont multifactoriels (81). Cependant, la mutation L1196M, au niveau du domaine tyrosine kinase de l'ALK, est fréquemment rencontrée. Elle entraîne une perte d'affinité de l'ALK avec le crizotinib.

3.3.4. Les molécules de seconde génération

3.3.4.1. Le céritinib

Le Céritinib (Zykadia®, Novartis) a été approuvé auprès de l'agence européenne du médicament et de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis pour le traitement de seconde intention des patients atteint d'un CBNPC de stade avancé. Il est utilisé seulement si la tumeur présente une translocation du gène ALK.

Bien que de seconde génération, son mode d'action est similaire à celui du crizotinib. Cette molécule, administrée par voie orale, demeure active en cas de résistance au crizotinib (82).

3.3.4.2. L'alectinib

Lors du congrès annuel de l'ASCO en 2017, l'alectinib a été présenté comme le nouveau standard de traitement de première ligne des CBNPC en cas de réarrangement du gène de l'ALK.

L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération ciblant l'ALK, et ayant une action inhibitrice de certaines mutations associées à la résistance acquise au crizotinib. Au cours de l'essai ALEX, mené auprès de 300 patients, l'alectinib a été comparé au crizotinib (traitement standard). Les résultats ont montré que l'alectinib permettait de freiner plus longtemps l'évolution de la maladie, avec 15 mois de rémission supplémentaire que le crizotinib (83), (84).

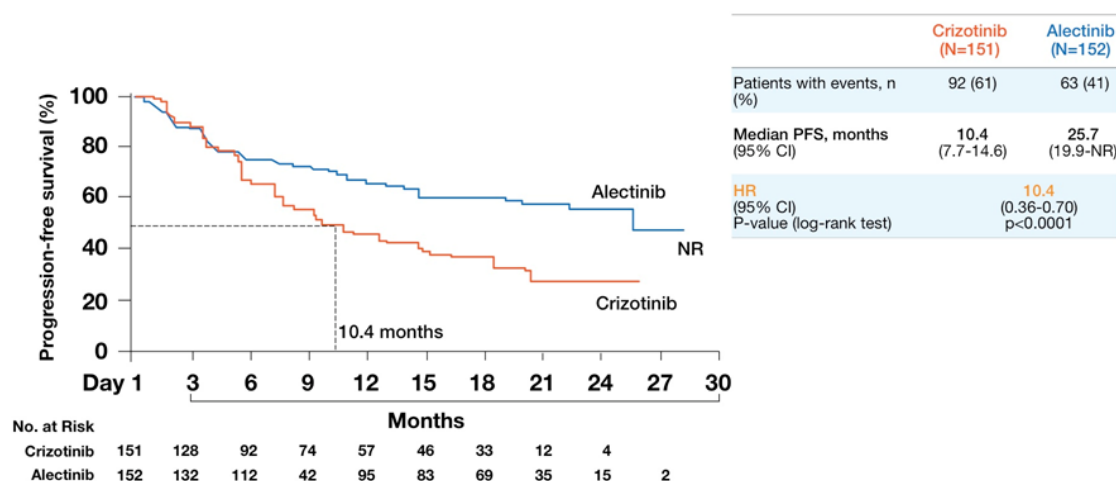


Figure 21 : Survie sans progression alectinib versus crizotinib (63)

De plus, il a été observé une très nette réduction des formations de métastases cérébrales chez les patients sous alectinib, que les patients présentant ou non des métastases cérébrales lors de l'inclusion dans l'étude (85).

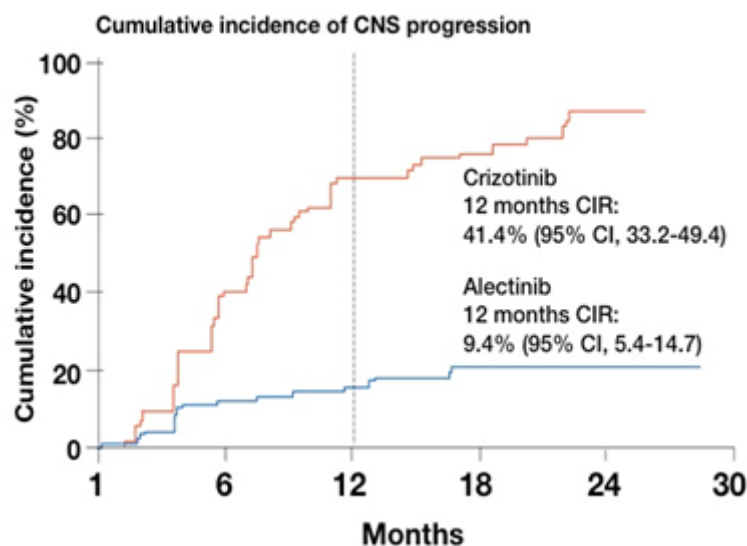


Figure 22: Courbes cumulatives de l'incidence des progressions cérébrales (63)

Concernant cette molécule de seconde génération, les essais à venir vont évaluer l'espérance de vie des patients traités avec alectinib. Actuellement, l'alectinib n'est pas encore autorisé en France.

3.4. La voie de l'angiogenèse tumorale

3.4.1. Le rôle de l'angiogenèse dans le développement des tumeurs

Comme détaillées dans la première partie de cette thèse, les cellules cancéreuses produisent des facteurs de croissance, qui stimulent la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Ces facteurs contribuent également à la formation de néo-vaisseaux tumoraux.

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est le facteur pro-angiogénique le plus puissant et le plus spécifique des cellules endothéliales. Il joue un rôle clé dans la prolifération tumorale et le développement de métastases. Par conséquent, la voie du VEGF est un élément clé du développement de thérapies ciblées dans le CBNPC (86), (87). Plusieurs agents dirigés contre le récepteur du VEGF (VEGFR), incluant des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), et des anticorps monoclonaux ont été développés (Figure 23)

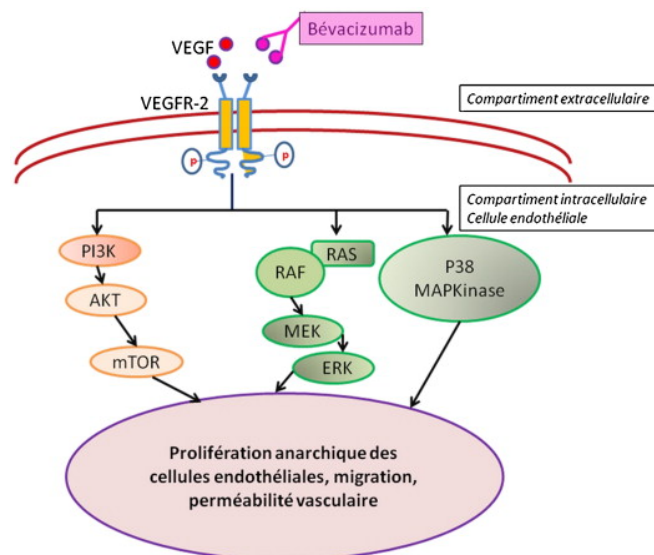


Figure 23: Mécanismes de ciblage et d'inhibition de la voie du VEGFR

Comme dans de nombreuses autres tumeurs solides, le rôle de l'angiogenèse a été établi dans la progression des CBNPC. Il existe également une forte corrélation entre la densité des micro-vaisseaux, ou l'expression de VEGF et le pronostic de la maladie (88).

3.4.2. Les Anticorps Monoclonaux anti-VEGF

3.4.2.1. Le bévacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1 dirigé contre le VEGF qui provoque son inactivation biologique (89), (90).

L'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie (par carboplatine et paclitaxel, ou gemcitabine et cisplatine), dans les carcinomes bronchiques à non petites cellules évolués, a montré un bénéfice de survie globale et/ou de survie sans progression dans deux essais de phase III, le 4599 de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et l'étude AVAIL (91),(92).

Dans l'étude E4599 réalisée par Eastern Cooperative Oncology Group, l'efficacité et la sécurité du bévacizumab en association avec le carboplatine et le paclitaxel, ont été évaluées chez des patients atteints de CPNPC avancé ou récurrent. Dans cette étude, 434 patients ont reçu du bévacizumab avec carboplatine et paclitaxel et 444 patients ont reçu du carboplatine et du paclitaxel seul (91). La chimiothérapie était administrée toutes les 3 semaines pendant six cycles et le bévacizumab était administré toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets toxiques intolérables.

Le taux de survie médian était de 12,3 mois dans le groupe affecté à la chimiothérapie plus le bévacizumab, et de 10,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule. Le taux de survie sans progression était respectivement de 6.2mois et 4.5mois avec des taux de réponses de 35% et 15%. Par conséquent, l'ajout de bévacizumab au paclitaxel et carboplatine, dans le traitement des patients atteints de CBNPC, entraine un bénéfice significatif.

La thérapie ciblée par bévacizumab est associée à un risque accru de saignements : hémorragie mucocutan e mineure, qui n'a nécessité aucun changement dans le traitement par le bévacizumab et une hémoptysie majeure. Dans l'étude de phase II, les h moptyxies majeures ont été associées aux patients atteints de carcinomes  pidermo ides ou avec des lésions centrales. Par conséquent le bévacizumab est réservé au traitement de tumeurs non  pidermo ides (63).

Après quelques cycles de traitement sous l'association chimiothérapie / bévacizumab, certains patients ont rechuté. Néanmoins, les mécanismes de résistance aux médicaments cytotoxiques sont généralement le résultat d'une instabilité génétique inhérente au cancer, qui rend les cellules mutantes insensibles aux agents chimiothérapeutiques. Les mécanismes de résistance à des agents biologiques, tels que le bévacizumab, ne sont pas bien compris. Par conséquent, l'échec de la chimiothérapie ne signifie pas nécessairement l'échec du traitement antiangiogénique avec le bévacizumab. La maladie peut donc encore être partiellement ou significativement dépendante de la mitog nese et de la survie des cellules endothéliales médiées par le VEGF.

Face à ce constat, il semblerait que la suppression persistante du VEGF, ainsi que les régimes cytotoxiques secondaires et tertiaires, puissent entraîner un bénéfice clinique continu. L'étude AVaALL a été mise en place afin d'évaluer l'adjonction du bévacicumab au traitement systématique standard, de façon continue à partir de la première ligne de traitement (93).

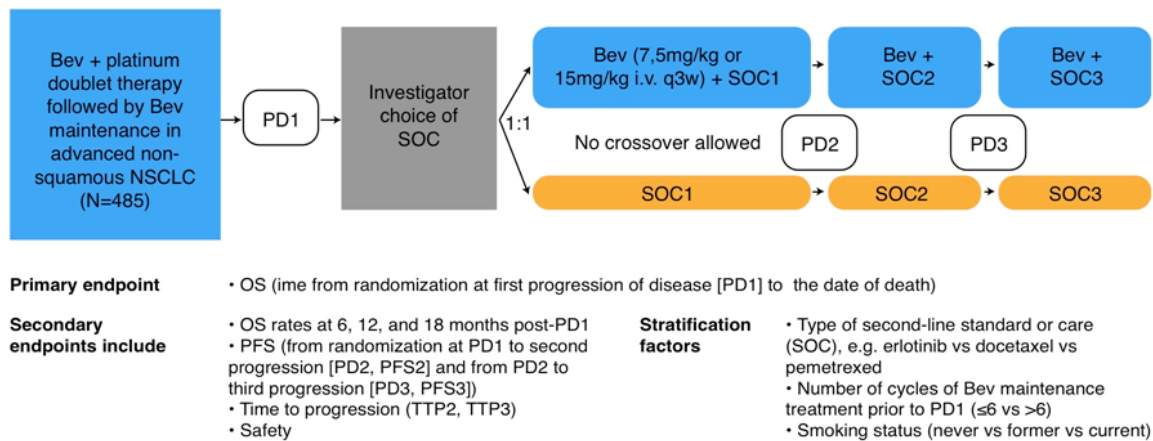


Figure 24: Design de l'étude AVaALL (63)

Bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été atteint, les données d'efficacité, présentées à l'ASCO 2017, suggèrent de poursuivre le bévacicumab en plus du traitement standard de référence après une rechute.

3.4.2.2. Le ramucirumab

Le ramucirumab est un anticorps humain dont l'action bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 et empêche ainsi la liaison de ses ligands. Le ramucirumab inhibe ainsi l'activation de VEGFR-2 et de ses composants de signalisation en aval. Il neutralise la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines induites par les ligands et entraîne l'arrêt de formation de nouveaux vaisseaux. Approuvé en 2014 par la FDA, il est souvent utilisé en seconde ligne de traitement (94).

L'étude de phase III REVEL montre que l'ajout d'un anticorps monoclonal IgG, le ramucirumab, à la chimiothérapie standard dans le cancer du poumon à non petites cellules de stade IV, présente un bénéfice important, par rapport au docétaxel seul. Ces résultats ont été présentés dans le cadre du congrès de la société américaine d'oncologie (ASCO) de 2014.

Les 1 253 patients de l'étude ont été aléatoirement répartis entre un groupe recevant la bithérapie (ramucirumab / docétaxel) et un groupe recevant le docétaxel avec un placebo. Les auteurs ont relevé que 22,9 % des patients du groupe bithérapie ont répondu au traitement, contre 13,6 % dans le groupe contrôle (95).

Un essai de phase III a démontré l'utilité de cette combinaison. Les résultats obtenus mettent en évidence un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale pour les patients atteints de CBNPC. Le bénéfice observé est encore plus élevé chez les patients présentant une tumeur agressive.

3.4.3. Les TKI-VEGF

Des inhibiteurs du VEGF ont également été testés, pour inhiber la voie du VEGF, mais jusqu'à présent, plusieurs essais ont échoué à démontrer un bénéfice de survie cliniquement significatif.

L'étude de phase III sur le sorafenib chez des patients atteints d'un CBNPC avancé n'a pas été concluante. Le critère principal, l'amélioration de la survie globale, n'a pas été démontré (96).

Le nintédanib combiné avec une chimiothérapie de deuxième ligne (LUME-Lung1) ont mis en évidence un bénéfice très modeste de survie sans progression, sans bénéfice de survie globale. Néanmoins, les analyses de sous-groupes histologiques suggèrent que les patients, présentant un adénocarcinome, peuvent bénéficier du nintédanib comme traitement de seconde ligne (12,6 mois avec nintédanib plus docétaxel contre 10,3 mois avec du docétaxel seul) (97).

Une autre classe de médicaments anti-angiogéniques, connus sous le nom de tumor-Vascular Disrupting Agent (tumor-VDA), s'est révélée prometteuse dans les essais précliniques. Toutefois, les essais de phases III du vadimezan ont échoué à montrer une efficacité du traitement et les développements ultérieurs ont été abandonnés (98).

3.5. La voie BRAF

3.5.1. La protéine BRAF

BRAF est un proto-oncogène qui code pour une protéine sérine/thréonine kinase. Elle appartient donc à la voie des MAP-kinase (RAS-RAF-MEK-ERK) et régule la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

Les mutations du gène BRAF surviennent généralement dans les mélanomes et les carcinomes thyroïdiens papillaires. Mais ces mutations peuvent également survenir dans 3 à 5% des CBNPC dont la moitié environ est une mutation V600E (99). La mutation V600E correspond à un changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E). Cette mutation se produit au sein du domaine kinase. La plupart des protéines mutantes BRAF, comme V600E, ont une activité kinase augmentée.

3.5.2. Les inhibiteurs BRAF

3.5.2.1. Le dabrafenib

Une étude de phase II chez 17 patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire prétraité, présentant une mutation BRAF V600E, a été conduite avec le dabrafenib, un inhibiteur de BRAF actif sur la mutation V600E. Cette étude a montré l'activité du dabrafenib avec un taux de réponse de 54% et une durée de réponse allant jusqu'à 49 semaines. La tolérance a été jugée bonne (100).

3.5.2.2. Le tramétinib

Le tramétinib est un inhibiteur réversible de l'activation du signal régulé par MEK-1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2. Les protéines kinases MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. L'efficacité du tramétinib a été démontrée dans le CBNPC avec mutation de BRAF. De fait, le tramétinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK (101).

3.5.2.3. La combinaison dabrafenib/tramétinib

En 2016, l'EMA a approuvé la combinaison du dabrafenib et du tramétinib pour les patients atteints de CBNPC avancés ou métastatiques et présentant une mutation BRAF-600 positive. L'EMA s'est basée sur les résultats de plusieurs études de phase III et d'une étude de phase I/II. Je détaille ici uniquement l'étude de phase III randomisée en double aveugle (étude COMBI-d (MEK155306) (102).

Dans cette étude, l'association dabrafenib / tramétinib est comparée versus dabrafenib en monothérapie chez des patients mutés BRAF. L'objectif de l'étude étant de démontrer la supériorité en première ligne de traitement métastatique de l'association dabrafenib / tramétinib. La médiane de survie sans progression a été estimée à 9.3 mois dans le groupe dabrafenib / tramétinib versus 8.8 mois dans le groupe dabrafenib.

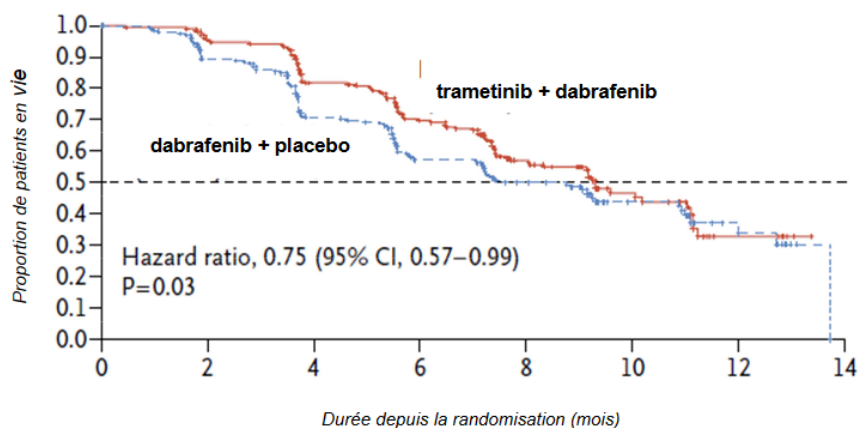


Figure 25: Courbes de survie sans progression (102)

4. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

4.1. Rappels sur le développement d'un médicament

Avant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament, un processus de développement, long et coûteux est mis en œuvre. Ce processus peut être découpé en une succession d'études ayant pour but de découvrir le profil d'efficacité et de tolérance du nouveau produit. Le développement d'un nouveau produit peut donc s'étaler sur une quinzaine d'années.

Un essai clinique (ou étude clinique) est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une méthode diagnostique ou d'un traitement.

Le Code de la santé publique donne une définition plus complète d'un essai clinique portant sur un médicament dans l'Article R.1121-1 : Il s'agit de « Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. »

Ces études sont toujours effectuées après des études expérimentales non-cliniques (sur des modèles animaux ou cellulaires) pour en confirmer leur pertinence et leur sécurité.

Ci-dessous sont représentées les différentes étapes successives du développement d'un médicament.

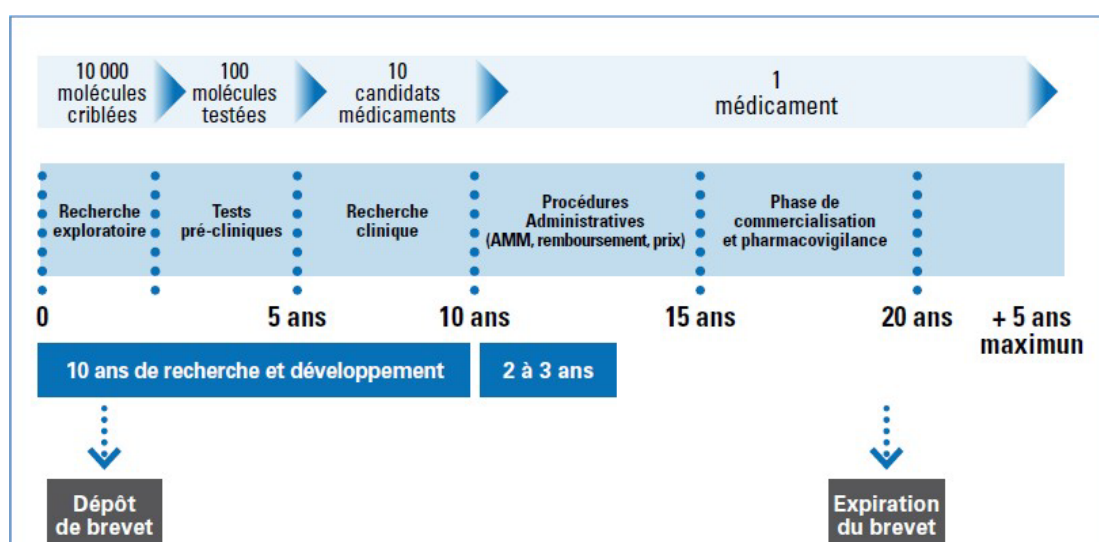


Figure 26: Les étapes du développement d'un médicament

4.1.1. La recherche cognitive ou « Drug discovery »

La Drug Discovery a pour objectif de découvrir des candidats médicaments, qui seront ensuite testés au cours du développement préclinique, puis clinique. C'est la première des trois grandes étapes de la recherche et développement.

Lors de cette étape, on cherche à comprendre les mécanismes qui entraînent une pathologie, puis on détermine la/les cibles que devront atteindre le médicament pour lutter contre cette maladie. Une fois connue, on réalise l'opération de criblage ou screening c'est-à-dire que l'on teste un grand nombre de molécules (plusieurs milliers) sur des modèles expérimentaux qui reproduisent le mécanisme de la pathologie. Les composés les plus sélectifs de la cible sont sélectionnés, on les appelle les hits. Vient ensuite la phase d'optimisation des caractéristiques physico-chimiques des hits dont l'objectif est de les rendre administrables in vivo. On obtient ainsi les lead.

4.1.2. Les études précliniques

Les études précliniques permettent d'acquérir les premières connaissances sur le comportement d'un candidat médicament, indispensable avant les essais chez l'homme.

Cette phase est découpée en plusieurs études :

- Les études de pharmacologie : elles sont réalisées sur des modèles expérimentaux de la maladie, in vitro et in vivo chez l'animal et ont pour but de valider le mécanisme d'action et de mesurer l'activité du candidat médicament.
- Les tests de toxicité ont pour but de déterminer le profil toxicologique du candidat médicament vis-vis de l'organisme vivant (organes cibles, doses toxiques...). Plusieurs études sont ainsi réalisées. Parmi celles-ci on retrouve des études telles que l'évaluation de la toxicité aiguë et chronique, les fonctions de reproduction, la toxicité embryo-fœtale, le pouvoir mutagène et cancérogène, la tolérance locale, le profil pharmacocinétique et le métabolisme du candidat médicament.

4.1.3. Les études cliniques

Les essais cliniques sont systématiquement réalisés chez l'homme afin d'établir ou de vérifier certaines données :

- pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament)
- pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment)
- thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament.

4.1.3.1. Le cadre juridique

Le développement clinique se déroule dans des conditions bien réglementées.

En France, la loi Huriet-Sérusclat (20 décembre 1988) définit les conditions selon lesquelles une recherche biomédicale peut être effectuée (103). En 2004, la loi Huriet-Sérusclat est modifiée laissant place à la loi sur la santé publique. Cette loi transpose la directive européenne 2001/20/CE en droit national. Les principaux changements sont liés au renforcement de la protection des patients pour les recherches biomédicales ; la mise en place d'une procédure allégée pour les recherches sans risques portant sur les soins courants, et la distinction entre les recherches interventionnelles et non interventionnelles.

Au niveau mondial, la déclaration d'Helsinki constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains.

Pour débiter l'étude, le promoteur doit avoir obtenu, pour chaque essai clinique, un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le volontaire, sain ou malade, doit signer le consentement de façon libre et éclairée.

De plus les études cliniques doivent être conduites dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC ou GCP, Good Clinical Practice) décrivent les responsabilités et les attentes de tous les participants à la conduite des essais cliniques, y compris les médecins investigateurs, les équipes de moniteurs, les sponsors et les comités d'éthiques. Les BPC couvrent également les aspects de surveillance, les rapports et l'archivage des essais cliniques (104).

4.1.3.2. Les différentes phases

Les essais cliniques sont découpés en plusieurs phases : les études cliniques de phase 1, 2 et 3 sont réalisées en amont de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et permettent de constituer le dossier d'AMM ; les études de phase 4 sont réalisées après l'obtention de l'AMM.

- Phase 1 (étude de la tolérance)

Les études cliniques de phase 1 ont pour but d'étudier la tolérance et le devenir dans l'organisme du médicament, à savoir les mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Des doses croissantes de la molécule à l'étude sont administrées à des volontaires sains en petits effectifs.

- Phase 2 (étude de l'efficacité)

On distingue la phase 2a qui a lieu généralement sur des volontaires sains ou modérément atteints par la pathologie cible et la phase 2b qui s'effectue sur des patients atteints. Une exception existe pour les études d'oncologie, qui sont effectuées directement sur des patients malades.

La phase 2a permet de préciser le mécanisme d'action du produit dans l'organisme. La phase 2b a pour but de vérifier l'activité thérapeutique du produit et de déterminer la posologie efficace (dose optimale).

En général, les études de phase 2 concernent quelques centaines de participants.

- Phase 3 (essai comparatif)

Les études cliniques de phase 3 visent à évaluer le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament.

L'efficacité et la sécurité du médicament à l'étude sont étudiées au cours d'un essai clinique contrôlé en comparaison avec un traitement de référence reconnu efficace dans la maladie en question ou avec un placebo, sur un grand groupe de malades (plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients).

Si le médicament traverse avec succès ces différentes phases, le dossier d'AMM peut être remis aux autorités compétentes.

- Phase 4 (pharmacovigilance)

Des essais cliniques sont également menés après la mise sur le marché. Ils permettent d'affiner la connaissance du produit, et d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament. La posologie peut être adaptée pour des cas particuliers afin d'améliorer la sécurité des patients.

4.2. Développement d'un médicament en cancérologie

4.2.1. Spécificités en oncologie

Les essais cliniques en oncologie présentent certaines particularités liées à la pathologie elle-même. Les cancers sont extrêmement variables dans leurs mécanismes et leurs sensibilités aux traitements. Par ailleurs, les traitements sont toxiques et ne peuvent être administrés chez des sujets sains. Par conséquent, les études sont réalisées directement chez les sujets malades quelle que soit la phase de l'étude. Les essais peuvent également être réalisés sans bras comparateur.

L'essor actuel de la recherche thérapeutique en cancérologie résulte d'une meilleure connaissance de la biologie des cancers. De nombreuses molécules ont été identifiées ou

élaborées en laboratoire. La problématique actuelle est de parvenir à déterminer, parmi toutes ces molécules, celles qui présentent un réel intérêt en termes d'efficacité clinique et de profil de tolérance. Ceci, dans les délais les plus courts possibles afin que les patients en bénéficient rapidement. La concurrence est rude entre les compagnies pharmaceutiques et le coût du développement d'un médicament est élevé (environ 900 millions de dollars), les entreprises ont donc tout intérêt à avancer rapidement.

En cancérologie, on assiste donc à une accélération des procédures de recherche clinique. Contrairement au schéma classique constitué de trois phases avant l'AMM, la tendance actuelle est de réduire le schéma à deux phases. Il est donc courant d'observer des essais de phase I/II, qualifiés également d'essais précoces, suivis d'essais de phase III comparatifs. Dans ce schéma, les essais de phase I/II sont conçus pour déterminer à la fois le profil de toxicité, la dose maximale tolérée et l'activité pharmacologique. En général, ils sont organisés en deux temps :

- une phase d'escalade de dose, à laquelle participe un nombre limité de malades
- une phase d'extension, au cours de laquelle plusieurs dizaines, voire quelques centaines de malades sont inclus, pour confirmer une activité antitumorale préliminaire.

Cette accélération du développement des médicaments en oncologie renforce l'intérêt des essais précoces pour les patients. Ils permettent d'accéder à des molécules innovantes très tôt dans leurs développements.

4.2.2. Mise au point des thérapies ciblées

La stratégie de développement des médicaments anti-cancéreux a été largement modifiée avec l'arrivée des thérapies ciblées. En effet, on observe l'émergence de nouveaux types d'essais cliniques en cancérologie. Ces essais dénommés « umbrella » et « basket » vont permettre d'évaluer les stratégies thérapeutiques basées sur les anomalies moléculaires des tumeurs pour décider du traitement.

Jusqu'à présent, les molécules étaient testées dans une localisation tumorale précise, et sur une histologie spécifique. Désormais, c'est l'identification des caractéristiques génomiques de la tumeur qui emporte la décision thérapeutique (105).

On distingue deux types d'essais :

- Essai « basket » : quelle que soit la localisation tumorale concernée, ils permettent de proposer la thérapie ciblée qui semble la plus adaptée pour une anomalie moléculaire identifiée

- Essai « umbrella » : dans une localisation tumorale donnée, ils permettent de proposer la thérapie ciblée qui semble la plus adaptée au regard des anomalies moléculaires identifiées.

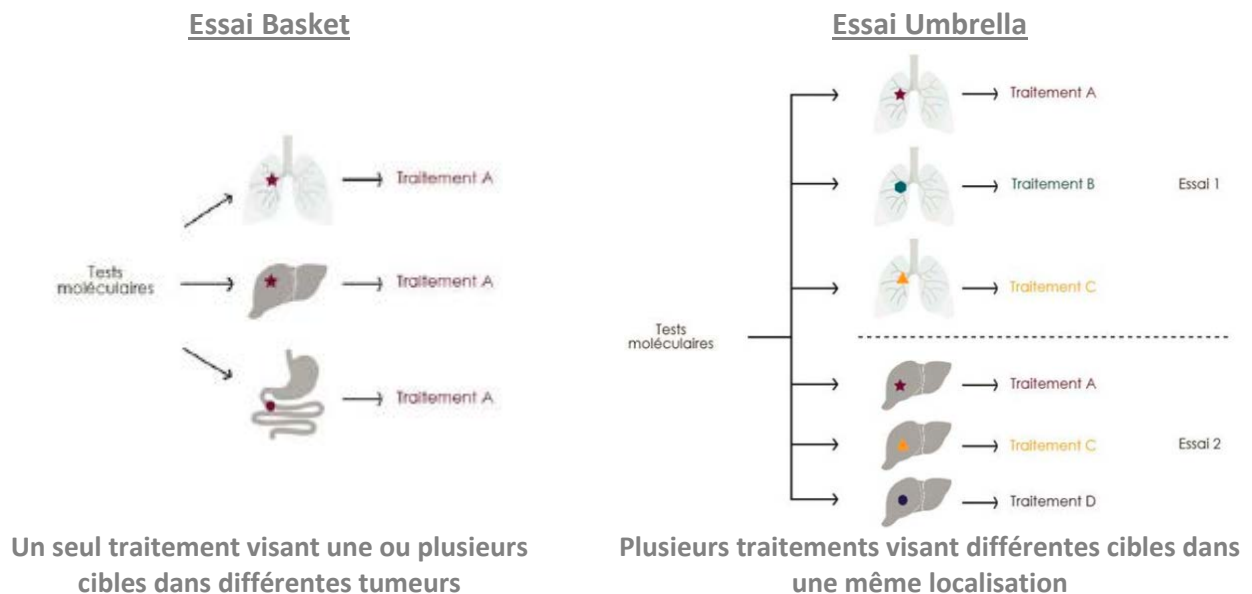


Figure 27 : Principes des essais basket et umbrella

L'objectif principal de ces essais est d'accélérer le développement des médicaments anticancéreux en réduisant l'étape du screening. De plus, ces essais incluent la recherche de plusieurs altérations moléculaires (au lieu d'être focalisés sur une seule anomalie) pouvant être bloquées par une ou plusieurs thérapies ciblées. Par conséquent, la probabilité, pour chaque patient, que soit identifiée une anomalie moléculaire associée à son cancer et un traitement expérimental spécifiquement adapté à cette altération, est augmentée.

4.3. Autres voies de signalisation explorées

4.3.1. Les réarrangements ROS-1

4.3.1.1. Le récepteur ROS1

ROS1 est un récepteur à tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs de l'insuline. Des réarrangements chromosomiques impliquant le gène ROS1, au niveau du chromosome 6q22, ont été initialement décrits dans des glioblastomes (106). Puis en 2007, des fusions de ROS1 ont été identifiées comme anomalies dans le CBNPC (107). Ces anomalies concernent environ 0,7% -1,7% des patients atteints de CBNPC (108). Il existe de nombreux réarrangements possibles ROS1 décrits dans la Figure 28 ci-dessous, mais le réarrangement le plus commun est le réarrangement CD74-ROS1.

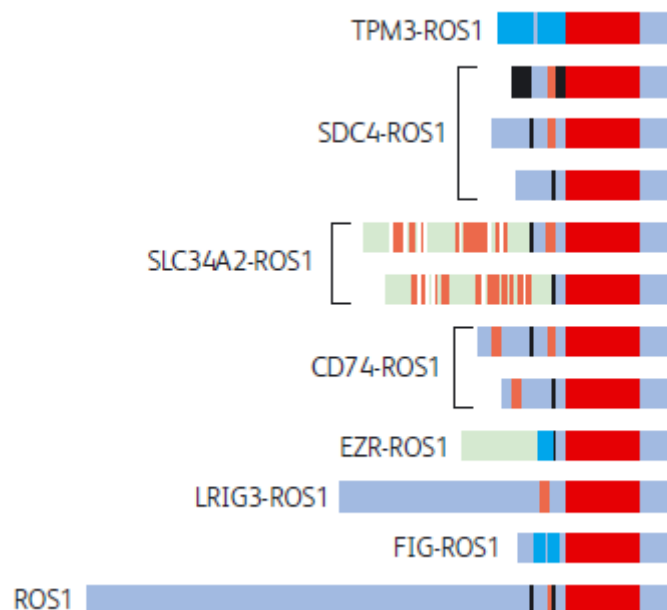


Figure 28: Réarrangements ROS1 dans le CBNPC

Les fusions ROS1 incorporent un domaine tyrosine kinase intact qui leur confère une activité oncogénique (109). L'oncogène ROS1 entraîne la stimulation de nombreuses voies de signalisations impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaire.

Ces mutations sont plus souvent trouvées chez les jeunes, les fumeurs légers (moins de 10 paquets années) et les non-fumeurs. De plus, les fusions ROS1 sont souvent associées à des adénocarcinomes (109), (110). Bien que ces mutations soient indépendantes des mutations ALK ou EGFR, il existe une grande similarité entre les fusions ROS1 et ALK et il a été observé que les molécules TKI-ALK étaient également actives sur les mutations ROS1.

4.3.1.2. Les inhibiteurs ROS1

Le crizotinib, un inhibiteur des tyrosines kinases de l'ALK agit aussi sur les mutations ROS1. L'efficacité et la sécurité du crizotinib chez des patients atteints de CBNPC et présentant une mutation ROS1 ont été démontrées lors d'une étude de phase I. Les résultats ont été concluants puisque le taux de réponse global s'est élevé à 54% chez les patients présentant un réarrangement ROS1 (108), (111). Cependant, des résistances acquises apparaissent et limitent l'efficacité à long terme de cette molécule. Ces résistances sont liées à des mutations du domaine tyrosine kinase qui empêchent la fixation des inhibiteurs sur leurs récepteurs et/ou activent d'autres voies de signalisation.

Des modélisations moléculaires montrent des différences structurales spécifiques entre les domaines kinases des protéines ROS1 et ALK. En conséquence, certaines molécules ont une sélectivité plus grande vis-à-vis de ROS1. Ces études démontrent que les inhibiteurs sélectifs de ROS1 conservent leur efficacité contre le mutant CD74-ROS1 (G2032R) alors que les inhibiteurs ROS1/ALK sont inefficaces.

De nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase ayant une activité contre ROS1 sont actuellement étudiés en phase I/II:

- Le céritinib (LDK318), actuellement sur le marché comme inhibiteur de l'ALK, semblerait actif chez les patients présentant des réarrangements ROS1. Une phase II est actuellement en cours de recrutement pour évaluer l'efficacité et la sécurité du céritinib chez les patients avec un réarrangement ROS1.
- Le brigatinib (AP26113) est une petite molécule active contre ALK, EGFR et ROS1. Cette molécule inhiberait également les lignées cellulaires mutées ROS1 présentant une mutation de résistance ROS1 contre le crizotinib (112). Deux études sont en cours de recrutement.
- Le Forétinib a montré une activité préclinique dans les lignées cellulaires abritant des translocations ROS1 et aussi dans des lignées cellulaires avec la mutation de résistance G2032R (113)
- PF-06463922 est un autre inhibiteur puissant et sélectif d'ALK / ROS1 présentant une efficacité dans un modèle préclinique même dans des lignées cellulaires résistant au crizotinib (114). Une étude de phase I/II est actuellement en cours de recrutement pour évaluer la sécurité, la pharmacodynamie et pharmacocinétique ainsi que l'efficacité de cette molécule.
- Une nouvelle approche étudie actuellement l'utilisation d'un inhibiteur de la protéine HSP90, le ganetespib, en association avec le crizotinib chez des patients atteints de CBNPC et présentant des mutations ALK et ROS1 (115). L'étude NCT01579994 est toujours en cours.

4.3.2. La surexpression de HER2

La protéine HER2 est un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des facteurs de croissance épithéliale (EGF). Le ligand de HER2 est inconnu mais celui-ci est activé par homodimérisation ou hétérodimérisation avec d'autres récepteurs EGF. Ainsi, cette protéine est impliquée dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire.

La dérégulation du gène HER2, par la surexpression et/ou l'amplification du gène s'est révélée importante dans le cancer du sein et du cancer gastrique, dans lequel la surexpression de HER2 confère une réponse plus grande au traitement anti-HER2 spécifique, y compris le trastuzumab. Dans la carcinogenèse pulmonaire, les mutations HER2 sont plus pertinentes sur le plan clinique que la surexpression ou l'amplification des gènes. Les mutations HER2 dans le CBNPC, sont décrites exclusivement dans l'histologie des adénocarcinomes, et sont présentes dans environ 4% de ce sous-groupe de patients atteints de cancer du poumon.

Des essais cliniques avec des agents anti-HER2 standards ont démontré l'efficacité du trastuzumab et du paclitaxel chez des patients avec des mutations HER2 (Gly776Leu) (116).

Considérant que les patients atteints de CBNPC avec des mutations HER2 peuvent être traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase HER2 mais non par des TKI-EGFR seul, de nouvelles thérapies expérimentales sont en cours afin d'étudier un blocage simultané EGFR /HER2.

Une étude de phase II a révélé des résultats prometteurs de l'afatinib chez des patients présentant des mutations HER2 (117). Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer ces résultats (118).

Le Nératinib, un inhibiteur irréversible de l'EGFR a été étudié dans une étude de phase II chez des patients atteints de CBNPC avancé réfractaire au géfitinib et erlotinib. Les résultats obtenus ont été décevants car seul un petit groupe de patients présentant une mutation G719X à l'exon 18 du gène de l'EGFR a présenté un bénéfice sous nératinib. Suite à cet échec, le développement clinique de cette molécule dans le CBNPC a été arrêté (119).

L'efficacité du dacomitinib, inhibiteur de la famille des EGF, a été démontrée très récemment lors de la phase III ARCHER 1050. Les résultats présentés dans la partie 3 de cette thèse, confère à cette molécule une activité positive chez les patients présentant des mutations HER2.

4.3.3. L'amplification de MET

Des amplifications du gène c-MET sont retrouvées chez environ 4% des patients présentant des adénocarcinomes bronchiques. Ces amplifications résultent de la surexpression du gène HGFR (Hepatocyte Growth Factor) impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, la migration des cellules, leurs invasion dans les tissus et la création de métastases (120). Les amplifications MET sont corrélées à des pronostics de survie très faible.

Pour détourner la survenue d' amplification MET, plusieurs stratégies thérapeutiques sont définies :

- Le blocage de l'interaction ligand-récepteur afin d'empêcher la dimérisation des récepteurs
- Le blocage de l'activité tyrosine kinase de la protéine MET
- L'inhibition des voies de signalisation situées en aval (par exemples la voie RAS/RAF/MEK/MAPK)

Ces stratégies thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation. On distingue plusieurs types de molécules : les inhibiteurs de l'HGF, les anticorps monoclonaux anti-HGFR ou anti-MET et les inhibiteurs de tyrosine kinase MET.

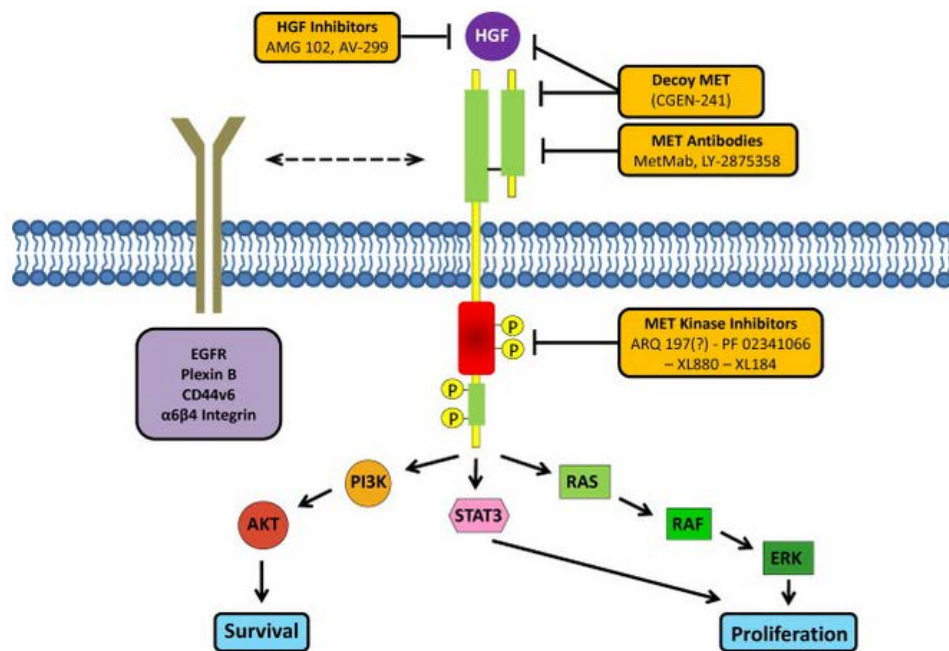


Figure 29: Voies de signalisation associées au récepteur MET et mécanismes de blocage (121)

Les inhibiteurs de la protéine HGF interviennent en bloquant la dimérisation des récepteurs. Ils contribuent à l'inactivation des voies de signalisation situées en aval. Parmi cette classe thérapeutique de médicaments, le rilotumumab (AMG-102) et le ficlatuzumab (AV-299) sont les deux molécules les plus avancées en terme de développement clinique (121).

Des anticorps monoclonaux dirigés contre HGF ou MET sont également en cours d'évaluation. Le plus commun est le MetMab ou onartuzumab (MetMab). Il a été testé dans plusieurs études de phase II en combinaison avec l'erlotinib (121).

Les inhibiteurs de tyrosine kinase MET bloquent l'activité tyrosine kinase des récepteurs MET et empêchent la prolifération cellulaire résultante de l'amplification MET. Crizotinib, tivantinib (ARQ 197), cabozantinib et foretinib sont les molécules les plus avancées dans les phases de développement clinique mais d'autres molécules sont également à l'étude : INC-280, EMD 1214063, EMD 1204831, PF-04217903, AMG 337, AMG 208, BMS-777607, LY-2801653, E-7050, MK2461, JNJ-38877605, MP470, SGX523, and MGCD-265 (122).

Une autre possibilité pour inhiber l'amplification MET serait d'intervenir directement sur les voies de signalisation situées en aval par inhibition via des molécules de type inhibiteurs de HSP90, inhibiteurs mTOR, inhibiteurs MEK ou STAT.

4.3.4. Fusion RET

Le gène RET appartient à une famille de tyrosine kinases. Celui-ci est impliqué dans le développement de la crête neurale. La liaison des ligands, les facteurs neurotrophiques dérivés des cellules gliales (GDNF) à leurs récepteurs, induit la phosphorylation d'un

hétérocomplexe composé du récepteur RET et du récepteur GFR α . Puis, ce complexe active de multiples voies de signalisations comme le montre la Figure 30 ci-dessous.

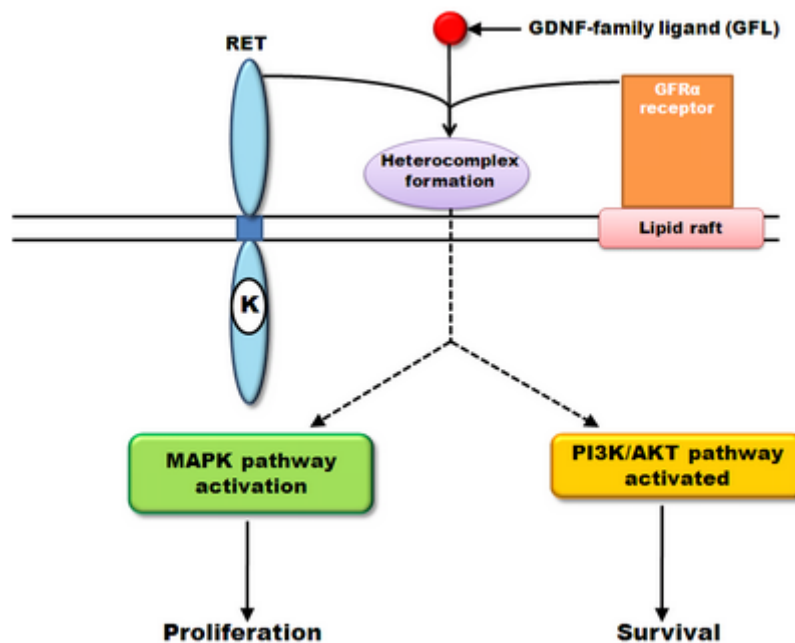


Figure 30: Représentation schématique des voies de signalisation RET (123)

Environ 1,3% des CBNPC de type adénocarcinome présentent des changements chromosomiques qui conduisent à des fusions des gènes RET (124). Les fusions les plus communes sont CCDC6-RET, KIF5B-RET and TRIM33-RET (125).

Actuellement, il n'y a pas d'inhibiteurs spécifiques des tyrosines kinases RET, mais l'activité de molécules inhibitrices multi-kinases sont en cours d'évaluation. Ainsi, sont à l'étude les produits suivants :

- Le vandetanib à travers une phase II en cours de recrutement
- Le cabozantinib à travers une étude de phase II en cours de recrutement
- L'apatinib, dans une phase II également en cours de recrutement

Très récemment, en mai 2017, une étude de phase I a démarré afin d'étudier le LOXO-292 sur les patients atteints de CBNPC présentant des fusions RET.

4.3.5. Le carcinome épidermoïde

La plupart des voies de signalisation et des agents cibles décrits jusqu'à présent s'appliquent majoritairement à l'adénocarcinome. Néanmoins, la thérapie ciblée pour le carcinome épidermoïde est également au centre de la recherche actuelle.

Des découvertes récentes ont identifié plusieurs voies de signalisation importantes impliquées dans le développement de carcinomes épidermoïdes (126).

4.3.5.1. PI3KCA

La voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3KCA) est l'une des plus fréquemment modifiée dans le carcinome épidermoïde, avec la mutation et l'amplification PI3KCA, ainsi que la perte du gène suppresseur de tumeur PTEN. Deux essais de phase II de l'inhibiteur de PI3K, buparlisib (BKM120) en association avec la chimiothérapie ont été réalisés mais terminés précocement. Pour la première étude, l'évaluation de la sécurité et les résultats préliminaires d'efficacité n'ont montré qu'une activité anti-tumorale marginale. Dans la seconde étude de trop nombreux effets indésirables, nécessitant l'interruption du traitement, ont été reportés.

4.3.5.2. FGFR1

Le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 1 (FGFR1) est une autre voie exploitable. En effet, ce récepteur FGFR1 est exprimé dans 20% des carcinomes épidermoïdes alors qu'il est présent à seulement 3% dans les adénocarcinomes. Les inhibiteurs de FGFR, tels que le brivanib (BMS-582664) et d'autres inhibiteurs de plusieurs kinases, ont montré des signaux positifs in vitro (127). Une étude de phase II a également été réalisée mais les résultats n'ont pas encore été communiqués.

4.3.5.3. DDR2

Le récepteur DDR2 (domaine de discoïde 2) est un récepteur de tyrosine kinase observé jusqu'à 4% dans les carcinomes épidermoïdes. Le DDR2 a pour ligand le collagène et est impliqué dans la migration cellulaire, la prolifération et la survie cellulaire. Des études in vitro sur des modèles murin, ont démontré l'activité inhibitrice du dasatinib, un multi-TKI quicible la protéine BCR-Abl et la famille de tyrosine kinases Src, sur le récepteur DDR2 (128). Cependant, l'essai de phase II qui a suivi n'a pas été concluant puisque les résultats obtenus sont négatifs (129). Néanmoins, des recherches supplémentaires sur l'inhibition de DDR2 sont en cours.

4.3.6. *Les mutations K-RAS*

La protéine KRAS est un sous-type des protéines RAS, des GTPases. Les protéines RAS sont des médiateurs centraux intervenant dans la voie de signalisation du récepteur de facteur de croissance cellulaire (EGFR). Par conséquent, elles sont essentielles à la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. RAS peut activer plusieurs voies en aval dont la voie PI3K/AKT/mTOR impliquée dans la survie cellulaire et la voie RAF/MEK/ERK, impliquée dans la prolifération cellulaire.

Le gène KRAS est l'une des mutations génétiques les plus courantes dans les CBNPC et se retrouve chez 30% des patients (130). Les adénocarcinomes constituent la majorité des cas de mutations KRAS. Ces mutations sont moins fréquentes dans les carcinomes

épidermoïdes. Les mutations KRAS sont associées à l'activation de la voie de signalisation RAS-ERK, qui entraîne une croissance tumorale (131).

Bien que KRAS soit l'un des premiers oncogènes connus dans le CBNPC, le développement d'inhibiteur KRAS reste un défi thérapeutique. L'inhibition directe de RAS avec salirasib a échoué (132), de sorte que de nouvelles RAS/RAF/MEK/ERK approches tentent actuellement d'inhiber les molécules en aval dans les voies RAS/RAF/MEK/ERK et PI3K/AKT/mTOR. D'autres approches incluent le ciblage de la protéine HSP90 (133).

Le selumetinib est un inhibiteur de MEK 1/2 oral, puissant et hautement sélectif. MEK1 et MEK2 sont des composants essentiels de la voie RAS-ERK, dont l'activation est impliquée dans la croissance et la progression du cancer, y compris chez les patients atteints de CBNPC KRAS^{muté}. Le selumetinib a montré des résultats encourageants lors d'une étude de phase II en combinaison avec du docétaxel chez des CBNPC KRAS^{muté}. Cependant, l'étude de phase III (SELECT-1) a échoué à démontrer l'augmentation du temps de survie sans progression (134).

4.4. Avènement des immunothérapies

4.4.1. Généralités

Historiquement, les cancers du poumon n'ont jamais été considérés comme des tumeurs « immunologiques ». Cependant, le récent succès d'ipilimumab dans le mélanome a ouvert la porte à de nouvelles considérations (135).

L'immunothérapie vise à stimuler le système immunitaire afin de restaurer ses capacités à lutter contre le cancer (136).

Les cellules tumorales trompent la vigilance du système immunitaire en bloquant des « points de contrôle ». Ces « immunes checkpoints » sont présents à la surface de certaines cellules du système immunitaire, telles que les lymphocytes et les cellules dendritiques, ou de certaines cellules tumorales. En agissant au niveau des « immunes checkpoints », cela permet aux cellules du système immunitaire, principalement les cellules T cytotoxiques, de détecter, reconnaître et détruire les cellules malignes.

4.4.2. Les cibles principales

Aujourd'hui dans le CBNPC, trois principales cibles d'immunothérapie ont été étudiées : la protéine CTLA-4 et les molécules PD-1/ PD-L1 (Programmed cell Death-1). Ces molécules sont appelées « checkpoints » immunitaires, car elles sont capables d'orienter la réponse immunitaire vers une réponse efficace (entraînant la destruction des cellules cancéreuses), ou vers un silence immunologique (permettant à la tumeur de croître).

4.4.2.1. La protéine CTLA-4

Les lymphocytes T appartiennent à la famille des immunoglobulines et sont impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire de l'organisme. Les lymphocytes T interagissent avec des ligands qui déterminent leur activation (co-stimulation) ou leur inhibition (co-inhibition).

La stimulation des lymphocytes T est liée à la reconnaissance antigénique par le récepteur pour l'antigène (TcR) et les molécules de co-stimulation qui optimisent les signaux transmis. Parmi les molécules de co-stimulation, la protéine CD28 est la plus connue. Les ligands des molécules protéines de co-stimulation font partis de la famille B7 et sont présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). En l'absence de signal de co-stimulation, la reconnaissance de l'antigène par le TcR se traduit souvent par une non-réponse, un état d'anergie ou la mort cellulaire. Par conséquent, le mécanisme de co-stimulation est essentiel pour entraîner une réponse immune (137).

La molécule CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) possède les mêmes ligands, CD80 et CD86, que la molécule CD28 mais l'affinité de l'interaction entre CTLA-4 et CD80 est supérieure celle de CD28 et CD80. Dans le lymphocyte au repos, CTLA-4 est intracytoplasmique. En revanche, elle apparaît à la surface cellulaire des lymphocytes T après leur activation. Le rôle de cette protéine est de réguler la réponse des cellules T en les maintenant inactifs. Pour cela, elle inhibe la production d'IL2 et arrête leur progression dans le cycle cellulaire (138).

4.4.2.2. La molécule PD-1

La molécule PD-1 (Programmed cell Death) est une protéine de surface exprimée à la surface des lymphocytes T activés. Ses ligands, les molécules PD-L1 et PD-L2 sont présents à la surface de certaines cellules tumorales.

La liaison du récepteur PD-1 et de son ligand désactive le lymphocyte T. Le système immunitaire du patient est alors bloqué puisque la cellule tumorale devient invisible au système immunitaire. Ainsi, à l'état normal, le récepteur PD-1 est impliqué dans le processus de tolérance immunitaire afin de bloquer les lymphocytes auto-réactifs (139).

Par ailleurs, les cellules tumorales peuvent sur-exprimer le ligand PD-L1 et induire un état de tolérance immunitaire par inhibition de l'activation lymphocytaire (140).

4.4.2.3. CTLA-4 versus PD-1/PD-L1

Dans le processus d'activation ou d'inhibition de la réponse immune, la molécule CTLA-4 est impliquée dans la phase précoce de la réponse immune tandis que les récepteurs PD-1/PD-L1 interviennent plus tardivement lors de la phase effectrice.

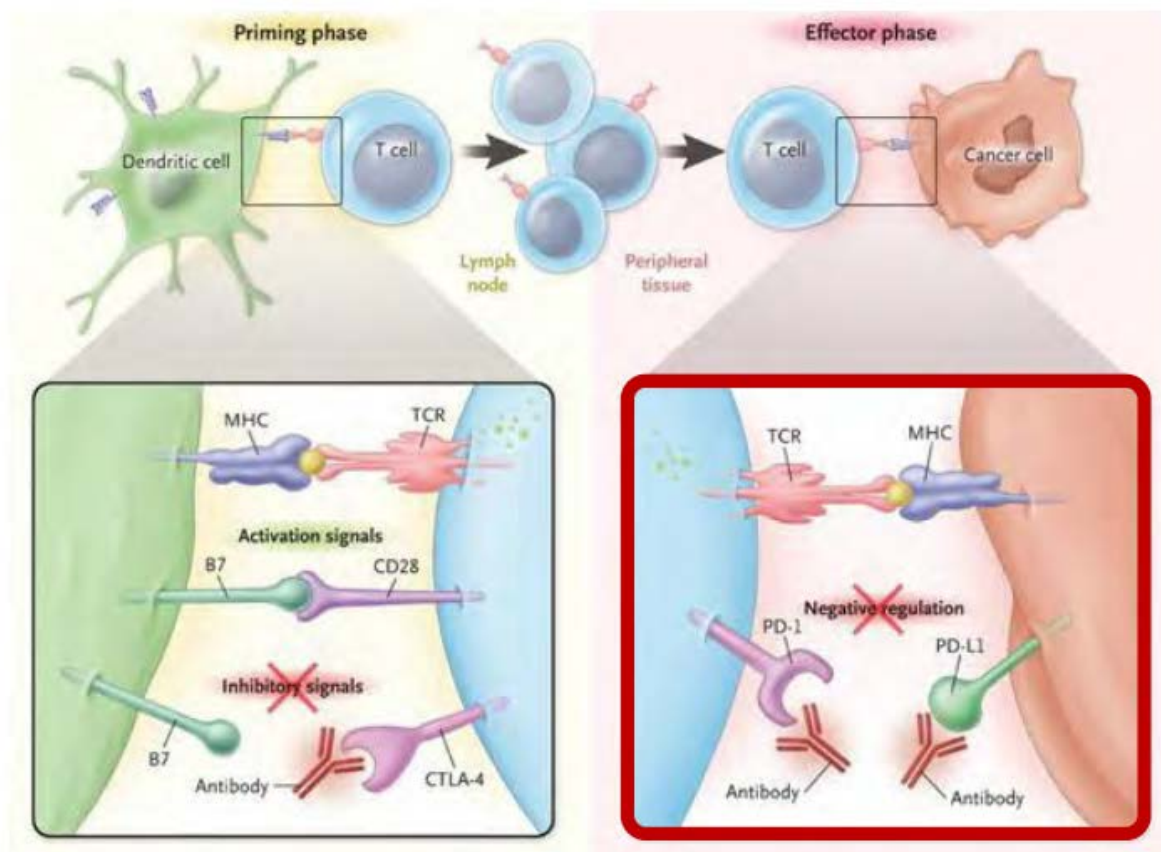


Figure 31: L'immunothérapie dans le CBNPC (141)

4.4.3. Les anticorps monoclonaux

Tous les médicaments actuellement en cours d'étude ou sur le marché sont des anticorps monoclonaux humanisés IgG4 ou IgG1. Ils ciblent la protéine membranaire clé dans l'interaction cellule tumorale/cellule immunitaire effectrice (cellules dendritiques ou lymphocytes) à l'origine de la réponse immunitaire antitumorale spécifique.

Ils ont pour objectif de lever l'inhibition de la réponse immune cytotoxique spécifique qui peut être induite par les cellules tumorales.

4.4.3.1. Les anticorps anti-CTLA-4

L'ipilimumab, un anticorps monoclonal contre le CTLA-4, a été le premier inhibiteur de point de contrôle approuvé par la FDA pour les patients atteints de mélanome non résecable de stade III/IV (135).

En bloquant la molécule CTLA-4, cet anticorps permet de lever l'inhibition de l'activation des cellules T cytotoxiques. Celles-ci peuvent ensuite agir contre les cellules cancéreuses.

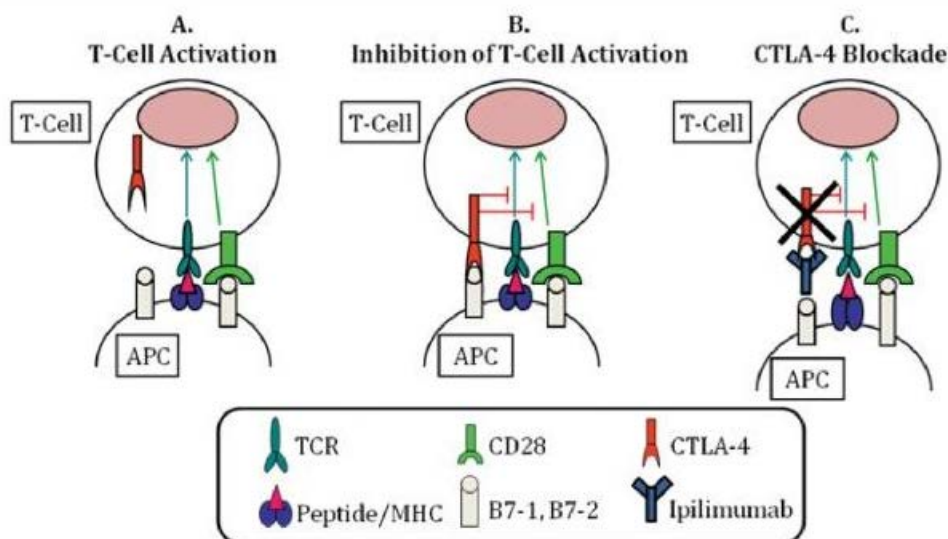


Figure 32: Mécanisme de blocage de CTLA-4 par l'ipilimumab (142)

Une étude randomisée de phase II a évalué l'activité de l'ipilimumab administrée en association avec le carboplatine et le paclitaxel, chez les patients atteints de CBNPC, ayant un stade précoce non traité au stade IIIB/IV. Le taux de survie sans progression dans le groupe ipilimumab/carboplatine/paclitaxel était de 5,7 mois contre 4,6 mois dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie seule. Les auteurs ont observé une efficacité plus grande chez les patients présentant un carcinome épidermoïde (143).

L'étude de phase III est toujours en cours.

4.4.3.2. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1

Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 n'induisent pas de réponse immunitaire anti-tumorale, mais ils amplifient une réponse lymphocytaire T préexistante, pour laquelle les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle dominant.

Lorsque la liaison PD-1/PD-L1 est bloquée, le système immunitaire est capable de reconnaître et de réagir contre les cellules cancéreuses.

Les récepteurs PD-1 sont également présents sur les cellules lymphocytes B et les cellules NK (Natural Killers). Par conséquent, les médicaments ciblant le PD-1 et son ligand PD-L1 agissent sur ces cellules.

Les principaux médicaments anti-PD1 et anti-PD-L1 sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	DCI	Laboratoire	Approbation de la FDA	AMM en France
Anti-PD1	Nivolumab	BMS	04-mar-2015 (épidermoïde) 09-oct-2015 (non-épidermoïde)	20 Juillet 2015 (épidermoïde) 06 avril 2016 (non-épidermoïde)
	Pembrolizumab	MSD	02 octobre 2015 (PDL1+)	Non
Anti-PD-L1	Atezolizumab	Roche	19 octobre 2016	Non
	Durvalumab	Astra-Zeneca	Non	Non

Tableau X: Les anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1

o Le nivolumab : anti-PD1

Le nivolumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le PD-1. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (144).

L'autorisation de mise sur le marché a fait suite aux résultats de l'étude de phase 3 qui a comparé le nivolumab en monothérapie avec le docétaxel en monothérapie chez les patients atteints de CPNPC à carcinomes épidermoïdes précédemment traité par chimiothérapie à base de platine (145).

En revanche, une autre étude de phase III, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du nivolumab par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne, chez les patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1, n'a pas obtenu les résultats escomptés. A ce jour, nous ne pouvons donc pas statuer sur la possibilité d'utiliser des immunothérapies en première ligne chez les patients atteints de CBNPC (146).

o Le pembrolizumab : anti-PD1

Le pembrolizumab est un inhibiteur monoclonal dirigé lui aussi contre le PD-1.

L'immunothérapie anti-PD1 pembrolizumab, a prouvé son efficacité en première ligne du traitement des cancers du poumon à non petites cellules, dans deux études présentées à l'occasion du congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2016.

La première étude KEYNOTE 021, une étude de phase II, a démontré un meilleur taux de réponse avec l'association chimiothérapie/pembrolizumab par rapport à l'utilisation de la chimiothérapie seule (147). La différence du taux de réponse entre les deux groupes est de 26,4%. La durée de survie sans progression a également été majorée (13 mois versus 8,9 mois).

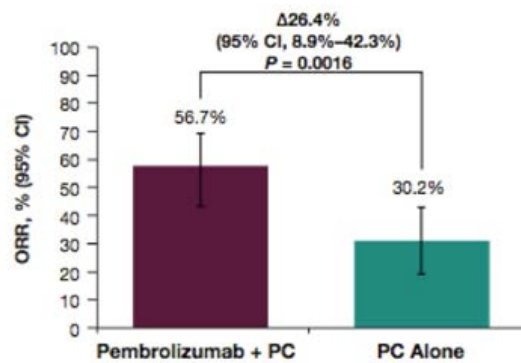


Figure 33: Etude KEYNOTE 021 - Taux de réponse du pembrolizumab associé à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule (63)

La seconde étude KEYNOTE 024, une étude de phase III, a comparé l'impact du pembrolizumab et d'une chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement sur 305 patients atteints de CBNPC dont plus de 50 % des cellules exprimaient le biomarqueur PD-L1.

La survie sans progression s'est établie à 10,3 mois pour le bras sous immunothérapie contre 6 mois chez les comparateurs. Le taux de réponse était plus élevé avec le pembrolizumab : 43% contre 28%. Enfin, la survie globale a été améliorée : à 6 mois la survie globale était de 80 % contre 72 %, et à 12 mois 70% contre 54% (148).

Le pembrolizumab a été approuvé par la FDA en 2015, pour les patients atteints de CBNPC en traitement de seconde intention, et après une première ligne de chimiothérapie seulement en cas de surexpression de PD-L1. En France, il bénéficie d'une ATU dans le mélanome, mais pas encore dans le cancer du poumon.

o L'atézolizumab: anti-PD-L1

Il s'agit du premier et seul anticancéreux immunothérapeutique anti-PD-L1 homologué par la FDA, en octobre 2016, contre le cancer du poumon à non petites cellules (CBNPC) métastatique.

Cette autorisation de mise sur le marché s'appuie sur les résultats de l'étude randomisée de phase III OAK et de l'étude randomisée de phase II POPLAR. L'étude OAK a démontré que la survie médiane des patients, sous atézolizumab, était de 13,8 mois soit 4,2 mois de plus que celle des patients recevant une chimiothérapie par le docétaxel (9,6mois).

En bloquant l'interaction de PD-L1 avec son récepteur PD-1, l'atézolizumab permet l'activation des cellules T, restaurant leur capacité à détecter et combattre efficacement les cellules tumorales (149).

o Le durvalumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1. Cette molécule est testée à travers différents essais cliniques.

4.4.4. Facteurs prédictifs

Les recherches actuelles doivent contribuer à identifier les patients répondeurs à l'immunothérapie.

L'étude KEYNOTE 001 a démontré que le statut non-fumeur était associé à une moins bonne réponse à l'immunothérapie, même en cas d'expression de PD-L1.

	TPS ≥50%		TPS 1-49%		TPS <1%		Total ^a	
	n	ORR, % (95% CI)	n	ORR, % (95% CI)	n	ORR, % (95% CI)	N	ORR, % (95% CI)
Overall	144	38.2 (30.2-46.7)	185	11.9 (7.6-17.4)	80	10.0 (4.4-18.8)	550	20.2 (16.9-23.8)
Current or former	115	40.0 (31.0-49.6)	130	14.6 (9.0-21.9)	60	13.3 (5.9-24.6)	415	23.4 (19.4-27.7)
Never	29	31.0 (15.3-50.8)	55	5.5 (1.1-15.1)	20	0.0 (0.0-16.8)	135	10.4 (5.8-16.8)

Tableau XI: Résultats de l'étude KEYNOTE 001 évaluant le taux de réponse du pembrolizumab chez les fumeurs /non-fumeurs (150)

De même, les mutations EGFR sont associées à de moins bons résultats sous immunothérapie en terme de réponse, survie sans progression et survie globale (151).

En revanche, l'expression de PD-L1 est associée à une meilleure réponse sous anti-PD1/PD-L1 (152). Néanmoins ces résultats ne permettent pas d'écarter des patients chez qui l'expression de PD-L1 est faible puisqu'environ 10% des patients n'exprimant pas PD-L1 tirent un bénéfice des anti-PD-1/PD-L1.

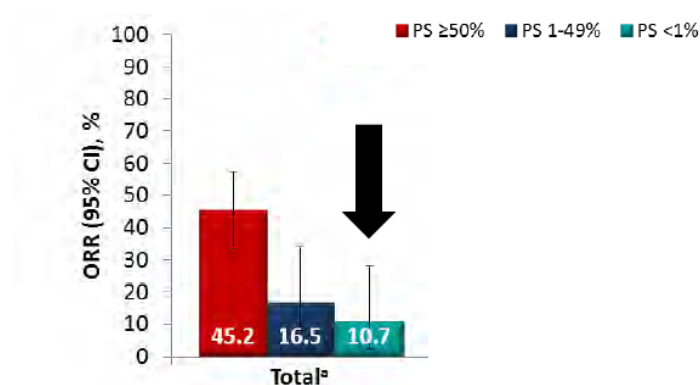


Figure 34: Taux de réponse chez les patients sous pembrolizumab en fonction de leur taux d'expression PD-L1 (152)

Par conséquent, pour les patients dont la tumeur progresse sous chimiothérapie et/ou thérapies ciblées il apparaît légitime d'utiliser l'immunothérapie dès la première ligne de traitement. En revanche, on ne peut pas imaginer le remplacement de la chimiothérapie et/ou de la thérapie ciblée par l'immunothérapie car l'immunothérapie n'est pas efficace chez tous les patients.

CONCLUSION

Dans un organisme, les cellules sont soumises à des mécanismes de régulation du cycle cellulaire qui empêchent leur prolifération anarchique. Sous l'effet de certaines mutations, les cellules ne sont plus soumises aux contrôles de la croissance cellulaire et sont capables d'échapper au phénomène d'apoptose. Ces cellules deviennent cancéreuses et sont capables de se diviser de façon dérégulée et anarchique. Le poumon peut être le siège de tumeurs malignes à l'origine des cancers pulmonaires, dont le CBNPC.

Le traitement du CBNPC de stade métastatique a considérablement évolué au cours des dernières années. Au début des années 2000, le CBNPC était habituellement considéré comme une seule et même maladie. Les sous-types histologiques (adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou à grandes cellules) étaient identifiés mais principalement pour leurs particularités épidémiologiques et cliniques. Les patients dont la condition générale le permettait recevaient une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie. Puis, des études cliniques ont démontré que la réponse à la chimiothérapie variait en fonction de l'histologie du CBNPC. Cette découverte représente un tournant majeur dans la prise en charge des patients.

Le développement des thérapies ciblées est lié à une meilleure compréhension des voies de signalisation impliquées dans les processus d'oncogenèse pulmonaire. Elles agissent en ciblant de manière spécifique les voies métaboliques vitales pour la cellule cancéreuse. Parallèlement, l'évolution des techniques de séquençages moléculaires a permis d'identifier plusieurs mutations oncogéniques. Ces anomalies biologiques sont utilisées comme biomarqueurs et cibles potentielles pour les thérapies ciblées. Aujourd'hui, il est possible d'identifier une mutation dans environ 40 % des CBNPC et la recherche de biomarqueurs chez les patients est fortement recommandée par l'ASCO.

A ce jour, la recherche clinique reste très active puisqu'il est nécessaire de trouver des alternatives thérapeutiques, pour contrer les mécanismes de résistances qui émergent. Après la mise au point de molécules de seconde et troisième génération, la recherche s'oriente vers le blocage simultané de plusieurs voies métaboliques. Ceci peut être réalisé grâce à la combinaison de molécules ou l'utilisation de molécules agissant sur plusieurs cibles. Il semblerait que l'on se tourne également vers l'immunothérapie. Les essais effectués sur des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont prometteurs.

La majorité des thérapies ciblées sont administrées par voie orale, et à domicile. Il est donc nécessaire que les professionnels de santé de premier recours (médecins généralistes et pharmaciens d'officine) s'engagent dans la prise en charge du patient par le suivi des effets indésirables et l'adhésion à ces nouveaux traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Joint Committee on Cancer - AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition Update.pdf [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/About/news/Documents/NCRA%20AJCC%20Cancer%20Staging%20Manual%208th%20Edition%20Update.pdf>
2. UICC. UICC- Union for International Cancer Control [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://uicc.org/>
3. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. déc 2007;2(12):1067-77.
4. Choi HS, Jeong BK, Jeong H, Lee YH, Ha IB, Song JH, et al. Application of the new 8th TNM staging system for non-small cell lung cancer: treated with curative concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* [Internet]. déc 2017 [cité 27 août 2017];12(1). Disponible sur: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0848-2>
5. INCa. Le cancer du poumon | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Points-cles>
6. Pommier Y, Kohn KW. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *médecine/sciences*. févr 2003;19(2):173-86.
7. Meijer L. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncol-PARIS-*. 2003;5(7/8):311-326.
8. B. Arcangioli. Le cycle cellulaire [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: http://virologie.free.fr/documents/virologie/11-Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm
9. Pines J. Cyclins and cyclin-dependent kinases: a biochemical view. *Biochem J*. 15 juin 1995;308(Pt 3):697-711.
10. MC. Lebart JM. Bmédia & Vie - Régulation du cycle cellulaire [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/02CDK.htm>
11. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer*. mars 2003;3(3):155-68.
12. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. juin 2007;35(4):495-516.

13. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. août 1972;26(4):239-57.
14. Jean-Ehrland Ricci. Les mécanismes moléculaires de l'apoptose. [cité 5 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/jericci/apoptose1.html>
15. Renehan AG, Booth C, Potten CS. What is apoptosis, and why is it important? *BMJ*. 23 juin 2001;322(7301):1536-8.
16. Lledo A. Mécanisme de la cancérogénèse - CREGG [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.cregg.org/site/cancerologie/precis-d-oncologie/362-mecanisme-de-la-cancerogenese.html>
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
18. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - carcinogénèse ou cancérogénèse ou oncogénèse. In [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/carcinogenese/11770>
19. Ravaud A. - Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2007/PU-2007-00170144-1-1/TEXF-PU-2007-00170144-1-1.PDF>
20. NSCLC French Cancer Guide for Patient.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
21. American cancer Society - About Non-Small Cell Lung Cancer.pdf [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf>
22. IARC. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/>
23. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Voies aériennes - Cancer du poumon - Facteurs de risque - Les facteurs environnementaux [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/facteurs-de-risque/les-facteurs-environnementaux.html>
24. INRS. Tableaux des maladies professionnelles - Publications et outils - INRS [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp.html>
25. ESCAPE Project: long-term effects on human health of exposure to air pollution in Europe [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.escapeproject.eu/>
26. Diagnostic du cancer du poumon - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/diagnosis/?region=qc>

27. Diagnostic du cancer du poumon | Roche [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www. Roche.fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-poumon.html>
28. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer*. 1 sept 2001;92(5):1213-23.
29. Terakedis B, Sause W. Radiation Dose Escalation in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 30 nov 2011 [cité 27 août 2017];1. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355841/>
30. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, Marks RS, McGinnis WL, et al. Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1 oct 2002;54(2):370-8.
31. Fournel. Articulation de la chimiothérapie avec la radiothérapie dans les stades localement avancés du CBNPC - EM | consulte [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/146556>
32. Group BMJP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 7 oct 1995;311(7010):899-909.
33. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 1 oct 2004;46(1):87-98.
34. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pöllinger B, Gosse H, Willner J, et al. Simultaneous Chemoradiotherapy Compared With Radiotherapy Alone After Induction Chemotherapy in Inoperable Stage IIIA or IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*. 20 sept 2006;24(27):4397-404.
35. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet P-J, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2005;23(25):5910-7.
36. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2005;23(25):5883-91.
37. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, et al. Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung

Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 15 mai 2003;21(10):2004-10.

38. Favoni RE, Alama A. Preclinical strategies targeted at non-small-cell lung cancer signalling pathways with striking translational fallout. *Drug Discov Today*. janv 2013;18(1-2):11-24.
39. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. févr 2015;4(1):36-54.
40. Alamgeer M, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 1 juin 2013;13(3):394-401.
41. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2001;19(18 Suppl):32S-40S.
42. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. févr 2001;2(2):127-37.
43. Gazdar A. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. août 2009;28(Suppl 1):S24-31.
44. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2129-39.
45. Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer*. 1 févr 2010;126(3):651-5.
46. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 3 sept 2009;361(10):958-67.
47. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15):2121-7.
48. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. mars 2007;7(3):169-81.
49. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 15 janv 2006;118(2):257-62.

50. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* juin 2010;11(6):521-9.
51. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 14 juill 2005;353(2):123-32.
52. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2005;23(31):8081-92.
53. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi L-A, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2009;15(16):5267-73.
54. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2009;15(13):4493-8.
55. Paz-Ares L, Soulières D, Melezínek I, Moecks J, Keil L, Mok T, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med.* janv 2010;14(1-2):51-69.
56. Mok TSK, Wu Y-L, Yu C-J, Zhou C, Chen Y-M, Zhang L, et al. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2009;27(30):5080-7.
57. Wu J-Y, Wu S-G, Yang C-H, Gow C-H, Chang Y-L, Yu C-J, et al. Lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 mutations is associated with poor gefitinib treatment response. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 août 2008;14(15):4877-82.
58. Liao B-C, Lin C-C, Lee J-H, Yang JC-H. Optimal management of EGFR-mutant non-small cell lung cancer with disease progression on first-line tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer.* 1 août 2017;110:7-13.
59. Bean J, Brennan C, Shih J-Y, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 déc 2007;104(52):20932-7.
60. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 23 mars 2011;3(75):75ra26.

61. Belani CP. The role of irreversible EGFR inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: overcoming resistance to reversible EGFR inhibitors. *Cancer Invest.* mai 2010;28(4):413-23.
62. Wu S-G, Liu Y-N, Tsai M-F, Chang Y-L, Yu C-J, Yang P-C, et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget.* 15 mars 2016;7(11):12404-13.
63. American Society of Clinical oncology. ASCO Journals [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://ascopubs.org/action/doSearch?SeriesKey=jop&AllField=non+small+cell+lung+cancer>
64. Walter AO, Sjin RTT, Haringsma HJ, Ohashi K, Sun J, Lee K, et al. Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC. *Cancer Discov.* déc 2013;3(12):1404-15.
65. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 30 avr 2015;372(18):1689-99.
66. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* sept 2014;4(9):1046-61.
67. Sequist LV, Soria J-C, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 30 avr 2015;372(18):1700-9.
68. Jia Y, Juarez J, Li J, Manuia M, Niederst MJ, Tompkins C, et al. EGF816 Exerts Anticancer Effects in Non-Small Cell Lung Cancer by Irreversibly and Selectively Targeting Primary and Acquired Activating Mutations in the EGF Receptor. *Cancer Res.* 15 mars 2016;76(6):1591-602.
69. Chargari C, Deutsch E, Le Péchoux C, Magné N. [State of the art in chemoradiotherapy combinations and potential role in targeting therapy approaches in nonsmall cell lung cancer]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* avr 2009;13(2):114-22.
70. Yang Z-Y, Liu L, Mao C, Wu X-Y, Huang Y-F, Hu X-F, et al. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 nov 2014;(11):CD009948.
71. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2 août 2007;448(7153):561-6.
72. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2009;27(26):4247-53.

73. Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, Roden AC, Oliveira AM, Aubry M-C, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mars 2011;6(3):459-65.
74. Forde PM, Rudin CM. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2012;13(8):1195-201.
75. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, Li Q, Lee JH, McDonnell SR, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*. déc 2007;6(12 Pt 1):3314-22.
76. Zou HY, Li Q, Lee JH, Arango ME, McDonnell SR, Yamazaki S, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res*. 1 mai 2007;67(9):4408-17.
77. Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, Costa DB. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. juill 2012;7(7):1086-90.
78. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 28 oct 2010;363(18):1693-703.
79. Camidge DR, Bang Y-J, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. oct 2012;13(10):1011-9.
80. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 20 juin 2013;368(25):2385-94.
81. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 8 févr 2012;4(120):120ra17.
82. Shaw AT, Kim TM, Crinó L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2017;18(7):874-86.
83. Yang JC-H, Ou S-HI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim D-W, et al. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 6 juill 2017;

84. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 1 juill 2017;390(10089):29-39.
85. Gandhi L, Ou S-HI, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans A-MC, Kim D-W, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2017;82:27-33.
86. Herbst RS, Onn A, Sandler A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2005;23(14):3243-56.
87. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2005;23(5):1011-27.
88. Ushijima C, Tsukamoto S, Yamazaki K, Yoshino I, Sugio K, Sugimachi K. High vascularity in the peripheral region of non-small cell lung cancer tissue is associated with tumor progression. *Lung Cancer Amst Neth*. nov 2001;34(2):233-41.
89. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. janv 2006;3(1):24-40.
90. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*. oct 2002;2(10):727-39.
91. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50.
92. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2010;21(9):1804-9.
93. Gridelli C, Bennouna J, de Castro J, Dingemans A-MC, Griesinger F, Grossi F, et al. Randomized Phase IIIb Trial Evaluating the Continuation of Bevacizumab Beyond Disease Progression in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer after First-Line Treatment with Bevacizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy: Treatment Rationale and Protocol Dynamics of the AvaALL (MO22097) Trial. *Clin Lung Cancer*. 1 nov 2011;12(6):407-11.
94. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF, Carmona A, Lopez-Mejia M. Ramucirumab in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. mai 2017;16(5):637-44.
95. Garon EB, Cao D, Alexandris E, John WJ, Yurasov S, Perol M. A randomized, double-blind, phase III study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and placebo in the

treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression after 1 previous platinum-based therapy (REVEL): treatment rationale and study design. Clin Lung Cancer. nov 2012;13(6):505-9.

96. Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, von Pawel J, Eisen T, Bennouna J, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2012;30(25):3084-92.
97. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. févr 2014;15(2):143-55.
98. Lara PN, Douillard J-Y, Nakagawa K, von Pawel J, McKeage MJ, Albert I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vadimezan (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août 2011;29(22):2965-71.
99. Luk PP, Yu B, Ng CC, Mercorella B, Selinger C, Lum T, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. avr 2015;4(2):142-8.
100. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. juill 2016;17(7):984-93.
101. Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. The Oncologist. juill 2017;22(7):786-96.
102. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 13 nov 2014;371(20):1877-88.
103. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
104. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 3 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ich.org/home.html>
105. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. Nature. 19 sept 2013;501(7467):355-64.
106. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A. déc 1987;84(24):9270-4.

107. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 14 déc 2007;131(6):1190-203.
108. Bergethson K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2012;30(8):863-70.
109. Charest A, Lane K, McMahon K, Park J, Preisinger E, Conroy H, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Genes Chromosomes Cancer*. mai 2003;37(1):58-71.
110. Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Arai Y, Shimada Y, et al. ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol*. avr 2013;37(4):554-62.
111. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, Solomon BJ, Kwak EL, Clark JW, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15_suppl):7508-7508.
112. Katayama R, Khan TM, Benes C, Lifshits E, Ebi H, Rivera VM, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 mai 2011;108(18):7535-40.
113. Davare MA, Saborowski A, Eide CA, Tognon C, Smith RL, Elferich J, et al. Foretinib is a potent inhibitor of oncogenic ROS1 fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 nov 2013;110(48):19519-24.
114. Zou HY, Li Q, Engstrom LD, West M, Appleman V, Wong KA, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 mars 2015;112(11):3493-8.
115. Sang J, Acquaviva J, Friedland JC, Smith DL, Sequeira M, Zhang C, et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. avr 2013;3(4):430-43.
116. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 15 juin 2006;354(24):2619-21.
117. De Grève J, Teugels E, Geers C, Decoster L, Galdermans D, De Mey J, et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung Cancer Amst Neth*. avr 2012;76(1):123-7.
118. Garrido-Castro AC, Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. *Transl Lung Cancer Res*. avr 2013;2(2):122-7.
119. Yu HA, Riely GJ. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancers. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 févr 2013;11(2):161-9.

120. Sattler M, Reddy MM, Hasina R, Gangadhar T, Salgia R. The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy. *Ther Adv Med Oncol*. juill 2011;3(4):171-84.
121. Gelsomino F, Facchinetti F, Haspinger ER, Garassino MC, Trusolino L, De Braud F, et al. Targeting the MET gene for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2014;89(2):284-99.
122. Feng Y, Thiagarajan PS, Ma PC. MET signaling: novel targeted inhibition and its clinical development in lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2012;7(2):459-67.
123. RET in Lung Cancer - My Cancer Genome [Internet]. [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/ret/>
124. Ju YS, Lee W-C, Shin J-Y, Lee S, Bleazard T, Won J-K, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res*. mars 2012;22(3):436-45.
125. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 12 févr 2012;18(3):375-7.
126. Rooney M, Devarakonda S, Govindan R. Genomics of squamous cell lung cancer. *The Oncologist*. juin 2013;18(6):707-16.
127. Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, Mermel C, Cho J, Sharifnia T, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PloS One*. 2011;6(6):e20351.
128. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, Xu C, Dutt A, Zhou W, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*. juin 2011;1(1):78-89.
129. Johnson FM, Bekele BN, Feng L, Wistuba I, Tang XM, Tran HT, et al. Phase II study of dasatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4609-15.
130. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2013;24(9):2371-6.
131. Jänne PA, Mann H, Ghiorghiu D. Study Design and Rationale for a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Combination With Docetaxel as Second-Line Treatment in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (SELECT-1). *Clin Lung Cancer*. mars 2016;17(2):e1-4.

132. Riely GJ, Johnson ML, Medina C, Rizvi NA, Miller VA, Kris MG, et al. A phase II trial of Salirasib in patients with lung adenocarcinomas with KRAS mutations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. août 2011;6(8):1435-7.
133. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev*. mars 2010;29(1):49-60.
134. AstraZeneca. Updates on Phase III trial of Selumetinib in non-small cell lung cancer [Internet]. 2016 [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZeneca-provides-update-on-Phase-III-trial-of-Selumetinib-in-non-small-cell-lung-cancer-09082016.html>
135. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
136. Cortinovis D, Abbate M, Bidoli P, Capici S, Canova S. Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Eancermedicalsience*. 2016;10:648.
137. Linsley PS, Ledbetter JA. The role of the CD28 receptor during T cell responses to antigen. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:191-212.
138. Olive, le Thi, Xerri, Hirsh, Nunès. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire | médecine/sciences. *Med Sci*. oct 2011;volume 27, number 10:842-9.
139. Jin H-T, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;350:17-37.
140. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2455-65.
141. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2517-9.
142. Michael A. Postow, Jedd D. Wolchok. Developmental History, Clinical Considerations, and Future Perspectives [Internet]. 2012 [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/762282>
143. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2012;30(17):2046-54.
144. EMA- Opdivo, nivolumab - Résumé des Caractéristiques du Produit.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

145. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The Oncologist*. mai 2016;21(5):634-42.
146. Bristol-Myers Squibb Announces Top-Line Results from CheckMate -026, a Phase 3 Study of Opdivo (nivolumab) in Treatment-Naïve Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer | BMS Newsroom. [cité 5 sept 2017]; Disponible sur: <https://news.bms.com/press-release/bristolmyers/bristol-myers-squibb-announces-top-line-results-checkmate-026-phase-3-stu>
147. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. nov 2016;17(11):1497-508.
148. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33.
149. TECENTRIQ (atezolizumab), anticancéreux immunothérapeutique de Roche.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.roche.com/dam/jcr:7b7b30b5-eed5-454f-8658-ba4ff07ea9e7/en/med-cor-2016-10-19-f.pdf>
150. Alexis Cortot. L'immunothérapie du point de vue du clinicien: l'exemple du cancer du poumon [Internet]. 2016 [cité 17 sept 2017]; CHRU Lille. Disponible sur: http://www.canceropole-nordouest.org/fileadmin/user_upload/Mini-sites/JS-CNO-2016/diaporama/Pour_diffusion_-_CORTOT-BD.pdf
151. Wang C, Yu X, Wang W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. déc 2016;95(52):e5539.
152. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018-28.

Vu, le Président du jury,

Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de thèse,

Christos ROUSSAKIS

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : de BODARD Camille

Titre de la thèse :

Les thérapies ciblées dans le cancer du poumon à non petites cellules : utilisations et voies de développement

Résumé de la thèse :

Les cellules cancéreuses acquièrent des propriétés nouvelles, qui leur permettent d'échapper aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. La prolifération des cellules cancéreuses au niveau du poumon, entraîne l'apparition de cancers broncho-pulmonaires, dont le plus commun est le cancer bronchique non à petites cellules. Détecté tardivement, le pronostic vital des patients est très sombre avec une survie de 14 % à 5 ans. On distingue trois sous-types histologiques : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules. Cette distinction a un intérêt thérapeutique majeur, puisque les caractéristiques propres à chacune de ces tumeurs conditionnent l'efficacité du traitement. Ces dernières années la recherche s'est accélérée pour identifier et comprendre les mécanismes de l'oncogenèse. L'essor des thérapies ciblées reflète cette évolution des connaissances, et a contribué à une amélioration très nette de la prise en charge des patients. Les thérapies ciblées agissent sur des mutations oncogéniques, responsables de la survie anormale d'une cellule par activation et/ou inhibition des voies de signalisation cellulaire. Parmi les thérapies ciblées actuellement disponibles, certaines sont dites de nouvelle génération. Elles ciblent des mécanismes oncogéniques déjà visés par d'autres thérapies ciblées, mais sont associées à des effets plus importants et/ou à un profil de toxicité amélioré, ou bien permettent de dépasser les résistances acquises. Certaines thérapies ciblées peuvent être utilisées de façon concomitante ou séquentielle. Une autre perspective thérapeutique prometteuse est l'immunothérapie.

MOTS CLÉS :

**CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES – ONCOGENESE –
MUTATIONS ONCOGENIQUES – THERAPIES CIBLEES – IMMUNOTHERAPIE**

JURY :

**PRÉSIDENT : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mr Christos ROUSSAKIS, Professeur de Biologie Cellulaire et de Génétique
Moléculaire - Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Mme Audrène ROUXEL, Pharmacien
34, rue du Cardinal Lemoine 75005 PARIS**

Adresse de l'auteur : 126, rue d'Assas 75006 PARIS

(À laquelle peuvent être adressées les demandes d'exemplaires ou de renseignements)