



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 33

# Pharmacogénomique des anticancéreux : Cas du pembrolizumab

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Waogwendé PASGO**

*Née le 04 Novembre 1995 au Togo*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** : Pharmacogénomique; Anticancéreux; Pembrolizumab;  
Biomarqueurs; Optimisation

**Membres du Jury :**

**Monsieur Younes RAHALI**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Monsieur Azeddine IBRAHIMI**

Professeur de Biotechnologie Médicale

**Madame Naima EL HAFIDI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Mouna OUADGHIRI**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

## 1. DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

## ADMINISTRATION :

<b>Doyen</b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<b>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</b>	Professeur Brahim LEKEHAL
<b>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Toufiq DAKKA
<b>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Younes RAHALI
<b>Secrétaire Général</b>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### 2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – ***Clinique Royale***  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – ***Doyen de la FMPR***  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique  
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- ***Doyen de FMPO***  
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale  
Pr. BENSOUHA Yahia Pharmacie galénique  
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique ***Méd. Chef Maternité des***

#### Orangers

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- ***Dir. du Centre National PV Rabat***  
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale ***Doyen de FMPT***  
Pr. BENSOUHA Adil Anesthésie Réanimation  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale  
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer  
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN EI Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*

Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie

\* *Enseignants Militaires*

Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. ***Directeur Hôpital Ibn Sina***

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*

\* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

\* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed \*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed \*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim \*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

\* *Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Microbiologie  
Cardiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI EI Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

\* *Enseignants Militaires*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### 3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\* Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*





***A celui qui m'a donné le vouloir  
et la capacité d'aller jusqu'au bout de cette formation,***

*Au Dieu fort et puissant, celui en qui il n'y a point d'ombre de variation, merci de m'avoir appris au travers de cette aventure à te faire confiance et à croire en tes bontés qui se renouvellent sans cesse dans ma vie, à toi seul soient honneur, louange et gloire pour les siècles des siècles ; Amen !!*





## ***A ma famille biologique***

### ***Mon Papa chéri Michel Sibidi PASGO.***

*C'est avec beaucoup d'émotions que je te dédie mon doctorat en pharmacie. Tu m'avais dit il y a une quinzaine d'années « j'aimerais que vous, mes enfants, vous puissiez relever le défi » et depuis je n'ai pas réussi à oublier cette phrase. J'espère que tu trouveras au travers de l'obtention de ce diplôme cette fierté que j'ai toujours désiré te faire ressentir. « Maam nonga fo papa (Je t'aime Papa) », mon intercesseur personnel.*





***La Maman selon mon Cœur, Victorine Hezouwè YOMA,  
épouse PASGO.***

*Plusieurs femmes ont des conduites vertueuses mais pour papa, Konta et moi, tu les surpasses toutes !! A l'occasion de mon 17<sup>ème</sup> anniversaire tu m'avais donné des pièces toutes neuves en disant : « je veux que tu brilles toujours comme ces pièces ». Je te dédie donc l'éclat que me donne l'obtention de ce diplôme. Merci pour tous les sacrifices que tu ne cesses de faire pour nous, merci pour ton soutien indéfectible, merci de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras, mais à rendre continuellement grâce à Dieu pour toutes choses.*

***Wenkonta Roland PASGO,***



*Mon premier amour avec un grand "A". Celui qui me protège et me chéri tant, merci pour le merveilleux grand frère que tu es pour moi. A toi seul tu joues le rôle de frère et aussi de sœur, voilà pourquoi je suis comblé car Dieu m'a tout donné en une seule personne ; trouves ici l'expression de tout mon amour. Je prie que le Seigneur continue de t'arranger et de te positionner dans ses merveilleux plans pour toi.*



***A ma famille adoptive de ces dernières années,***

***Le couple N'TUMBA Jean Louis et Christelle ;***

*Un jour ma mère m'avais dit « partout où tu iras Dieu suscitera des parents pour toi », j'ai mieux compris cette phrase par votre présence dans ma vie. Vous êtes pour moi la preuve que Dieu sait prendre soins de ses enfants à chaque saison de leurs vies à travers d'autres personnes. Merci pour votre soutien sans cesse renouvelé envers moi. Mes mots sont trop faibles pour dire ma reconnaissance alors je vous dis tout simplement merci d'exister, vous et vos enfants que j'aime déjà par la foi.*





# *Remerciements*





*A mon maître et président de jury,*

*Professeur Younes RAHALI*

*Professeur de pharmacie galénique et Responsable de la  
pharmacie de l'Institut Nationale d'Oncologie de Rabat*

*Je vous remercie pour votre amabilité, votre soutien, vos précieux conseils  
et votre disponibilité à m'accompagner dans la démarche de l'élaboration  
de cette thèse et ce malgré votre agenda si chargé.*

*Merci également pour l'honneur que vous nous faites en président ce jury.*





***A mon maître et Directeur de thèse  
Professeur Azeddine IBRAHIMI  
Professeur de Biotechnologie Médicale***

*Un vrai coach vous êtes professeur, vous savez rassurer et encourager  
avec peu de mots. Malgré vos énormes responsabilités, vous avez pu  
trouver du temps à me consacrer pour l'élaboration de ce travail et pour  
ça je dis un grand merci !!*

*Merci pour votre gentillesse et votre patience.*





***A mon maître et juge de thèse***  
***Professeur Naima EL HAFIDI***  
***Professeur de pédiatrie***

*Merci pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*





*A mon maître et juge de thèse*  
*Professeur Mouna OUADGHIRI*  
*Professeur de Microbiologie*

*Je vous prie de recevoir ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.*





***A tous mes professeurs et enseignants de la Faculté  
des Sciences de Tétouan, et de la faculté de Médecine  
et de pharmacie de Rabat.***

*Plus particulièrement au Professeur Jamal TAOUFIK, merci d'avoir  
cru en moi à l'époque sans même me connaître. Chaque fois que  
j'exercerai en tant que Pharmacienne je me souviendrai que c'est grâce  
à vous et à Monsieur Berbich que je salue également.*

***A son Excellence Monsieur le Chargé d'Affaires de  
l'Ambassade du Togo au Maroc Monsieur Koudjo Jean -  
Christophe ADANOU,***

*Ainsi qu'à son épouse et leurs enfants : Hosanna, Ebbé et Winner.*





***A mes Oncles :***

***M. Clément YOMA***, je n'ai pas pu trouver un mot plus grand que merci, mais saches que je suis infiniment reconnaissante pour l'intérêt que tu portes envers ma personne.

***M. Simon TENGANDE***, cher oncle merci de croire autant en moi, trouves ici l'expression de ma profonde gratitude.

***M. Essowèdéou YOMA*** et ***M. Amourin YOMA***, merci à vous mes oncles de valeurs pour votre amour et votre soutien pendant tout ce parcours.

***A ma famille élargie : Albert et Daniella DJIGLE, Ezéchiel TENGANDE, mes tantes, cousins et cousines,***

*vous tous qui de près ou de loin n'avez jamais manqué de me témoigner votre soutien pendant ce parcours.*



***Aux familles ASSOUMANOU, PANLA, KASONGO, GULI,***  
*merci pour la bénédiction que vous êtes pour moi.*



***A mes mamans par adoption :***

***Maman Marie Jocelyne GAMANY,***

*Ton sourire et ta douceur m'ont porté pendant mes premières années en pharmacie, je me sentais toujours si bien en ta présence malgré les difficultés, merci pour tout ton amour.*

***Maman BONSA, Maman Damba Elise NABINE,***

*Merci de m'avoir adopté.*

*A ces merveilleuses Ladies qui m'ont porté et me portent chaque jour par leur amour et leur soutien : Aïchatou TCHAKONDO mon poussin à moi, une amie devenue sœur ; Nicol EDOH, ma chérie toi-même tu sais déjà tout ; Thésia NGAKEGNI ainsi qu'à sa fille Emmanuela que j'aime tant, à la Pasteure Nafkot Mamuye Dessalegn, au bureau du groupe des FEEAM Rabat, trouvez ici l'expression de ma gratitude.*



*A mes Anciennes et Anciens de valeurs : Christiana, Rosemonde, Carine, Paul, Wadjid, Casimir, Marc. Particulièrement à toi François, je n'oublie pas que tu étais là au moment où il le fallait pour m'encourager à continuer de croire en mon rêve de devenir pharmacienne, merci pour cela.*



***A toute la 30<sup>ème</sup> promotion des pharmaciens étrangers et plus particulièrement à mon très cher parrain Ezéchiel BANKOLE, merci pour ton amitié et ton soutien.***

***A toutes mes sœurs et amis :***

*Diane, Léa, Xolali, Evrard, Marie Thérèse, Brigitte, Marie José, Glory, Denise, Asphat, Ariane, Abidé Anastasie, Consuela, Sabine, Martin, Esaïe, Caleb, Thomas, Edem...etc. Ces pages sont insuffisantes pour vous citer tous mais sachez que je vous aime vous tous qui de près ou de loin bénissez mon parcours ici au Maroc par votre présence, merci d'exister et que Dieu vous le rende.*





# *Liste des abréviations*



## Liste des abréviations

<b>A</b>	: Adénine
<b>AB</b>	: Applied Biosystems
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>ALK</b>	: Anaplastic Lymphoma Kinase
<b>ALK+</b>	: Anaplastic Lymphoma Kinase mutation
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ATP</b>	: Adénosine Triphosphate
<b>ATU</b>	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BCL-2</b>	: B-Cell Lymphoma protein 2
<b>BRAF</b>	: B-raf proto-oncogen
<b>BV</b>	: Brentuximab Vedotin
<b>C</b>	: Cytosine
<b>CBNPC</b>	: Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules
<b>CKI</b>	: Check-Point Inhibitors
<b>CNPC</b>	: Carcinome Non à Petites Cellules
<b>CMHI</b>	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I
<b>CPA</b>	: Cellule Présentatrice d'Antigènes
<b>CPC</b>	: Carcinome à Petites Cellules
<b>CPNPC</b>	: Cancer du Poumon Non à petites Cellules
<b>CPS</b>	: Score Positif Combiné
<b>CRO</b>	: Centre Régional d'Oncologie

**CT** : Chimiothérapie

**CTLA-4** : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein -4

**CTL** : Cytotoxique T Lymphocyte

**CV** : Coefficient de variation

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**dNTP** : désoxynucléoside Triphosphate

**ddNTP** : diDésoxynucléoside Triphosphate

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**EGFR+** : Epidermal Growth Factor Receptor mutation

**EGFR WT** : Epidermal Growth Factor Receptor Wild Type

**EML-4** : Echinoderm Microtubule-associated protein Like-4

**ERC** : Evaluation des résultats cliniques

**FDA** : Food and Drug Administration

**FFPE** : Formalin-Fixed Parrafin- Embedded

**FISH** : Fluorescent In Situ Hybridation

**G** : Guanine

**GVH** : Graft versus Host Reaction

**GWAS** : Genome-Wide Association Study

**GCS** : Greffe de Cellules Souches

**HAP** : Hydrocarbure Aromatique polycyclique

**HER 2** : Human Epidermal growth factor Receptor 2

**ICI** : Immune Check point Inhibitor

<b>IFN<math>\alpha</math></b>	: Interféron alpha
<b>IgG1</b>	: immunoglobulines de type G
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>ITK</b>	: Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>IL-2</b>	: Interleukine- 2
<b>INESS</b>	: Institut Nationale d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IUCPQ</b>	: Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie du Québec
<b>KRAS</b>	: V-Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
<b>LAG3</b>	: Lymphocyte-activation gene-3
<b>LHC</b>	: Lymphome de Hodgkin Classique
<b>mTOR</b>	: mammalian Target Of Rapamycin
<b>mPCR</b>	: multiplex <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>NGS</b>	: Next- Generation Sequencing
<b>NIH</b>	: National Institute of Health
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NS</b>	: Non Significatif
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>P4</b>	: Prédictive, Préventive, Personnalisée et Participative
<b>PCR</b>	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PCT</b>	: <i>Pourcentage de cellules Tumorales</i>
<b>PD-1</b>	: Programmed Death-1
<b>PD - L1</b>	: Programmed- Death Ligand-1

**PIK3CA** : Phosphatidylinositol-4-5-biphosphate 3-Kinase Catalytic

**Q1W** : once every Week

**Q3W** : once every 3 Week

**RECIST** : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

**RCP** : Réunion de Concertation pluridisciplinaire

**RRI** : Rapport de Risque Instantané

**RT** : Radiothérapie

**SG** : Survie Globale

**SNP** : Singles Nucléotids Polymorphism

**SSP** : Survie Sans Progression

**STK11** : Serine/Thréonine Kinase 11

**T** : Thymine

**TIL** : Lymphocytes Infiltrant les Tumeurs

**TAA** : Antigènes Associés à la Tumeur

**TCR** : T-cell Receptor

**TCD4+** : Lymphocyte T CD4 activé

**TCD8+** : Lymphocyte CD8 activé

**TEP-TDM** : Tomographie par émission de positrons -Tomodensitométrie

**TIM 3** :

**TK** : Tyrosine Kinase

**Tmf** : Température minimale de fusion

**TMB** : Tumor Mutational Burden

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**TNM** : Tumor Nodes Metastasis

**TP53** : Tumor Protein p53

**TPMT** : Thiopurine méthyl-Transférase

**TPS** : Tumor proportion Score

**TRO** : Taux de réponse Objective

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGFR2** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2



# *Liste des illustrations*



## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Taux de non réponses aux traitements selon différentes classes thérapeutiques .....	13
<b>Figure 2 :</b> Fréquence de publication d'articles par année entre 1990 et 2020 qui incluent le terme «médecine personnalisée » basée sur une recherche PubMed en juin 2020.....	14
<b>Figure 3 :</b> Variabilité génétique et susceptibilités différentes aux effets d'un médicament .....	25
<b>Figure 4 :</b> Evolution des recherches en pharmacogénomique de 1990-2020 .....	28
<b>Figure 5 :</b> Incidence de cancers chez les deux sexes.....	34
<b>Figure 6 :</b> Mortalité par cancers chez les deux sexes .....	34
<b>Figure 7 :</b> Incidence de cancers chez les hommes .....	35
<b>Figure 8 :</b> Mortalité par cancers chez les hommes.....	35
<b>Figure 9 :</b> Incidence de cancers chez les femmes .....	36
<b>Figure 10 :</b> Mortalité par cancers chez les femmes.....	36
<b>Figure 11 :</b> Pourcentage de nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire par groupe d'âge et pour toutes les races chez les deux sexes entre 2012-2016 .....	38
<b>Figure 12 :</b> Taux d'incidence et de mortalité du cancer de poumons selon le sexe et l'âge aux Etats-Unis entre 2006 et 2010 .....	38
<b>Figure 13 :</b> Les multiples interactions Co-stimulantes ou inhibitrices régulant les réponses des cellules T	59
<b>Figure 14 :</b> Les différents types d'immunothérapies .....	60
<b>Figure 15 :</b> schéma de l'étude KEYNOTE-189.....	72
<b>Figure 16 :</b> Schéma de l'étude KEYNOTE-407 .....	73
<b>Figure 17 :</b> Automates de marquage immunohistochimique respectivement de gauche à droite, le Discovery XT et le Discovery Ultra .....	76
<b>Figure 18 :</b> Différents tissus de contrôle exprimant PD-L1 .....	78
<b>Figure 19 :</b> Expression de PD-L1 par les cellules tumorales ou l'infiltrat immunitaire. A:adénocarcinome acinaire montrant une expression par plus de 50% de cellules tumorales avec une intensité de 1 à 3 +(anticorps28-8) (agrandissement toriginal×200); B:carcinome malpighien moyennement différencié avec une expression de plus de 80% de cellules tumorales (étoile) et une expression par 20% des cellules immunitaires (flèche) (anticorpsSP263) (agrandissementoriginal×200); C et D:adénocarcinomes solide et papillaire négatifs, cellules immunitaires positives (anticorps22C3etSP263,respectivement) (agrandissementoriginal×200).....	79
<b>Figure 20 :</b> Résumé du principe du SnaPshot.....	86
<b>Figure 21 :</b> Etapes et appareil de la PCR multiplexe .....	89

<b>Figure 22</b> : Schéma de l'électrophorèse capillaire.....	90
<b>Figure 23</b> : Résumé des mutations EGFR, leurs localisations et leurs fréquences .....	90
<b>Figure 24</b> : Résumé des étapes de l'hybridation in situ en fluorescence.....	93
<b>Figure 25</b> : Dispositif du microscope à lumière fluorescente.....	94
<b>Figure 26</b> : Translocation dans le gène ALK visualisée par FISH. a) aucun réarrangement : deux signaux de fusion (patron normal), b) réarrangement positif : un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités3' et 5' (patron typique de translocation) :( Source : Schéma tiré et adapté du site Web d'Agilent Technologies, <a href="https://www.agilent.com/">https://www.agilent.com/</a> ) .....	94
<b>Figure 27</b> : Exemple de réarrangement du gène ALK par FISH. a) aucun réarrangement : deux signaux de fusion (patron normal), b) réarrangement positif : un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités3' et 5' (patron typique de translocation) .....	95
<b>Figure 28</b> : Schéma de la translocation des gènes EML4-ALK .....	95
<b>Figure 29</b> : Algorithme de sélection des patients pour les tests Pharmacogénomiques et les traitements dans le cas du CBNPC .....	109

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Résumé des contextes cliniques de la chirurgie oncologique.....	8
<b>Tableau II :</b> Thérapies ciblées sur le marché en 2013, dans le domaine du cancer. Avec l'aimable autorisation de l'Institut National du Cancer.....	15
<b>Tableau III :</b> Résumée de quelques thérapies ciblées en oncologie et leurs biomarqueurs .....	20
<b>Tableau IV :</b> Extrait du Tableau des biomarqueurs pharmacogénomiques dans l'étiquetage des médicaments publié par la ( FDA )en décembre 2019.....	21
<b>Tableau V :</b> Les signes fonctionnels les plus fréquents qui permettent d'évoquer le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire selon les recommandations du comité de surveillance des lignes directrices de l'American College of Chest Physicians.....	48
<b>Tableau VI :</b> Fréquence d'apparition des symptômes en cas de cancer broncho-pulmonaire selon le sexe au Maroc oriental .....	49
<b>Tableau VII :</b> Répartition du délai de diagnostique en fonctions des signes évocateurs du cancer Broncho-pulmonaire .....	50
<b>Tableau VIII :</b> Résumé des cibles thérapeutiques dans le CBNPC.....	55
<b>Tableau IX :</b> Quelques spécialités d'immunothérapie disponibles au Maroc selon le site médicament.ma.....	67
<b>Tableau X :</b> Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement .....	69
<b>Tableau XI :</b> Trousses et d'anticorps homologués pour la détection de la protéine PD-L1 par IHC et approbation des immunothérapies associées pour le traitement du CBNPC.....	77
<b>Tableau XII :</b> Validation clinique du seuil de positivité minimal de 50 % de cellules tumorales exprimant PD-L1 dans l'étude KEYNOTE-001.....	81
<b>Tableau XIII :</b> Prévalence de l'expression de PD-L1 et taux de réponse tumorale objective en fonction du niveau d'expression de PD-L1 .....	81
<b>Tableau XIV :</b> Survie des patients atteints d'un CPNPC traités au pembrolizumab, en seconde ligne de traitement, en fonction du niveau d'expression de PD-L1 .....	82
<b>Tableau XV :</b> Efficacité des anti-PD-1 en fonction du statut de mutation EGFR.....	98

<b>Tableau XVI :</b> Résultats des principales études corrélant charge mutationnelle, charge en néo-antigènes et efficacité des inhibiteurs des checkpoints de l'immunité.....	100
<b>Tableau XVII :</b> Pourcentage des patients ayant un taux d'expression de PD-L1 $\leq$ ou $\geq$ 50% en fonction des mutations.....	101
<b>Tableau XVIII :</b> Résumé des résultats d'une méta-analyse.....	102
<b>Tableau XIX :</b> Résumé des résultats d'une méta-analyse.....	102
<b>Tableau XX :</b> Résumé des résultats de méta-analyse .....	103
<b>Tableau XXI :</b> Taux de mutations EGFR/ALK en fonction du taux de PD-L1 .....	104
<b>Tableau XXII :</b> Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement aux chimiothérapies à base de sels de platine pour le traitement de première intention du CBNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50% .....	111
<b>Tableau XXIII :</b> Estimation du prix de la chimiothérapie pour le traitement du CBNPC de stade avancé, selon les données de médicament.ma .....	112

# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie 1 : Généralités</b> .....	3
I. Le cancer.....	4
1. Définition.....	4
2. Les traitements .....	5
2.1. La chimiothérapie .....	5
2.2. La radiothérapie .....	6
2.3. La chirurgie .....	7
3. Les effets secondaires des traitements du cancer.....	9
3.1. Les effets secondaires de la chimiothérapie .....	9
3.2. Les effets secondaires de la radiothérapie.....	9
3.3. Les effets secondaires de la chirurgie .....	10
II. La médecine personnalisée en oncologie et les Biomarqueurs.....	11
1. Définition de la médecine personnalisée.....	11
2. Historique et intérêts de la médecine personnalisée en oncologie.....	12
3. Définition et intérêts des biomarqueurs.....	17
3.1. Définition.....	17
3.2. L'intérêt des biomarqueurs.....	18
III. Rapport Pharmacogénétique/Pharmacogénomique et Médecine personnalisée.....	23
1. Définitions et principes .....	23
1.1. Pharmacogénétique et pharmacogénomique .....	23
1.2. Polymorphisme génétique .....	24
1.3. Les moyens d'étude et intérêt des polymorphismes .....	25
1.3.1. Les moyens d'étude.....	25
1.3.2. Intérêts des polymorphismes.....	27
2. Historique et applications de la pharmacogénomique.....	27
2.1. Historique de la pharmacogénomique.....	27
2.2. Les applications de la Pharmacogénomique.....	29

<b>Partie 2 : Cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC), description et traitement</b> .....	32
I. Le Cancer Broncho-pulmonaire: cas du CBNPC.....	33
1. Définition du cancer Broncho-pulmonaire.....	33
2. Epidémiologie et facteurs de risques du cancer Broncho-pulmonaire.....	33
2.1. Epidémiologie du cancer Broncho-pulmonaire.....	33
2.2. Facteurs de risques du cancer Broncho-pulmonaire.....	39
2.2.1. Facteurs de risques non professionnels.....	39
2.2.1.1. Le tabagisme.....	39
2.2.1.2. Les facteurs de risques génétiques.....	41
2.2.2. Les facteurs de risques professionnels.....	41
2.2.2.1. Hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	42
2.2.2.2. Amiante.....	42
2.2.2.3. Métaux et expositions professionnelles mixtes.....	42
2.2.2.4. Silice.....	43
2.2.3. Pollution de l'air.....	43
3. Classification et stadification des Cancers Broncho-pulmonaire: Cas du Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules (CBNPC).....	44
4. Principaux symptômes du cancer broncho-pulmonaire.....	47
5. Diagnostic du cancer broncho-pulmonaire.....	49
5.1. Délai de diagnostic.....	49
5.2. Les moyens de diagnostic du cancer Broncho-pulmonaire.....	50
II. Traitements du cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules.....	52
1. Les différents types de traitements du Cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules...52	
1.1. Les traitements conventionnels du cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules et leurs limites.....	52
1.1.1. Traitement du CBNPC de stade précoce (stade I et stade II).....	52
1.1.2. Traitement du CBNPC de stade III.....	52
1.1.3. Traitement du CBNPC de stade IV.....	54
1.2. Les thérapies ciblées.....	54

1.2.1. Les Inhibiteurs des tyrosines-kinases .....	55
1.3. Les inhibiteurs de l'angiogénèse.....	58
1.4. L'Immuno-oncologie dans le traitement du Cancer Broncho-pulmonaire.....	59
1.4.1. Définition de l'immunothérapie du cancer .....	60
1.4.2. Historique de l'immunothérapie du cancer.....	61
1.4.3. Les Biomarqueurs de l'immunothérapie en oncologie.....	63
1.4.4. Les différentes immunothérapies disponibles dans le traitement du cancer du poumon.....	67
III. Immunothérapie : cas du Pembrolizumab .....	68
1. Historique du Pembrolizumab .....	68
2. Monographie du pembrolizumab.....	69
2.1. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement .....	69
2.2. Le mode d'action, pharmacodynamie et pharmacocinétique du pembrolizumab ..	69
2.2.1. Mode d'action.....	69
2.2.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie du pembrolizumab .....	70
2.2.3. Indications du pembrolizumab dans le traitement du CBNPC.....	71
2.2.4. Effets Indésirables liés au traitement du CBNPC par le pembrolizumab .....	74
2.2.5. Précautions d'emploi du pembrolizumab dans le traitement d'un CBNPC.....	74
2.2.6. Contre-Indications d'utilisation du Pembrolizumab.....	74
3. PD-L1 comme marqueur prédictif de réponse au pembrolizumab dans le CPNPC .....	75
3.1. Recherche de l'expression du PD-L1 .....	75
3.1.1. Principe et protocole de l'IHC .....	75
3.2. Résultats des études sur l'Intérêt de la recherche de l'expression du PD-L1 dans le traitement du CBNPC par le pembrolizumab .....	80
4. Limites du traitement par le pembrolizumab.....	83
<b>Partie 3 : Pharmaco génomique et Optimisation de l'immuno-oncologie ...</b>	<b>84</b>
I. Méthodes d'analyse des mutations des gènes EGFR/ALK impliquées dans la pharmacogénomique du Pembrolizumab.....	85
1. Recherche des mutations EGFR .....	85

1.1. Principe du SNaPshot.....	85
1.2. Protocole du SNaPshot .....	87
2. Détection des réarrangements ALK par hybridation in situ fluorescente (FISH).....	91
2.1. Principe du FISH .....	91
2.2. Protocole.....	91
II. Analyses des résultats d'études.....	96
1. Relation entre les mutations EGFR/ALK et la réponse aux anti PD-1 .....	96
2. Définitions .....	96
3. Résultats .....	97
4. Relation entre la mutation des gènes EGFR/ALK et l'expression du ligand PDL1.....	100
<b>Partie 4: Discussion des implications de la médecine personnalisée en immuno-oncologie.....</b>	<b>105</b>
I. Généralités.....	106
1. Implications éthiques .....	106
2. Implications économiques .....	107
II. Cas du Pembrolizumab .....	108
1. Intérêts de la sélection des patients potentiels répondeurs au Pembrolizumab.....	108
2. Coût de reviens /patient d'un traitement complet par le pembrolizumab .....	110
<b>Conclusion .....</b>	<b>114</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>116</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>120</b>



# ***Introduction***

Le cancer d'une manière générale est l'une des maladies dont la prise en charge est d'autant plus pesante physiquement, psychologiquement que financièrement. Le cancer Broncho-pulmonaire en particulier est l'un des cancers les plus fréquents de nos jours surtout dans les pays en voie de développement en raison de son étiologie principale qui est le tabagisme.

Dans le monde c'est le cancer le plus fréquent, et la première cause de mortalité par cancer, avec 14 millions de nouveaux cas chaque année répartis en 80% de carcinome non à petites cellules (CNPC) et 20% de carcinome à petites cellules (CPC)(1).

En France, jusqu'à 28 211 nouveaux cas de cancers Broncho-pulmonaires ont été enregistrés chez l'homme en 2012, et 11 284 chez la femme avec respectivement 21 326 et 8 623 décès, soit vingt pour cent de l'ensemble des décès par cancer (2).

En ce qui concerne le Maroc, une étude récente a classé le cancer Broncho-pulmonaire comme étant le plus fréquent chez l'homme au Maroc Oriental (3).

Le diagnostic qui est pour la plupart tardif rend encore plus complexe la prise en charge de cette pathologie. Ainsi en ce qui concerne la prise en charge du stade avancé métastatique ou non du cancer Broncho-pulmonaire, plusieurs thérapies d'usage allant de la chimiothérapie aux traitements ciblés ont vu et continuent de voir le jour. Ce qui déboucha sur la découverte et la mise sur le marché des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires qui sont les anticorps monoclonaux, parmi lesquels on a le pembrolizumab qui est au centre de notre étude.

Malgré l'existence des biomarqueurs prédictifs (recherche de PD-L1), plusieurs patients ne répondent pas au traitement, soulignant la nécessité, ces dernières années d'une personnalisation du traitement tenant compte des marqueurs moléculaires (recherche de mutation de EGFR/ALK): c'est la pharmacogénomique. Sur ce, en raison de l'introduction récente du pembrolizumab sur le marché pharmaceutique et particulièrement celui du Maroc où la médecine personnalisée est encore à ses débuts, nous avons pour objectifs dans notre étude primo de rappeler les atouts thérapeutiques du pembrolizumab dans le domaine de la cancérologie en général et celui du traitement du cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules(CBNPC) en particulier, et secundo d'analyser les biomarqueurs prédictifs de son efficacité ainsi que les enjeux liés à la mise en place des techniques pharmacogénomiques pour la recherche de ces biomarqueurs ; et tout cela après avoir fait quelques rappels sur le cancer Broncho-pulmonaire en général et le cancer Broncho-pulmonaire non à petite cellules en particulier.



# ***Partie 1 : Généralités***



# I. Le cancer

## 1. Définition

Définir le cancer revient à définir la cellule cancéreuse, qui par définition est une cellule qui résulte de l'accumulation d'anomalies génétiques et épigénétiques aboutissant à une rupture d'équilibre entre l'expression de gènes "prolifératifs" [favorisant le déroulement de la division ou la différenciation cellulaire (proto-oncogènes)] et de gènes "antiprolifératifs" (gènes suppresseurs de tumeurs), freinant le cycle cellulaire ou induisant la mort cellulaire programmée (apoptose) (4). Cette cellule est donc le résultat d'accumulation sur une longue période de plusieurs mutations appelées selon l'étendue de la lésion causée :

**Les macro-lésions de l'Acide désoxyribonucléique (ADN)**, qui sont les délétions (amputations de matériel génétique d'amplitude variable), les duplications, les amplifications (multiplication de séquences), les fusions de gènes, les inversions (changement d'orientation tête-bêche d'un segment variable d'ADN) et les insertions de séquences d'ADN ;

**Les microlésions** de l'ADN, qui sont la délétion, l'insertion ou la substitution d'un nucléotide par un autre.

Ainsi, suite à plusieurs mutations de son matériel génétique, la cellule acquiert plusieurs caractéristiques dites de cellules tumorales :

➤ **L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance**

Les mutations génétiques sur les proto-oncogènes impliqués dans les voies de prolifération permettent aux cellules tumorales de rester dans un état de prolifération active.

➤ **L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs**

La délétion des allèles sous l'inactivation de gènes par mutation ponctuelle permet aux cellules tumorales de bloquer le contrôle de la prolifération.

➤ **L'acquisition d'une résistance à l'apoptose**

Cette propriété découle de la délétion ou de l'inactivation de gènes inducteurs de l'apoptose (Tumor Protein p53: TP53) ou de l'expression de gènes inhibiteurs de l'apoptose tel que BCL2 (B-Cell lymphoma protein 2) et permet aux cellules tumorales d'échapper à la mort cellulaire programmée.

- **Le potentiel réplicatif illimité** par le maintien des télomères.
- **La stimulation de l'angiogenèse**

La stimulation de l'angiogenèse conduit à la formation d'un réseau de néo-vaisseaux permettant l'apport en nutriments et oxygène aux cellules tumorales.

- **L'acquisition d'un phénotype invasif et métastasant.**

Elle est la conséquence de modifications des propriétés d'adhésion des cellules entre elles par inactivation des protéines d'adhésion ou par expression d'enzymes protéasiques qui dégradent la matrice extracellulaire. Les cellules tumorales ont ainsi la capacité d'envahir l'organisme (4).

## **2. Les traitements**

D'après la définition citée plus haut, la cellule cancéreuse est marquée essentiellement par six caractéristiques. Traiter le cancer reviendrait donc à agir à l'encontre de l'une ou plusieurs de ces caractéristiques. Passons un peu en revue les traitements conventionnels du cancer.

### **2.1. La chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement du cancer qui consiste à administrer des molécules chimiques (sous forme de médicaments) tueuses de cellules cancéreuses ou limitant leur croissance, au patient atteint de cette maladie. Les cellules cancéreuses étant des cellules qui se divisent rapidement.

Les médicaments utilisés en chimiothérapie détériorent le matériel génétique des cellules cancéreuses, ce qui entrave la division cellulaire et donc la croissance de la tumeur (5). Ils sont généralement administrés par perfusion lente dans une veine, mais parfois aussi par voie orale ou par perfusion directe dans les membres ou dans le foie, selon la localisation du cancer.

Notons toutefois que tous les cancers ne sont pas traités par chimiothérapie ; lorsque donc d'autres traitements sont mieux adaptés à un cancer donné, ils seront favorisés. Par conséquent, le traitement par chimiothérapie n'est pas adapté au type de cancer non réceptif à la chimiothérapie.

On distingue différents types de chimiothérapies selon le protocole thérapeutique choisi, à savoir :

✓ **La chimiothérapie néo-adjuvante**

Elle est utilisée avant le traitement principal (opération ou radiothérapie) pour réduire la taille d'une tumeur afin qu'elle soit plus facile à traiter.

✓ **La chimiothérapie adjuvante**

Elle est consécutive à une opération ou à la radiothérapie dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses restantes.

✓ **La chimio-radiothérapie**

Dans ce cas, la chimiothérapie et la radiothérapie sont utilisées de manière simultanée dans le but de produire un effet synergique (renforçant) (5).

## **2.2. La radiothérapie**

La radiothérapie, ou l'irradiation, est un traitement anticancéreux qui consiste à utiliser des rayons à haute énergie pour détruire ou endommager les cellules cancéreuses. La plupart des cancers peuvent être traités par ce traitement. Il n'est toutefois pas envisagé quand d'autres traitements sont plus indiqués ou quand le type de cancer n'est pas réceptif à l'irradiation. Dans ce traitement, les rayons d'irradiation détruisent les cellules cancéreuses en endommageant leur matériel génétique. Ainsi, les cellules ne peuvent plus se multiplier et la tumeur se réduit.

La radiothérapie peut être utilisée pour traiter le cancer initial (primaire) ou pour traiter les zones où le cancer s'est propagé (métastases), par exemple dans les os. Elle peut aussi alléger les symptômes du cancer tels que les douleurs ou les hémorragies. L'irradiation peut aussi réduire les tumeurs quand celles-ci touchent d'autres organes comme le cerveau ou la moelle épinière, ce qui peut provoquer la perte de fonctions normales et entraîne par exemple la paralysie.

La radiothérapie offre des possibilités de guérison pour toutes les personnes atteintes de cancer à tous les stades de la maladie lorsqu'elle est associée à n'importe quel autre type de traitement. Elle peut donc être utilisée seul ou combinée à une ou plusieurs autres thérapies. Elle est notamment très importante pour les patients dont la maladie a atteint un stade avancé.

On distingue trois types de radiothérapies :

✓ **La radiothérapie néo-adjuvante**

Elle est utilisée avant l'opération pour réduire la taille d'une tumeur afin qu'elle soit plus facile à retirer par intervention chirurgicale.

✓ **La radiothérapie adjuvante**

Après l'ablation chirurgicale d'une tumeur, la radiothérapie peut être utilisée pour éliminer les éventuelles cellules cancéreuses subsistant localement.

✓ **La chimio-radiothérapie**

la radiothérapie peut être pratiquée en même temps que la chimiothérapie pour renforcer l'effet (6).

### **2.3. La chirurgie**

La chirurgie oncologique est l'ablation d'une tumeur par un chirurgien lors d'une opération. Plusieurs types de chirurgies sont utilisés contre le cancer :

- On parle de chirurgie laser quand le chirurgien opère au laser et non pas au scalpel ;
- On parle de cryochirurgie quand il utilise le froid extrême pour détruire des tissus anormaux ;
- On parle de chirurgie endoscopique quand des « scopes » (petits tubes d'observation) sont utilisés pour atteindre la tumeur par des petites incisions ou cavités naturelles dans le corps comme l'œsophage ;
- On parle de chirurgie robotique quand on opère à l'aide d'un ordinateur qui commande de petits instruments à distance. Cette technique aide le chirurgien à manœuvrer avec précision. La chirurgie robotique permet également d'atteindre des endroits difficiles d'accès par des incisions plus petites, en comparaison avec la chirurgie traditionnelle ouverte et endoscopique (7).

La chirurgie du cancer peut être proposée dans plusieurs autres contextes cliniques résumés dans le tableau 1.

**Tableau I : Résumé des contextes cliniques de la chirurgie oncologique (8)**

<b>Chirurgie</b>	<b>Définition</b>
<b>Diagnostique</b>	Prélèvement de tout ou partie de la tumeur permettant de poser ou confirmer le diagnostic de cancer par un examen anatomopathologique et d'en évaluer le potentiel évolutif.
<b>Prophylactique</b>	Intervention sur des lésions bénignes dont le potentiel d'évolution vers des lésions malignes est certain.
<b>A visée curative</b>	Exérèse de l'organe ou d'une partie de l'organe qui contient la tumeur et vérification de l'absence d'extension tumorale en bordure de la tumeur (marges de sécurité) Une exérèse ganglionnaire y est souvent associée : ablation des ganglions lymphatiques qui drainent le territoire de la tumeur et dont l'examen histologique permet de déterminer l'extension régionale éventuelle de la tumeur.
<b>Des métastases</b>	Exérèse de métastases (hépatiques, pulmonaires,) pouvant permettre une plus grande efficacité de la chimiothérapie dans un second temps, ou encore la diminution de symptômes compressifs, ou autres Ses indications restent limitées à certains cas de cancers.
<b>De réduction tumorale</b>	Réduction du volume tumoral en vue de favoriser l'action secondaire de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, en l'absence de possibilité d'ablation totale de la tumeur Ses indications restent limitées à certains cas de cancers.
<b>Réparatrice et reconstructrice</b>	Intervention visant à restituer le fonctionnement d'un organe ou une fonction physiologique, rétablir l'aspect physique, ou atténuer les effets secondaires d'autres traitements.
<b>Palliative</b>	Intervention visant par exemple à préserver une fonction vitale affectée par le cancer, consolider un os fragilisé pour éviter une fracture, soulager des douleurs (notamment osseuses) ou agir sur une compression liée à l'extension d'une tumeur.

### **3. Les effets secondaires des traitements du cancer**

#### **3.1. Les effets secondaires de la chimiothérapie**

Bien qu'elle permette la mort ou la limitation de la croissance des cellules cancéreuses, la chimiothérapie affecte également les cellules saines présentes dans le sang, la bouche, l'intestin, le nez, les ongles, le vagin et les racines capillaires entraînant ainsi des effets secondaires tels que la fatigue, la perte de cheveux, l'anémie (saignements et ecchymoses dus à l'endommagement des cellules hématopoïétiques), les infections, la constipation et/ou la diarrhée, les nausées et les vomissements, la perte d'appétit, les problèmes au niveau de la bouche, de la langue et de la gorge (lésions, douleur à la déglutition), les problèmes nerveux et musculaires (insensibilité, picotements, douleurs), les altérations de la peau et des ongles (peau sèche, altération de couleur), les problèmes de foie et de vessie, les variations de poids, la confusion et les troubles de la mémoire, les humeurs changeantes, les changements d'ordre sexuel, l'infertilité, les altérations de l'acuité visuelle, les altérations de l'ouïe etc... (5).

#### **3.2. Les effets secondaires de la radiothérapie**

Nous avons vu plus haut que la radiothérapie est un traitement qui peut être utilisé efficacement contre tous les cancers. Néanmoins, ce traitement peut malheureusement affecter les cellules saines, qui se trouvent autour de la zone irradiée, causant ainsi, selon la zone, des effets indésirables dont les plus fréquents sont :

- Pour la radiothérapie de la bouche et du cou (langue, cordes vocales, amygdales, glandes salivaires, cavité nasale, pharynx) : la perte d'appétit, les altérations de goûts, la bouche sèche ou la salive épaisse, la déglutition douloureuse, la contraction de la partie supérieure de l'œsophage pouvant entraîner des problèmes de respiration et de déglutition ;

- Pour la radiothérapie de la poitrine (poumons, œsophage, poitrine) : l'œsophagite, les problèmes de déglutition, le reflux (remontée du contenu gastrique dans l'œsophage) ;

- Pour la radiothérapie du ventre (côlon ou intestin grêle, prostate, col de l'utérus, utérus, rectum) : la diarrhée, la nausée, les vomissements, les inflammations intestinales, les flatulences, la fréquence urinaire modifiée, la fatigue, la moindre tolérance aux produits laitiers, la moindre absorption de nutriments à travers la paroi intestinale.

Cependant, il existe de nouvelles techniques qui visent à améliorer la précision du faisceau, de manière à endommager moins de cellules saines (6).

### **3.3. Les effets secondaires de la chirurgie**

Un traitement chirurgical peut entraîner des complications causées par l'opération, par les médicaments utilisés ou par l'état de santé général du patient. Le temps nécessaire pour se rétablir diffère du type de chirurgie utilisé et du patient opéré. Il est normal de se sentir fatigué ou faible pendant un moment. De manière générale, une opération plus complexe augmente les risques d'effets secondaires par rapport aux petites opérations et biopsies, qui comportent normalement moins de risques. La douleur à l'endroit de l'incision est le problème le plus fréquent. Les infections à cet endroit et les réactions aux médicaments utilisés pour endormir la zone (anesthésie locale) sont également possibles. Les effets secondaires fréquents en chirurgie oncologique sont les douleurs, les saignements, les caillots de sang en cas d'immobilisation de longue durée, les dommages sur des tissus voisins, les réactions aux médicaments, les dommages à d'autres organes, la fatigue, la perte d'appétit, les infections (à l'endroit de l'incision, infection pulmonaire, etc.), le gonflement autour de l'endroit de l'opération, le suintement de liquide à l'endroit de l'opération, les coups bleus (ecchymoses) autour de l'endroit de l'opération et le rétablissement lent des autres fonctions corporelles.

Outre ces effets indésirables dont la prise en charge est d'autant plus lourde sur le plan financier que psychologique, tant chez le patient que chez les acteurs de santé, notons également : l'inefficacité des traitements cités ci-dessus chez certains patients, les récurrences de tumeurs, ou encore des résistances aux traitements incessamment croissantes. Cela conduit la communauté scientifique en générale et médicale en particulier à la recherche de traitements plus adaptés aux patients aussi bien sur le plan d'efficacité que sécurité : d'où la naissance de la médecine personnalisée.

## II. La médecine personnalisée en oncologie et les Biomarqueurs

### 1. Définition de la médecine personnalisée

Dans un monde idéal, la médecine personnalisée impliquerait l'utilisation de certaines caractéristiques tumorales clés qui nous renseignent sur la démarche thérapeutique optimale adapté à chaque patient pour traiter avec succès son cancer et prévenir la rechute. En réalité, les choses ne sont pas si simples. Le cancer est extrêmement complexe et hétérogène et les lacunes actuelles dans nos connaissances empêchent cette vision de devenir une réalité dans un avenir très proche. Les progrès révolutionnaires de la technologie et des approches au cours des dernières années ont permis d'énormes progrès dans cette direction, mais il reste encore un long chemin à parcourir si cette vision doit être pleinement réalisée (9).

La médecine personnalisée est définie comme un concept de traitement innovant reposant sur l'utilisation d'informations génétiques ou moléculaires permettant de sélectionner la meilleure stratégie pour améliorer les résultats thérapeutiques, notamment en termes d'efficacité et de sécurité, pour un groupe de patients ciblés ayant des caractéristiques biologiques similaires(10). En oncologie, la médecine personnalisée consiste à cartographier l'ensemble du spectre des mutations génétiques, à caractériser les profils omiques (protéomiques, métabolomique, etc.) du cancer et de dresser leurs cartes d'interactions moléculaires (11) afin d'en déduire le meilleur équilibre bénéfice/risque en fonction des profils génétiques ou génomiques des patients.

La médecine personnalisée est également définie par l'Institut national de la santé (en anglais national institute of health :NIH) américain comme « une pratique émergente de la médecine qui utilise le profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies.» Pour la Food and Drug Administration (FDA) américaine, il s'agit d'obtenir « les meilleurs résultats médicaux en choisissant les traitements qui correspondent au profil génomique du patient ou à certaines caractéristiques de ses protéines, circulantes ou localisées à la surface cellulaire. » Le but est donc de classer les patients en sous-populations les plus homogènes possibles des points de vue de leur susceptibilité au développement d'une maladie, du comportement évolutif et/ou de la réponse thérapeutique (efficacité, tolérance). Cette segmentation, basée sur des critères moléculaires, doit permettre d'optimiser l'intérêt d'une intervention préventive, diagnostique ou thérapeutique spécifique dans un sous-groupe donné, le plus apte à en bénéficier (8): d'où le terme médecine P4: Prédictive, Préventive, Personnalisée et Participative (12).

- ✓ **Prédictive** : de l'étiologie et de la progression de la maladie ;
- ✓ **Préventive** : de la survenue de la maladie et des effets indésirables liées au traitement ;
- ✓ **Personnalisée** : chaque personne doit être traitée comme un individu génétiquement unique et dont le réseau mutationnel pourrait avoir un impact significatif sur l'efficacité du médicament ;
- ✓ **Participative** : Les patients biologiquement similaires et subissant un même impact environnemental sont organisés en communauté consciente qui participe à l'amélioration de leur bien être par des actions concrètes.

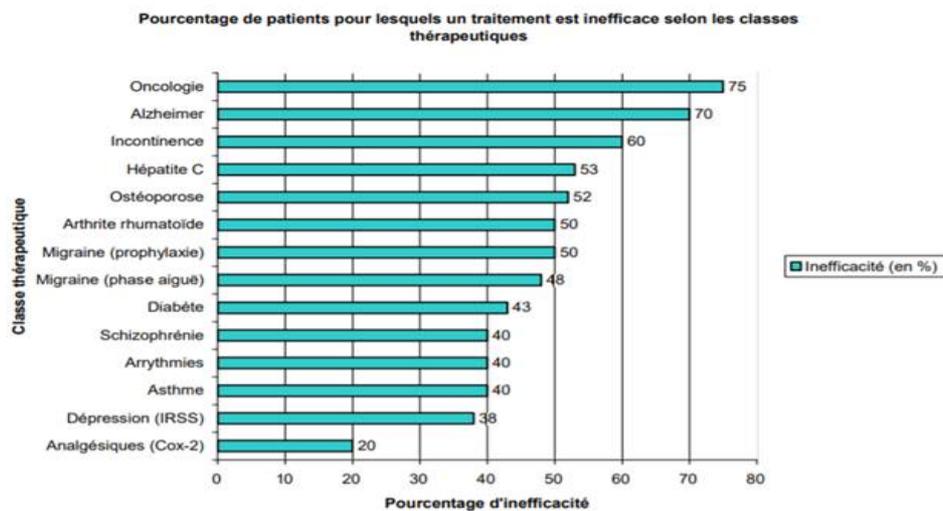
## 2. Historique et intérêts de la médecine personnalisée en oncologie

L'idée de médecine personnalisée bute sur une série de questions insistantes. Si l'on considère que le médecin prend depuis toujours en compte la singularité de son patient dans le cadre de la consultation, définir une médecine comme personnalisée, n'est-ce pas énoncer un pléonasme ?

Depuis ses origines hippocratiques, la pratique médicale s'est ancrée sur la prise en compte du caractère unique du patient. Au cours de la consultation, la relation qui s'établit entre le médecin et le malade est donc bien personnalisée et consiste en une attention portée à la subjectivité des patients. Or, dans sa nouvelle acception, la dénomination de médecine personnalisée se réfère à une pratique visant à proposer le traitement le plus adapté au malade en se fondant sur les caractéristiques moléculaires de sa pathologie. La conception de la personne est ainsi celle d'un ensemble de profils moléculaires établis avec les techniques de cartographie à grande échelle et à très haut débit (techniques dites omiques) dont le séquençage génomique est l'un des avatars. La médecine personnalisée consiste donc moins en un recadrage d'une pratique médicale qui conduirait à une relation de plus grande proximité avec le praticien, lui-même considérant la personne de son malade dans son unité et sa singularité, que dans une médecine technoscientifique associant acquisition et stockage d'une grande quantité d'informations moléculaires, analyses statistiques et traitements bio-informatiques de ces mégadonnées. La pharmacogénomique qui étudie les bases génétiques de la réponse thérapeutique aux médicaments, est à l'origine de l'acception actuelle du concept de médecine personnalisée entendue comme médecine moléculaire. Celle-ci est en

effet mentionnée pour la première fois dans la littérature à la fin des années 1990, dans le contexte du programme génome humain dont les industriels de la pharmacie attendaient des retombées en matière de nouvelles stratégies thérapeutiques (11).

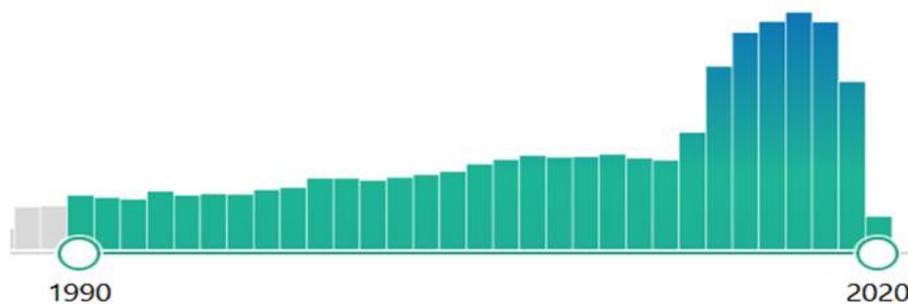
L'expression médecine personnalisée couramment utilisée aujourd'hui, mais encore inconnue en 2000, serait issue d'une séance de travail réunissant dix-huit médecins sur le sol américain en 2004 (13). Mais avant cette séance de travail, le 16 avril 1999, un article de **Robert Langreth et Michael Waldholz** intitulé "New Era of Personalized Medicine- Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile" est paru dans The Wall Street Journal. Cet article décrivait la formation du Consortium sur le polymorphisme des mononucléotides ( de l'anglais *singles nucleotids polymorphism :SNP*), une initiative lancée en 1999 par dix grandes sociétés pharmaceutiques, le Wellcome Trust et cinq centres de recherche universitaires dans le but de dresser une carte complète des SNP du génome humain. L'article fait également l'éloge de l'espoir de développer des médicaments spécifiquement conçus pour cibler le profil génétique de chaque patient (14). Depuis lors on assiste à un intérêt incessamment croissant de la communauté scientifique pour la médecine personnalisée ; intérêt qui s'explique par la croissance du taux d'inefficacité des traitements conventionnels de plusieurs maladies (chez certains patients comme résumé sur le graphique suivant :



**Figure 1 :** Taux de non réponses aux traitements selon différentes classes thérapeutiques (15)

En effet, en 2000, sur 1232 entités chimiques approuvées comme médicaments aux Etats-Unis, 16% sont associées avec des effets secondaires suffisamment sévères pour qu'une mention soit ajoutée sur l'emballage du produit (15). Ces effets indésirables provoquent un coût pour les hôpitaux pouvant aller de 1,58 à 4 milliards de dollars par an et sont classés entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cause de décès aux Etats-Unis (16).

L'intérêt croissant accordé à la recherche en médecine personnalisée est illustré par le graphique suivant obtenu suite à une recherche sur PubMed avec mention « Personalized médecine. »



**Figure 2 :** Fréquence de publication d'articles par année entre 1990 et 2020 qui incluent le terme « médecine personnalisée » basée sur une recherche PubMed en juin 2020 (17).

Ces nombreuses recherches ont pour résultats probants en France des thérapies ciblées continuellement mises sur le marché depuis 2001 (comme résumé dans le tableau II) qui ont révolutionnées l'approche thérapeutique de plusieurs cancers et améliorés la durée de vie des patients.

**Tableau II : Thérapies ciblées sur le marché en 2013, dans le domaine du cancer. Avec l'aimable autorisation de l'Institut National du Cancer (18)**

Inhibiteurs de la tyrosine kinase et apparentés				Anticorps monoclonaux			
DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	Liste en sus
imatinib	GLIVEC®	2001	Non	rituximab	MABTHERA®	1998	Oui
erlotinib	TARCEVA®	2005	Non	trastuzumab	HERCEPTIN®	2000	Oui
sorafenib	NEXAVAR®	2006	Non	alemtuzumab	MABCAMPATH®	2001	Radié
sunitinib	SUTENT®	2006	Non	cetuximab	ERBITUX®	2004	Oui
dasatinib	SPRYCEL®	2006	Non	ibritumomab tiutexan	ZEVALIN®	2004	Oui
nilotinib	TASIGNA®	2007	Non	bevacizumab	AVASTIN®	2005	Oui
temsirolimus	TORISEL®	2007	Oui	panitumumab	VECTIBIX®	2007	Oui
lapatinib	TYVERB®	2008	Non	catumaxomab	REMOVAB®	2009	Non
gefitinib	IRISSA®	2009	Non	ofatumumab	ARZERRA®	2010	Oui
everolimus	AFINITOR®	2009	Non	ipilimumab	YERVOY®	2011	Oui
pazopanib	VOTRIENT®	2010	Non	brentuximab vedotin	ADCETRIS®	2012	Non
vandetanib	CAPRELSA®	2012	Non	pertuzumab	PERJETA®	2013	Non
vemurafenib	ZELBORAF®	2012	Non	ado- trastuzumab	KADCYLA®	2013	Non
axitinib	INLYTA®	2012	Non				
crizotinib	XALKORI®	2012	Non				
bosutinib	BOSULIF®	2013	Non				
ponatinib	ICLUSIG®	2013	Non				
afatinib	GIOTRIF®	2013	Non				
Regorafenib	STIVARGA®	2013	Non				
dabrafenib	TAFINLAR®	2013	Non	aflibercept	ZALTRAP®	2013	Non

Le Maroc n'est pas resté en marge de ces révolutions thérapeutiques. On note depuis un certain nombre d'années la mise à disposition, par les industries pharmaceutiques installées au Maroc, des traitements innovants de biotechnologie surtout en oncologie. Dans un interview réalisé par l'équipe du magazine Docti-news en Mars 2017, le **Dr BART VANHAUWERE**, Directeur Général des laboratoires Roche-Maroc, qui est l'un des laboratoires pionniers dans la promotion des recherches biotechnologiques au Royaume, a souligné la disponibilité au Maroc de plusieurs spécialités de médicaments de biotechnologies entre autre : le Mabthera® (Rituximab) disponible depuis plus de 15 ans, l'Herceptin® (Trastuzumab) et l'Avastin® (Bevacizumab) disponibles depuis plus de 10 ans, le Perjeta® ( Pertuzumab) disponible depuis 2015, Herceptin® SC (Trastuzumab) et Kadcyla® (Trastuzumab emtansine) disponibles depuis 2016 (19).

Lors d'une conférence de presse organisée le 23 novembre 2017, le laboratoire Pfizer Maroc a pour sa part annoncé la mise sur le marché marocain de trois nouvelles spécialités oncologiques. Il s'agit de Ibrance® (palbociclib) indiqué dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ER+/HER2-1, du Xalkori® (crizotinib) indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK<sup>+</sup> et de l'Inlyta® (axitinib) spécialité pharmaceutique préconisée dans le traitement du cancer du rein métastatique, en deuxième ligne. Ces thérapies qui ont fait l'objet d'essais cliniques ont, d'après un communiqué de Pfizer Maroc, démontré leur efficacité quant à l'amélioration de la qualité de vie des patients en leur permettant de prolonger leur durée de survie et d'être en mesure de vivre leur cancer tout en menant une vie normale. Ainsi, la survie sans progression passe désormais à **24.8** mois pour le cancer du sein métastatique, à **10.9** mois pour le cancer du poumon grâce au crizotinib. Quant à l'axitinib, il permet une amélioration significative du cancer du rein, en deuxième ligne, par rapport aux thérapies existantes. La Maroc sera, de ce fait, un des premiers pays de la sous- région à mettre à la disposition des malades ces traitements de pointe (20).

Les thérapies ciblées du cancer ont ainsi apporté des bénéfices thérapeutiques évidents, parfois majeurs par rapport aux chimiothérapies classiques cytotoxiques. L'arrivée sur le marché de nouveaux principes actifs correspond à des progrès réguliers pour les patients en termes de guérison, mais surtout de survie. Il en est de même de l'application

clinique des tests pharmacogénomiques ou de suivi thérapeutique pharmacologique, issus de recherches académiques. La médecine personnalisée participe également à la progression des compétences médicales, à travers les actions de formation qu'elle nécessite. Elle s'accompagne d'une progression constante des connaissances, fondamentales ou translationnelles (par exemple par l'étude des facteurs d'échappement aux thérapies ciblées qui peut permettre de découvrir de nouvelles cibles). Elle représente donc un début de réponse à la complexité. Les enjeux scientifiques ouverts concernent les nouvelles approches de recherche de biomarqueurs telles que l'épigénétique et toutes les -omiques, mais aussi les nouveaux outils technologiques (séquençage de nouvelle génération, nouvelles techniques d'imagerie, de spectrométrie de masse, etc.) et en particulier du traitement et du stockage des énormes masses de données qu'ils génèrent, ce qui nécessitera des investissements financiers, technologiques et humains conséquents. La médecine personnalisée, notamment en oncologie, est également un enjeu d'organisation, qui est une réalité dans certains pays comme la France. En effet, il ne suffit pas de démontrer que tel ou tel médicament dont l'utilisation est basée sur la présence d'un biomarqueur, améliore l'efficacité de la prise en charge de telle ou telle pathologie, mais il faut que la mise en évidence de ce biomarqueur soit techniquement possible, pour l'ensemble des malades avec une bonne reproductibilité et un coût acceptable. De plus, la multiplication des biomarqueurs dans différentes pathologies (89000 analyses dans les pathologies cancéreuses réalisées en 2013 par exemple), va imposer la mise en œuvre de nouvelles techniques d'analyses haut débit et de modalités sophistiquées de collection et d'interprétation des données (18).

### **3. Définition et intérêts des biomarqueurs**

#### **3.1. Définition**

En 1998, le groupe de travail du NIH américain sur les définitions de biomarqueurs définissait un biomarqueur comme « une caractéristique mesurée objectivement et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux, pathologiques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique (18). » Cependant, les biomarqueurs ne sont pas un concept nouveau même s'ils n'étaient pas utilisés sous cette dénomination et de manière aussi fréquente dans le passé. Pour autant, en médecine clinique, la mesure et le suivi

de la température corporelle pour une infection ou la détermination de la glycémie pour le diabète de type II sont des exemples simples et utilisés depuis longtemps qui répondent à la définition des biomarqueurs. Ainsi, les biomarqueurs les plus accessibles et les plus connus sont sans doute les paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires, qui peuvent être détectés dans un tissu ou un fluide biologique (exemple : sang, urine, etc.)(21).

En oncologie, les biomarqueurs sont des molécules ou des protéines surexprimées ou anormalement absentes dans certains types de tumeurs. Ces marqueurs peuvent être prédictifs d'une réponse positive à une thérapie ciblée ou de l'évolution d'une tumeur et/ou de sa sévérité. Ils permettent d'établir un diagnostic précis, de choisir un traitement ciblé quand il est disponible, de suivre l'efficacité d'un traitement ou au contraire la résistance à une chimiothérapie, d'établir un pronostic sur l'évolution d'une tumeur et d'évaluer le risque d'apparition de métastases(22).

Par souci de clarté, les biomarqueurs doivent être distincts des mesures directes de la façon dont une personne se sent, fonctionne ou survit - une catégorie de mesures connue sous le nom d'évaluation des résultats cliniques (ERC). Cette différence entre les biomarqueurs et l'évaluation des résultats cliniques est importante, car l'évaluation des résultats cliniques mesure des résultats qui sont directement importants pour les patients et peuvent être utilisés pour répondre aux normes d'approbation réglementaire des traitements, alors que les biomarqueurs servent divers objectifs, dont l'un est de relier une mesure à une prédiction de l'évaluation des résultats cliniques (23).

### **3.2. L'intérêt des biomarqueurs**

Les biomarqueurs sont des outils utilisés pour sélectionner un groupe de patients présentant une plus forte probabilité de réponse favorable à un médicament et/ou pour exclure ceux à risque d'effets indésirables (18). Un certain nombre de sous-types de biomarqueurs ont été définis en fonction de leurs applications supposées. Il est important de noter qu'un même biomarqueur peut répondre à plusieurs critères pour différentes utilisations, mais il faudra développer des preuves pour chaque définition (23). Nous pouvons donc citer :

### ❖ **Les biomarqueurs de diagnostic.**

Ils permettent de détecter ou de confirmer une maladie ou un état particulier, Ces biomarqueurs peuvent être utilisés non seulement pour identifier les personnes atteintes d'une maladie, mais aussi pour redéfinir la classification de la maladie. Par exemple, la détection du cancer évolue rapidement vers une classification basée sur les molécules et l'imagerie plutôt que sur les organes. Étant donné qu'un biomarqueur de diagnostic peut être mesuré avec suffisamment de précision et de fiabilité dans un contexte d'utilisation bien défini, l'évaluation de ce biomarqueur reste complexe.

### ❖ **Les biomarqueurs prédictifs.**

Ils permettent par la constatation de leur présence ou leur modification de prédire un individu ou un groupe d'individus plus susceptibles de subir un effet favorable ou défavorable du fait de l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental.

### ❖ **Les biomarqueurs pharmacodynamiques**

Ils sont utilisés pour évaluer l'efficacité réelle et moduler la dose d'un médicament.

### ❖ **Les biomarqueurs pronostiques**

Ils sont utilisés pour identifier la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie chez les patients atteints d'une maladie ou d'un état pathologique particulier confirmée (23). Les biomarqueurs prédictifs sont principalement employés en hématologie et en oncologie, qui rassemblent 38% du nombre total de biomarqueurs dans les différents champs thérapeutiques (18)

Les biomarqueurs représentent aujourd'hui un domaine vaste puisqu'ils se présentent sous différentes formes physiques et biologiques et couvrent différents domaines d'application aussi bien au cours du développement pharmaceutique que dans la médecine clinique (21)( conférer tableau III et IV).

**Tableau III : Résumée de quelques thérapies ciblées en oncologie et leurs biomarqueurs (24)**

Type de cancer	Marqueur	Thérapie
<b>Cancer du sein</b>	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
<b>Cancer gastrique</b>	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
<b>Cancer colorectal métastatique</b>	Mutations de KRAS Mutations de BRAF	Prescription du panitumumab
<b>GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor)</b>	Mutation de KIT Mutation de PDGFRA	Prescription d'imatinib Prescription d'imatinib
<b>Cancer du poumon</b>	Mutations d'EGFR Translocations d'ALK Mutations de KRAS Mutations de BRAF Mutations de P13KCA Mutations de HER2	Prescription du gefitinib, d'erlotinib ou d'afatinib Prescription de crizotinib
<b>Mélanome</b>	Mutations de BRAF Mutation de KIT	Prescription de vemurafenib ou de dabrafenib
<b>Glioblastome</b>	Méthylation de MGMT	Sensibilité au temozolomide
<b>Leucémie myéloïde chronique (LMC)/Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)</b>	Translocation de BCR-ABL au diagnostic Détection de BCR-ABL pour le suivi de la maladie résiduelle. –Mutation d'ABL	Prescription d'imatinib ou de nilotinib en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement. Résistance à l'imatinib / prescription de dasatinib, de bosutinib ou de ponatinib en 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne.

**Tableau IV** : Extrait du Tableau des biomarqueurs pharmacogénomiques dans l'étiquetage des médicaments publié par la (FDA) en décembre 2019

Date de publication	Médicaments	Domaine thérapeutique	Biomarqueurs	Indications
17/08/2018	Abemaciclib	Oncologie	ERBB2 (HER2)	En combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou létrozole) comme traitement endocrinien initial des Femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récurrence loco-régionale ou métastatique, HER2-négatif, sans traitement systémique préalable de cette maladie
03/05/2019	Ado-Trastuzumab Emtansine (KADCYLA®)	Oncologie	ERBB2 (HER2)	KADCYLA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-positif qui ont déjà reçu du trastuzumab et Un taxane, séparément ou en combinaison. Ou pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif qui présentent une maladie invasive résiduelle après Traitement à base de néoadjuvant taxane et de trastuzumab
12/01/2018	Afatinib (GILOTRIF®)	Oncologie	EGFR	
05/06/2018	Alectinib (ALECENSA)	Oncologie	ALK	ALECENSA est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique à lymphome kinase anaplasique (ALK) positif, tel que détecté Par un test approuvé par la FDA
24/05/2019	Alpelisib (PIQRAY)	Oncologie	PIK3CA	PIQRAY est indiqué en association avec le fulvestrant pour le traitement des femmes postménopausées et des hommes ayant des récepteurs hormonaux (RH) positifs, des Cancer du sein avancé ou métastatique, avec récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (HER2) négatif, avec mutation PIK3CA, détecté par un test approuvé par la FDA

13/12/2018	Anastrozole (ARIMIDEX <sup>o</sup> )	Oncologie	ESR, PGR (Récepteur hormonal)	En première intention ARIMIDEX est indiqué pour le traitement de première ligne des femmes ménopausées atteintes du cancer de sein localement avancé ou métastatique et présentant un récepteur hormonal positif ou un récepteur hormonal inconnu
06/05/2019	Atézolizumab	Oncologie	CD274 (PD-L1)	Atézolizumab est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui : ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie contenant du cisplatine et dont les tumeurs expriment la PD-L1 -en association avec le paclitaxel lié aux protéines, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique non résecable dont les tumeurs expriment la PD-L1
06/05/2019	Atézolizumab (TECENTRIQ <sup>o</sup> )	Oncologie	EGFR ALK	TECENTRIQ, en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et la carboplatine, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CPNPC non métastatique non quaternaire sans aberrations génomiques du R-EGF ou de l'ALK. - En monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de CPNPC métastatique qui présentent une progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie contenant du platine
23/01/2019	Binimétinib (MEKTOVI)	Oncologie	BRAF	MEKTOVI <sup>o</sup> est indiqué, en association avec l'encorafénib, pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique avec un BRAF muté V600E ou V600K, telle que détectée par un test approuvé par la FDA

### **III. Rapport Pharmacogénétique/Pharmacogénomique et Médecine personnalisée**

#### **1. Définitions et principes**

##### **1.1. Pharmacogénétique et pharmacogénomique**

La pharmacogénétique renvoie au concept d'un gène induisant un effet lié à l'usage d'un médicament et la pharmacogénomique renvoie à un ensemble de gènes déterminant un effet. Les deux termes sont aujourd'hui considérés comme interchangeables. La pharmacogénomique permet d'établir un lien entre le polymorphisme de la structure génique et la variabilité interindividuelle de la réponse à l'effet d'un médicament. Son objectif, certes ambitieux, est de permettre, dans un même temps et de façon individuelle, de préciser le diagnostic, de choisir le médicament le plus efficace, présentant un moindre risque d'effets indésirables, ainsi que de déterminer la posologie et le rythme d'administration (25). Elle peut également être définie comme l'approche des méthodes systématiques de criblage du génome à la recherche de marqueurs génétiques sensibles à l'action des médicaments, soit au niveau des cibles d'action, soit au niveau des métabolismes ou encore au niveau des voies pathologiques (26). La recherche en pharmacogénomique est de nature translationnelle et va de la découverte des relations génotype-phénotype aux essais cliniques qui peuvent fournir la preuve de l'impact clinique, c'est-à-dire le développement des stratégies pour individualiser la thérapie des patients, afin d'optimiser les résultats grâce à la connaissance de la variabilité du génome humain et de son influence sur la réponse aux médicaments.

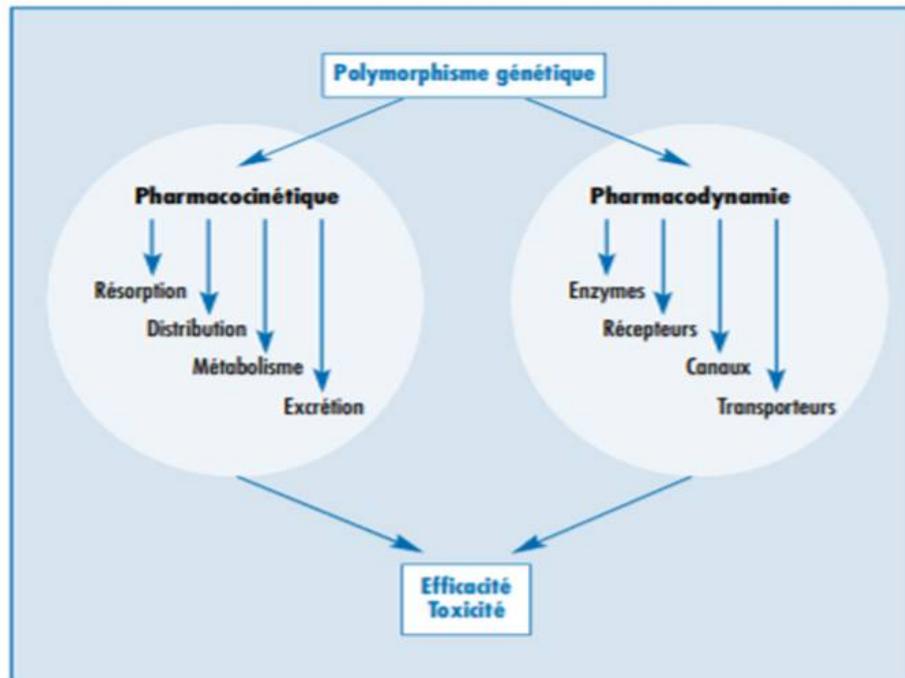
La différence entre pharmacogénétique et pharmacogénomique est claire. La pharmacogénomique s'adresse au gène lui-même et non plus seulement à son expression. Elle englobe la pharmacogénétique et la renouvelle en identifiant les variations du génome responsables des modifications des réponses de l'organisme. Lorsque les liens entre les mutations d'un ou plusieurs gènes et leurs traductions au niveau d'une enzyme ou d'un récepteur, ainsi que les conséquences cliniques de celles-ci sont établis, l'analyse du génome, désormais rapide et sûre, permet d'éviter le recours à des dosages et à des tests biologiques souvent longs, délicats, parfois imprécis et toujours indirects (27).

## 1.2. Polymorphisme génétique

En dehors des gènes impliqués dans le métabolisme et l'élimination des médicaments, des polymorphismes génétiques peuvent influencer l'absorption du médicament, sa distribution tissulaire et son interaction avec la cible (figure 3) (28).

Le génome humain est composé de 3,1 milliards de bases nucléotidiques et le nombre de gènes est environ 26 000. Chaque personne hérite de deux copies de la plupart des gènes, une de chaque parent. Bien que l'ADN de deux individus soit à plus de 99% identique, le nombre de nucléotides est tellement important, environ 3 milliards que des millions de séquences variantes se produisent encore dans la population humaine (29). Les chromosomes sont constitués d'une succession de gènes ayant des formes alternatives appelées allèles, qui occupent une position appelée locus. Puisque les chromosomes autosomiques sont appariés, chaque position (locus) est représentée deux fois. Si les deux chromosomes appariés ont le même allèle qui occupe une position, on parle d'homozygotie, et si les allèles d'une position sont différents, l'individu est hétérozygote pour cet gène. Le polymorphisme génétique est l'apparition de deux allèles ou plus pour un locus donné dont l'allèle rare a une fréquence d'au moins 1% ou plus dans une population donnée (30).

On distingue deux types de polymorphisme : les polymorphismes de répétition et ceux atteignant un seul nucléotide. Les premiers sont les plus fréquents et affectent le nombre des répétitions en tandem d'une même séquence nucléotidique, encore appelée minisatellite (dix à quinze nucléotides) ou microsatellite (un à quatre nucléotides) selon l'étendue de la répétition. Ce nombre est variable d'un individu à l'autre et se transmet héréditairement. Les SNP consistent en des variations de base dans un nucléotide, l'une remplaçant l'autre. Il s'y ajoute, beaucoup plus rarement, des délétions totales ou partielles du gène aboutissant à un défaut de fonction et des amplifications aboutissant à des gains de fonctions. Les polymorphismes des enzymes du métabolisme et du transport des xénobiotiques permettent de distinguer, pour un même médicament, les métaboliseurs lents (défaut d'activité), rapides (activité normale en général) et ultra-rapides (activité excessive) (29). Bien que rares (1%), ces polymorphismes constituent l'une des causes de variabilités intra et inter-individuelle de réponse ou de résistance aux traitements médicamenteux (figure 3). D'où l'intérêt de les identifier afin d'optimiser le traitement.



**Figure 3 :** Variabilité génétique et susceptibilités différentes aux effets d'un médicament (31)

### 1.3. Les moyens d'étude et intérêt des polymorphismes

#### 1.3.1. Les moyens d'étude

Identifier les polymorphismes en routine repose sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et sur des techniques plus récentes en plein développement, analysant simultanément un grand nombre de sites. Les fragments d'ADN porteurs du polymorphisme sont amplifiés par PCR, et reconnus par hybridation à des oligonucléotides spécifiques de chaque allèle. La miniaturisation des méthodes d'hybridation permet aussi, par la technique des puces à ADN, d'examiner des milliers de molécules d'acide nucléique de façon simultanée sur des matrices solides de petites surfaces. On peut ainsi rechercher des polymorphismes inconnus ou déterminer quels sont les allèles d'un polymorphisme connu sur un échantillon donné. La première étape est la fabrication de la puce par synthèse des sondes, qui sont des nucléotides de synthèse, soit in situ (sur le support lui-même), soit ex situ par greffe sur le support. Après hybridation d'un échantillon d'ADN ou d'ARN marqué par un fluorophore, la surface contenant plusieurs dizaines de milliers d'oligonucléotides est

analysée par microscopie confocale et visualisée. La détection des SNP ou des variations du nombre de répétitions en tandem repose sur la haute spécificité de la puce à ADN pour distinguer une complémentarité parfaite d'une complémentarité imparfaite que cause le non appariement d'une seule paire de bases. La puce à ADN de génotypage contient donc des séquences spécifiques de chacun des allèles, mutés ou non.

Les puces à ADN de dernière génération ont la capacité de contenir et d'analyser environ 50 000 polymorphismes. La gestion de la masse d'informations obtenues repose sur des outils informatiques puissants permettant de collecter, traiter et archiver les signaux. Ces techniques sont en évolution constante vers l'amélioration de la sensibilité, l'augmentation de la capacité et de la rapidité, et la diminution des coûts **(22, 25)**.

Depuis l'achèvement du projet sur le génome humain, des plates-formes de profilage du génome entier sont devenues disponibles pour être utilisées comme une approche impartiale pour identifier les gènes associés aux phénotypes d'intérêt. Aussi les possibilités de recherche en pharmacogénomique se sont considérablement élargies grâce aux données générées par le consortium international Hap Map, Le consortium du projet 1000 génomes et à la disponibilité de technologies de séquençage à haut débit. Le projet international Hap Map a établi une carte des haplotypes à haute densité du génome humain qui constitue un outil important pour l'étude de phénotypes complexes tels que la réponse aux médicaments dans différentes populations raciales ou ethniques. Lancé en 2008, le projet 1000 génomes est un consortium international public-privé qui vise à dresser une carte détaillée des variations génétiques humaines, comprenant des données provenant des génomes de plus de 2600 personnes issues de 26 populations du monde entier. Les études d'association pangénomique (de l'anglais genome-wide association study, GWAS) visent à découvrir de nouvelles voies biologiques et à faire progresser notre compréhension de la base génétique de traits phénotypiques complexes. Cette stratégie utilise des matrices de génotypage contenant de 100 000 à 2,3 millions de SNP par matrice pour cribler le génome à la recherche de variantes génétiques associées à un phénotype donné. Par ailleurs la conception des études GWAS est basée sur le fait que les variants génétiques sont hérités sous forme d'haplotypes, ce qui permet d'évaluer les SNP qui marquent un haplotype et donc d'éviter la nécessité de génotyper tous les variants présents dans l'haplotype **(26-30)**.

### 1.3.2. Intérêts des polymorphismes

L'intérêt de l'étude des polymorphismes de nucléotides peut être résumé en deux points essentiels :

#### ❖ La prévention des risques lors du diagnostic

Les polymorphismes permettront de dépister les patients à risque pour un médicament car ayant une modification du métabolisme pouvant induire des surdosages, permettant ainsi de diminuer les effets secondaires. Par exemple, la recherche de l'allèle HLA-B\*1502 permet d'éviter le traitement des porteurs de cet allèle par la carbamazépine, antiépileptique qui induit chez ces personnes un risque de développer un syndrome de **Stevens et Johnson**.

#### ❖ L'augmentation du bénéfice

L'évaluation de la métabolisation et la recherche de cibles thérapeutiques permettent d'augmenter les bénéfices des traitements pour les patients, d'éviter de chercher des traitements à tâtons, ce qui est une perte financière et de temps. L'exemple le plus concret est l'évaluation de la protéine HER-2/Neu avant un traitement du cancer du sein par le Trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 de ce facteur. En effet, les patientes cancéreuses ne présentant pas de surexpression de cette protéine ne répondront pas à ce traitement alors que son utilisation en combinaison à une chimiothérapie chez les patientes ciblées permet une réduction du risque de 52 % comparé à une chimiothérapie seule (10,38).

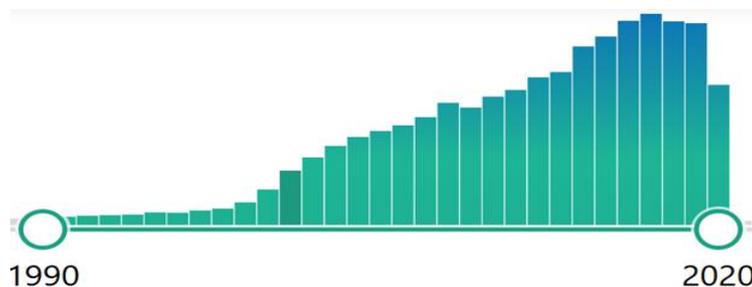
## 2. Historique et applications de la pharmacogénomique

### 2.1. Historique de la pharmacogénomique

Depuis longtemps déjà, les médecins ont constaté que les effets des médicaments peuvent varier en fonction des individus. Cependant, ce n'est qu'en 1902 qu'**Archibald Garrod** a démontré la relation entre les gènes et les structures jouant un rôle primordial dans les réactions pharmacologiques (39). L'un des premiers exemples de différences génétiques dans le métabolisme des médicaments a été la réponse variée des patients à la succinylcholine, qui a été décrite par **Kalow** dans les années 1950 (40). Cependant, le terme de « *pharmacogénétique* » n'a été inventé qu'en 1959 par **Friedrich Vogel** pour décrire la pratique scientifique consistant à examiner les différences héréditaires de réponse aux médicaments (41). À la fin des années 1960, **Vesell** a montré une remarquable similitude

d'élimination de plusieurs médicaments chez des jumeaux identiques qui partagent 100% de leurs gènes, contrairement aux jumeaux fraternels qui n'en partagent que 50% (42). Ces données, ainsi que la distribution en forme de cloche de l'élimination des médicaments après un dosage standard chez des membres non apparentés d'une population, ont soutenu l'ingérence d'un contrôle polygénique du métabolisme des médicaments pour de nombreux médicaments. Après cela, durant les années 1980, certains chercheurs ont commencé à identifier les bases moléculaires génétiques des traits héréditaires. Ce type de projet de grande envergure dont les progrès furent intimement liés au séquençage de la totalité du génome humain a donné naissance à la pharmacogénomique. Le terme pharmacogénomique a été donc introduit dans les années 1990 avec l'émergence du « Human Genom Project » et le développement des sciences du génome ; et les nouvelles technologies telles que les puces à ADN ont permis de rechercher plusieurs gènes et leur expression affectant les réponses aux médicaments. Dès lors, la recherche d'anomalies caractéristiques de l'ADN cellulaire dans les maladies commence à guider le développement des médicaments agissant sur des mutations d'ADN spécifiques à la maladie. Comme l'exemple d'une mutation somatique de la leucémie myélocytaire chronique répondant au médicament Gleevec dans presque 100% des cas (33, 37).

Le développement de la pharmacogénétique au fil des ans est resté lent car relativement peu de réponses médicamenteuses ou de réactions indésirables aux médicaments étaient contrôlées par un seul gène. Les études familiales étaient difficiles et une étude ADN responsable de la réponse aux médicaments n'était pas encore possible. C'est la raison pour laquelle il y a eu peu ou pas d'impact sur la pharmacologie clinique, le développement de médicaments et la médecine clinique. La disponibilité croissante de la technologie de l'ADN et des tests moléculaires in vitro a fait progresser le domaine. Une recherche faite sur Pub Med, nous permet de réaliser le regain d'intérêt pour ce domaine au cours de ces dernières années n



**Figure 4 :** Evolution des recherches en pharmacogénomique de 1990-2020

## **2.2. Les applications de la Pharmacogénomique**

### **2.2.1. Des traitements adaptés aux patients**

Parmi les multiples applications de la pharmacogénomique au service de la médecine personnalisée, on peut citer :

#### **- La maîtrise de la toxicité des traitements**

La pharmacogénomique a des applications immédiates dans le traitement des leucémies et des greffes d'organes. Aux États-Unis, la Mayo Clinic et la société Variagenics ont mis au point, au printemps 1998, un test de dépistage d'une infime anomalie génétique qui, par l'intermédiaire de la production d'une enzyme (la S-thiopurine méthyl transférase(TPMT)), freine le métabolisme de deux médicaments : l'azathiopurine et le 6-mercaptopurine. Les patients atteints de cette variation génétique peuvent être mortellement empoisonnés par ces médicaments. Or, les médicaments de la famille des thiopurines permettent d'atteindre un taux de rémission de 80 % dans le cas des leucémies lymphoblastiques. On ne peut donc renoncer à les utiliser. La solution est de faire passer un test génétique aux patients susceptibles d'être traités afin de donner à ceux qui présentent cette variation génétique des doses inférieures aux doses standard.

Le laboratoire Abbott a pour sa part signé avec la société Genset un contrat de coopération de recherche pour un traitement contre l'asthme. Il s'agit d'identifier les gènes responsables de désordres hépatiques observés chez certains patients prenant du Zyflo, afin de mettre au point un test de dépistage. Les sujets susceptibles d'avoir ces problèmes de toxicité hépatique seraient écartés de ce type de traitement dès le départ alors qu'actuellement, il faut surveiller l'ensemble des patients pendant toute la durée du traitement.

Dans le domaine du cancer, les tests génétiques fournissent un certain nombre d'informations sur la meilleure thérapie pour un traitement plus ciblé : Citons par exemple l'utilisation d'Herceptin chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avec expression de HER-2, l'Imatinib qui cible le BCL/ABL, le Vemurafenib qui cible le BRAF dans le mélanome ou l'utilisation de Gleevec pour inhiber la tyrosine kinase dans les leucémies myéloïdes chroniques (20, 38).

Au Maroc nous pouvons noter avec fierté le travail louable du **Dr EL KHAZRAJI Abdellah** présenté en octobre 2019 à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat portant sur l'étude des gènes impliqués dans la variabilité de réponse à l'acénocoumarol avec proposition d'un algorithme prédictif de la dose pour la population marocaine (45).

#### **- La détermination de la résistance à certains médicaments**

Beaucoup de chercheurs ont déjà découvert de nombreuses variations génétiques modifiant la production de cytochromes et entraînant une résistance des patients aux antidépresseurs et aux médicaments permettant de traiter les psychoses ou de réguler le rythme cardiaque. À l'hôpital Bichat sont étudiées les mutations du génome du VIH pouvant induire une résistance aux médicaments antiviraux.

#### **L'évaluation des résultats positifs des traitements**

À l'hôpital Broussais, les médecins ont établi des corrélations entre les variations génétiques des patients et les bénéfices réels observés des traitements contre le cholestérol ou l'hypertension. En 1998, des chercheurs canadiens et hollandais ont mis en évidence un polymorphisme permettant d'indiquer si un traitement à base de Pravastatin, du laboratoire Bristol-Myers Squibb bénéficiera réellement au patient. Aussi, des scientifiques de la société Myriad Genetics Inc. ont trouvé une variation génétique expliquant pourquoi le sel augmente la pression sanguine chez certaines personnes seulement et permettant donc d'évaluer l'efficacité d'un éventuel régime hyposodé.

#### **2.2.2. L'utilisation de la pharmacogénomique en chirurgie**

On peut citer deux exemples :

- Le dépistage génétique d'un polymorphisme fréquent dans la population permet de diminuer le risque thrombotique post opératoire ;
- Les modalités d'intervention chirurgicale des sujets porteurs de cancers colorectaux dépendent en partie de l'existence d'une mutation sur un gène de susceptibilité.

En somme , la pharmacogénomique permettra de prescrire les médicaments appropriés aux malades les mieux répondant afin d'éviter l'usage de certains médicaments chez les personnes réfractaires ou répondant mal au traitement. On peut espérer, en adaptant les traitements en fonction de certaines caractéristiques génétiques, améliorer leur efficacité. Aujourd'hui, un grand nombre de patients répondent insuffisamment à des médicaments tels que les bêtabloquants, l'interféron, ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La pharmacogénomique devrait permettre d'améliorer cette situation.

### **2.2.3. La recherche de médicaments**

La pharmacogénomique ne se contentera pas de modifier l'administration du médicament en fonction des réponses des patients. En fait, elle est appelée à jouer également un rôle important à toutes les étapes de la vie du médicament. Dans le ciblage des essais aujourd'hui, environ 30% des nouvelles molécules n'atteignent pas la phase III des essais cliniques à cause d'effets secondaires indésirables. La découverte de ces effets à une phase avancée des essais cliniques génère un énorme gâchis de temps et d'argent.

Le recours à la pharmacogénomique permettra de sélectionner pour les essais des personnes présentant la plus grande variété de réponses à un médicament et de réduire ainsi la taille de l'échantillon représentatif. On évitera ainsi les mauvaises surprises dues à des effets secondaires n'apparaissant que tardivement au fur et à mesure que le nombre de patients impliqués dans les essais augmente. L'estimation précoce de l'efficacité et de l'innocuité d'un médicament est un élément important de réduction de la durée et des coûts de la recherche pharmaceutique. On pourra en même temps évaluer le taux d'incidence de ces effets secondaires. En raison des variations génétiques individuelles, il est possible que le médicament n'ait des effets indésirables que pour un très faible pourcentage d'individus et soit entièrement efficace et sans danger pour le reste de la population (27).

*Partie 2 :*  
*Cancer Broncho-pulmonaire*  
*non à petites cellules (CBNPC),*  
*description et traitement*



## **I. Le Cancer Broncho-pulmonaire: cas du CBNPC**

### **1. Définition du cancer Broncho-pulmonaire**

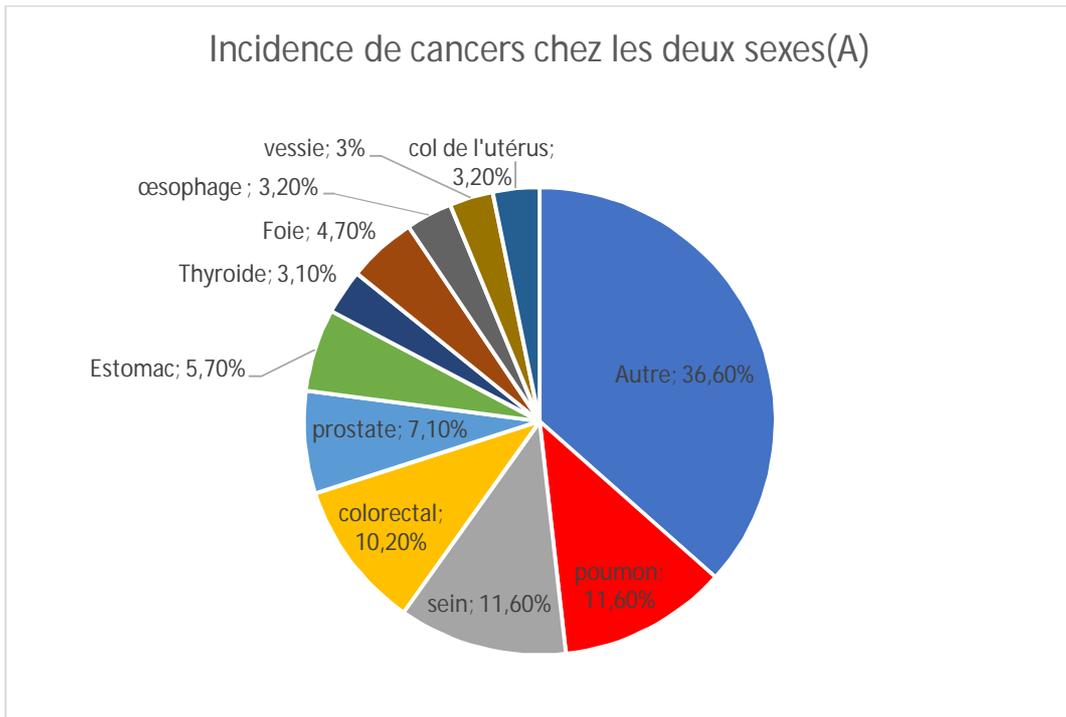
Le cancer broncho-pulmonaire, désigne au sens stricte une tumeur du poumon.

La tumeur cancéreuse (maligne) est quant à elle un groupe de cellules cancéreuses qui, comme nous l'avons défini plus haut dans notre travail, manifestent une croissance dérèglée suite aux mutations génétiques et épigénétiques qu'elles ont subies dans le temps. Elles peuvent envahir et détruire le tissu voisin, et se propager (métastases) à d'autres parties du corps. Quand le cancer débute dans les cellules du poumon, il est appelé **cancer primitif du poumon** (46).

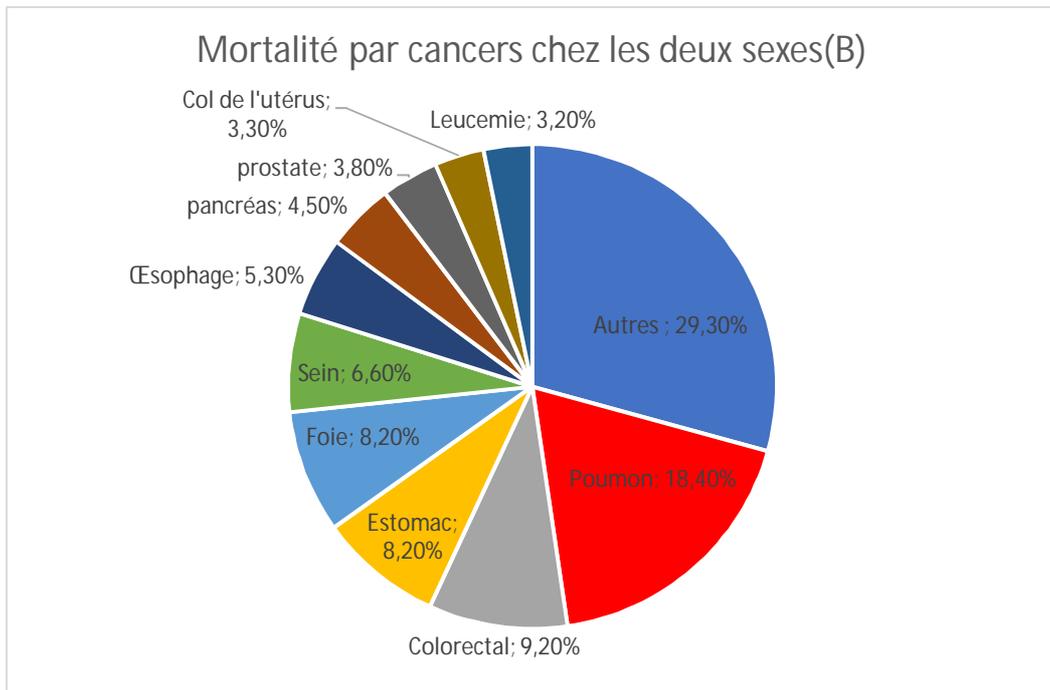
### **2. Epidémiologie et facteurs de risques du cancer Broncho-pulmonaire**

#### **2.1. Epidémiologie du cancer Broncho-pulmonaire**

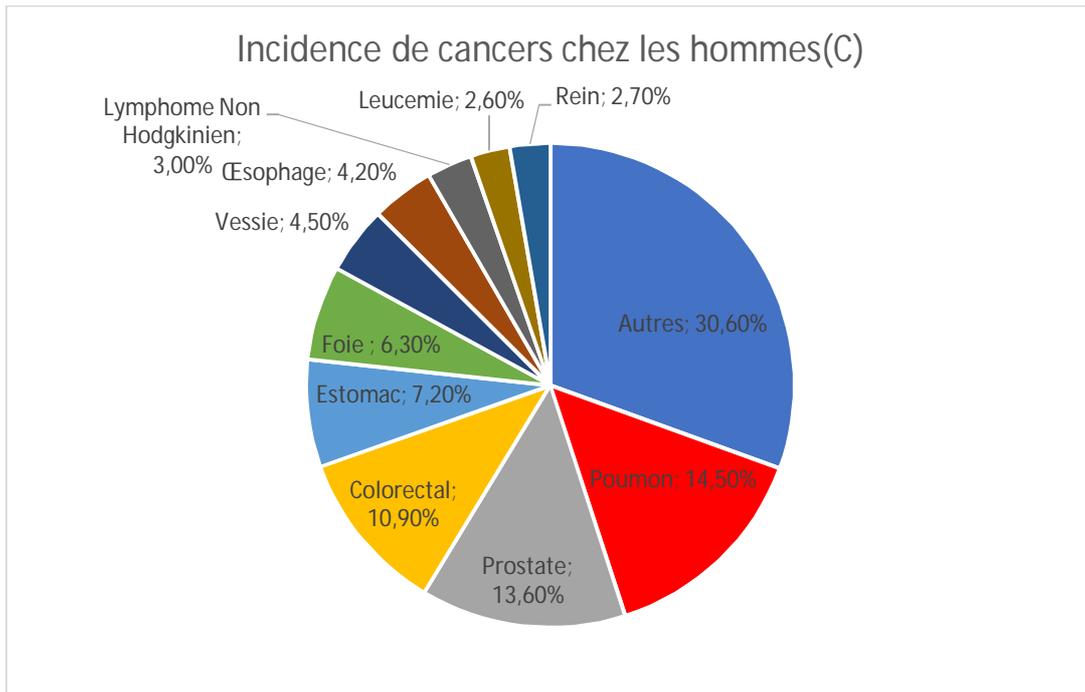
Parmi l'ensemble des tumeurs malignes, le cancer broncho-pulmonaire est la localisation cancéreuse ayant le plus progressé depuis la seconde guerre mondiale (47). Dans le monde entier, le cancer du poumon reste la cause la plus fréquente de décès par cancer. Environ 1.8 million de nouvelles personnes ont été diagnostiquées en 2012, dont 1.6 million de décès. On estimait qu'en 2018, les États-Unis auront à eux seuls enregistré plus de 230 000 nouveaux cas (48). Cette même année, GLOBOCAN avait estimé à 2.09 millions le nombre de nouveaux cas dans le monde entier et 1.76 millions de décès, ce qui fait de ce cancer le cancer le plus fréquent et la cause la plus fréquente de décès par cancer chez l'humain (figure 5 et 6). Cependant, chez les femmes, c'est le troisième type de cancer le plus fréquent (figure 9) et la deuxième cause fréquente de décès par cancer (figure 10) (49).



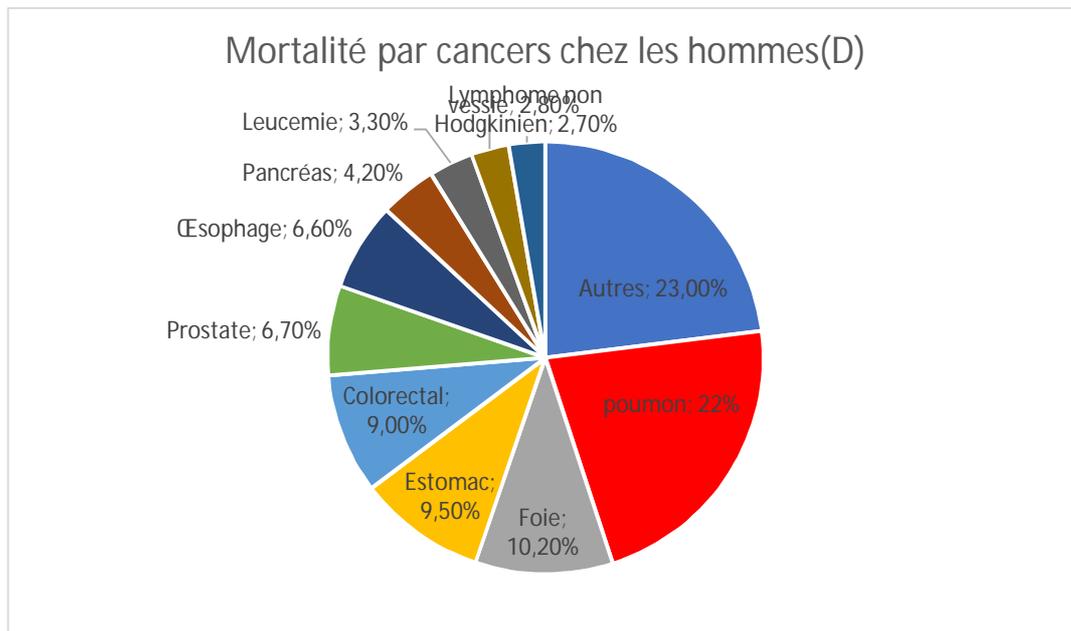
**Figure 5 :** Incidence de cancers chez les deux sexes



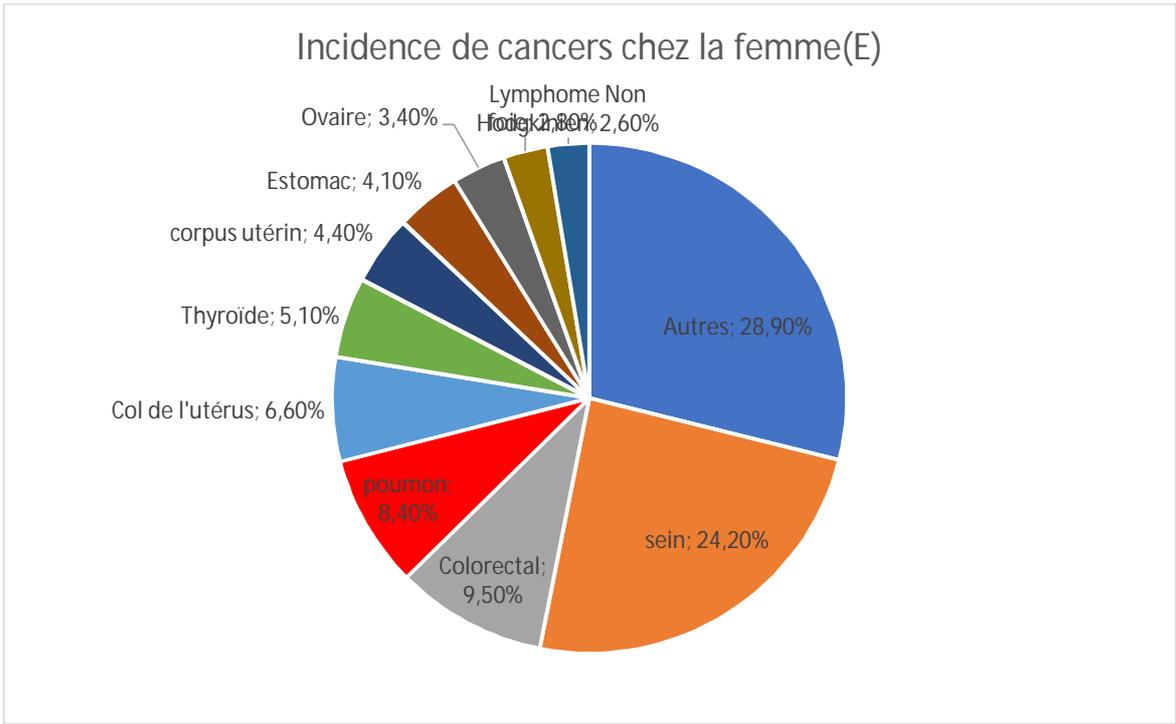
**Figure 6 :** Mortalité par cancers chez les deux sexes



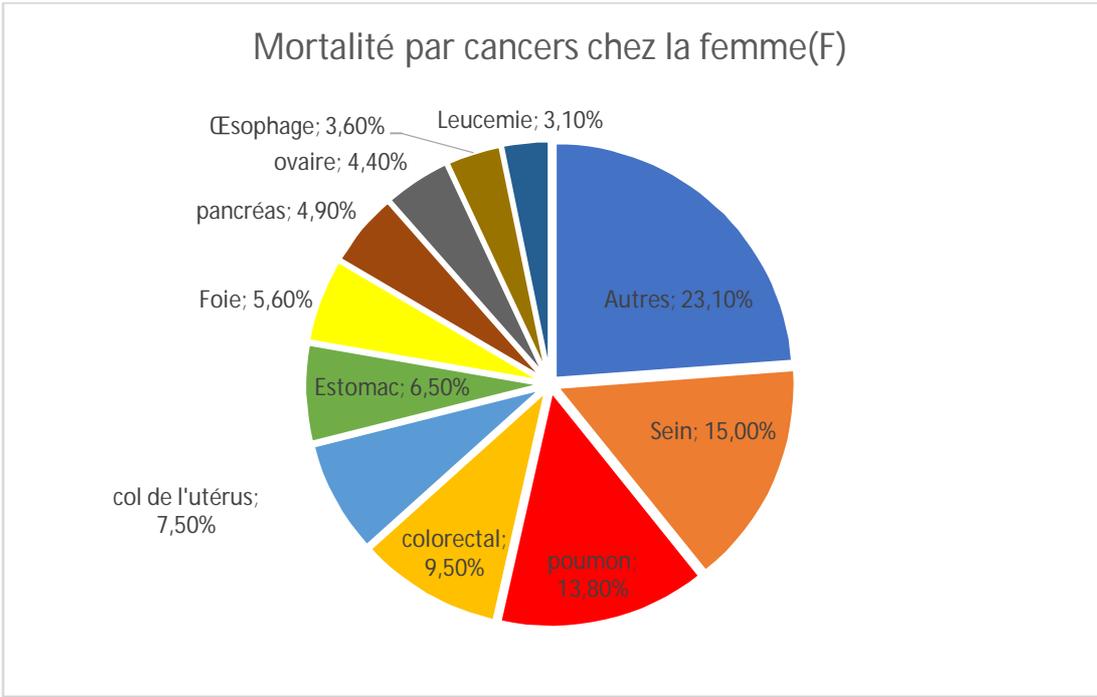
**Figure 7 :** Incidence de cancers chez les hommes



**Figure 8 :** Mortalité par cancers chez les hommes



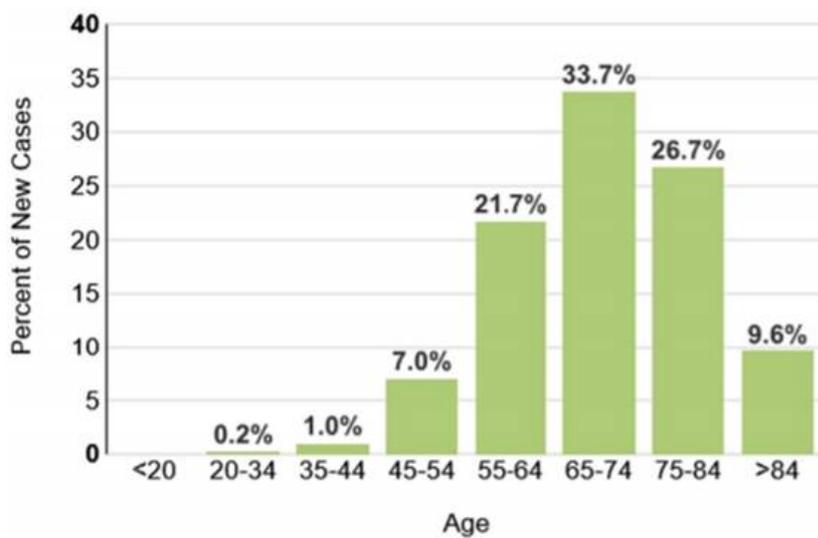
**Figure 9 : Incidence de cancers chez les femmes**



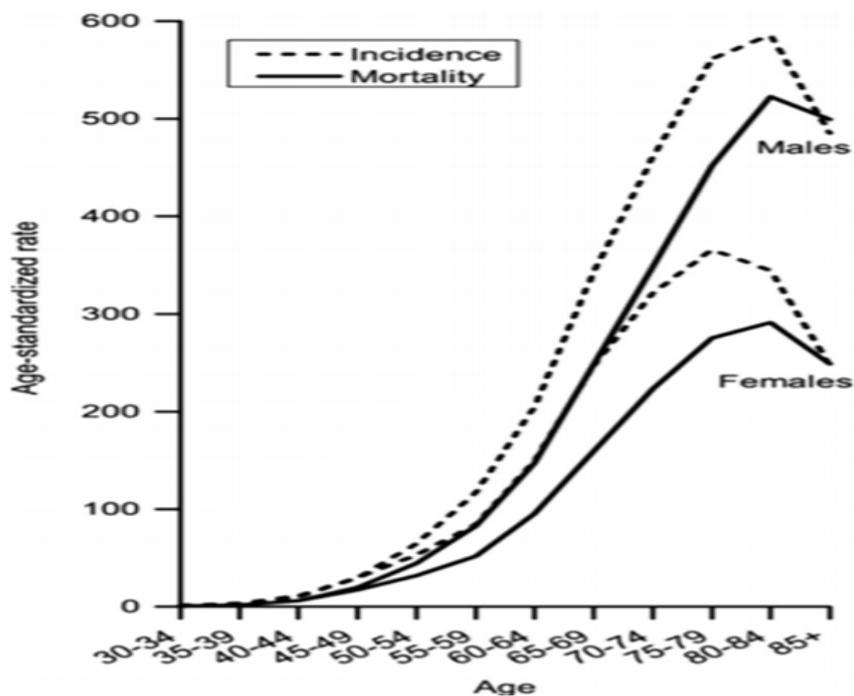
**Figure 10 : Mortalité par cancers chez les femmes**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que le cancer du poumon est la cause de 1.59 million de décès par an dans le monde, dont 71% sont dus au tabagisme néanmoins ; on note néanmoins une variation significative dans l'incidence et la répartition démographique du cancer du poumon entre différents pays qui s'expliquent essentiellement par le taux de tabagisme et le stade de développement du pays. Avec l'augmentation récente de la prévalence du tabagisme dans les pays comme la Chine, l'Indonesie, les pays d'Europe de l'Est et ceux des parties Nord et Sud de l'Afrique, jusqu'à 80% des fumeurs actuels vivent dans les pays à faibles ou moyens revenus et plus de la moitié des décès dus au cancer du poumon surviennent dans ces pays. En revanche, l'incidence du cancer du poumon est en baisse ou devrait diminuer dans les pays développés comme : les Etats-Unis, le Royaume-Unis, l'Australie, la Nouvelle Zélande, Singapour, l'Allemagne qui ont pris en charge au plus tôt les jeunes fumeurs et réussissent dans le processus d'arrêt et de prévention du tabagisme (49). Par ailleurs, il convient de souligner que le cancer du poumon n'est pas présent dans les mêmes proportions chez l'humain à tous les âges. En effet, il est plus fréquent chez les hommes et les femmes ayant un âge compris entre 65 et 74 ans (figure 11). Ce cancer est aussi devenu la cause la plus fréquente de décès par cancers chez les hommes et les femmes de plus de 40 ans.

L'âge médian au moment du diagnostic du cancer du poumon est de 70 ans, et l'âge médian au moment du décès est de 72 ans. En général, la mortalité par cancer augmente avec l'âge jusqu'à environ 80 à 85 ans (figure 12), après quoi les maladies cardiaques dépassent le cancer comme cause la plus fréquente de décès chez les deux sexes. Il est intéressant de noter qu'une récente étude a révélé des taux d'incidence plus élevés de cancer du poumon chez les jeunes femmes blanches (hispaniques et non hispaniques) d'âge compris entre 30 et 49 ans par rapport aux hommes. Bien que les habitudes tabagiques contribuent probablement à ce résultat, les auteurs ont notés que les comportements de tabagisme n'expliquent pas entièrement ces résultats. La découverte de l'incidence plus élevée du cancer du poumon chez les jeunes femmes démontre comment notre vision "traditionnelle du cancer du poumon est en train de changer.



**Figure 11 :** Pourcentage de nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire par groupe d'âge et pour toutes les races chez les deux sexes entre 2012-2016 (49)



**Figure 12 :** Taux d'incidence et de mortalité du cancer de poumons selon le sexe et l'âge aux Etats-Unis entre 2006 et 2010

Les données épidémiologiques des pays en voies de développement sont pour l'instant rares. Cependant, au Maroc oriental, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Effectivement, sur la période allant de 2005 à 2014, 738 patients ayant un cancer du poumon ont été enregistrés au Centre Régional d'Oncologie (CRO) Hassan II, dont 671 hommes (91%) et 67 femmes (9%). L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de  $59.13 \pm 11.93$  ans (âge médian de 58 ans). Chez les hommes, il était de  $59.08 \pm 11.96$  ans (les âges extrêmes étant 15 et 91 ans) et chez les femmes il était de  $59.58 \pm 11.72$  ans (les âges extrêmes étant 33 et 84 ans). L'analyse statistique a montré qu'il n'y a pas de différence significative de l'âge moyen entre les deux sexes. La répartition des patients selon l'âge a montré que 20.46% des cancers du poumon ont été observés chez les patients âgés de moins de 50 ans, 33.6% dans la tranche d'âges 50-59 ans, 22.9% dans la tranche d'âges 60-69 ans et 23.04% chez les patients âgés de 70 ans et plus. Chez les hommes, les fumeurs représentaient 95.01% des cas, alors que chez les femmes, les fumeuses représentaient seulement 1,54% des cas et cette différence est significative ( $p < 0,001$ ) (3). A Rabat, capitale administrative du Maroc, une étude basée sur le Registre du Cancer de Rabat a fourni des résultats suivants : du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 décembre 2008, 351 patients ont été diagnostiqués positifs au cancer Broncho-pulmonaire primitif, dont 314 hommes (89.4%) et 37 femmes (10.6%). La fourchette d'âge allait de 27 à 90 ans, la moyenne étant de 59 ans. L'évaluation des rapports pathologiques a montré que 141 (40.2%) des cas étaient des adénocarcinomes, 112 (31.9%) étaient des carcinomes à cellules squameuses et 33 (9.4%) étaient des cancers à petites cellules. Les 12 patients restants (3.4%) n'ont pas eu de confirmation histologique parce qu'ils ont été diagnostiqués sur la base de données cliniques et radiologiques (50).

## **2.2. Facteurs de risques du cancer Broncho-pulmonaire**

### **2.2.1. Facteurs de risques non professionnels**

#### **2.2.1.1. Le tabagisme**

##### **a. Le tabagisme actif**

La consommation de tabac sous forme de cigarettes a augmenté de manière significative aux Etats-Unis avec un passage de 100 cigarettes fumées par an (par la moyenne des adultes) dans les années 1900 à environ 4 400 cigarettes par personne et par an dans les années 1960. Le rapport du

Surgeon General, publié en 1964 par le Service de santé publique des États-Unis, a mis en évidence les effets néfastes du tabagisme sur la santé, en concluant que le tabagisme était associé à une augmentation de 70% des taux de mortalité par âge chez les hommes, et encore plus chez les femmes, et que le tabagisme était lié au cancer du poumon. En outre, on estimait que le tabagisme était plus important que l'exposition professionnelle dans la cause du cancer du poumon (49). L'effet cancérigène du tabac sur le poumon a été démontré depuis les années 50 (51). L'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer a identifié au moins 50 substances cancérigènes dans la fumée de tabac. En effet, elle contient de nombreuses substances potentiellement cancérigènes ; dont les agents particulièrement préoccupants dans les poumons sont les N-nitrosamines spécifiques du tabac, formés par la nitrosation de la nicotine pendant la transformation du tabac et le tabagisme. Parmi les N-nitrosamines spécifiques du tabac, la 4-(méthylnitrosamino)-1(3-pyr-idyl)-1-butanone semble être le principal inducteur du cancer du poumon. Les mécanismes de la carcinogenèse du tabac comprennent également la formation d'adduits de l'ADN, leurs métabolites et les dommages causés par les radicaux libres (49).

Le risque relatif de cancer du poumon pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de l'ordre de 8-15 fois chez les hommes et de 2-10 fois chez les femmes. Ce risque global est le reflet de la contribution des différents aspects du tabagisme : consommation moyenne, durée du tabagisme, le délai depuis l'arrêt, l'âge au début du tabagisme, le type de tabac et le mode d'inhalation. Parmi les fumeurs, le risque de cancer du poumon augmente avec la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes consommées par jours, l'effet de la durée étant beaucoup plus important que celui de la quantité (52). **Doll et Peto** (53), à l'issue de leur travail, ont estimé que lorsque la quantité était multipliée par trois, le risque de cancer du poumon triplait, alors que lorsque la durée était multipliée par trois, le risque de cancer du poumon était multipliée par 100.

Et aussi Par comparaison aux fumeurs actifs, il est remarquable que le risque de cancer du poumon diminue chez les ex-fumeurs après l'arrêt du tabagisme, mais un faible risque persiste quand même tout au long de la vie par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé.

### **b. Le tabagisme passif**

Les preuves épidémiologiques et la plausibilité biologique soutiennent une association causale entre l'exposition à la fumée de cigarette et le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs, le risque excédentaire étant de l'ordre de 20-30% pour un non-fumeur marié à

un fumeur. L'effet du tabagisme involontaire semble être présent à la fois pour l'exposition du ménage, principalement celle du conjoint et du lieu de travail et peut-être de l'exposition involontaire au tabac pendant l'enfance (54).

Bien que le tabagisme reste le principal facteur de risque du cancer du poumon, le risque peut être également lié à d'autres expositions (49).

### **2.2.1.2. Les facteurs de risques génétiques**

Plusieurs études basées sur des registres ont montré que des antécédents familiaux constituaient un facteur de risque de cancer du poumon même après une adaptation minutieuse au tabagisme. Une analyse des liens entre les pedigrees à haut risque a permis d'identifier un locus de susceptibilité sur le chromosome 6q23-25. Le risque de cancer du poumon est également accru dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé par une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur p53. Par ailleurs, des études récentes du GWAS ont permis d'identifier de multiples polymorphismes génétiques à risque de cancer du poumon sous-jacent en utilisant jusqu'à un million de SNP de marquage pour identifier les variations génétiques communes. Les trois principaux loci de susceptibilité identifiée se trouvent dans les régions 15q25, 5p15 et 6p21. Toutefois, de nombreuses autres variantes courantes ont également été signalées. Les études GWAS n'expliquent qu'une partie de la variance génétique globale ; et le fait que seule une minorité de fumeurs développent un cancer soutient l'hypothèse selon laquelle la susceptibilité génétique pourrait contribuer à la cancérogenèse (54).

### **2.2.2. Les facteurs de risques professionnels**

Les expositions professionnelles jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer du poumon, et le risque de cancer du poumon est élevé parmi les travailleurs employés dans un certain nombre d'industries et de professions à risques. Deux études ont fait état d'une estimation de la proportion de cas de cancer du poumon imputable à des agents professionnels au Royaume-Uni soit 14,5% au total et 12,5% chez les hommes en France. Les principaux carcinogènes pulmonaires professionnels étant : l'amiante, la silice, le radon, les métaux lourds et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (54).

### **2.2.2.1. Hydrocarbures aromatiques polycycliques**

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont un groupe complexe et important de produits chimiques formés lors de la combustion de matières organiques. Un risque accru de cancer du poumon a été signalé dans plusieurs industries et professions impliquant une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, telles que la production d'aluminium, la gazéification du charbon, la production de coke, la sidérurgie, la distillation du goudron, la couverture et le ramonage des cheminées. Une augmentation a également été suggérée dans quelques autres industries, notamment l'extraction d'huile de schiste, l'imprégnation du bois, les toitures et la fabrication d'électrodes en carbone. Ces données suggèrent une relation exposition-réponse. Aussi les gaz d'échappement des véhicules et autres moteurs représentent un groupe important de mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, car ils contribuent de manière significative à la pollution de l'air. Les preuves épidémiologiques disponibles montrent un risque excessif chez les travailleurs fortement exposés aux gaz d'échappement des moteurs diesel (54). Par ailleurs une méta-analyse de données provenant de 296 810 travailleurs dans 24 publications différentes jusqu'en octobre 2017 a révélé un risque plus élevé de cancer du poumon associé à l'exposition aux HAP dans les industries de fonderie de charbon/coke et de fer/acier par rapport aux autres industries et ce indépendamment du lieu de l'étude ou de la profession (55).

### **2.2.2.2. Amiante**

Toutes les différentes formes d'amiante (chrysotile et amphiboles, la crocidolite, l'amosite et la trémolite) sont cancérigènes pour le poumon humain, bien que le chrysotile soit moins puissant que les autres types d'amiante, probablement en raison de son élimination plus précoce. Dans de nombreux pays à ressources faibles et moyennes, l'exposition professionnelle reste très répandue (54).

### **2.2.2.3. Métaux et expositions professionnelles mixtes**

Les composés de chrome [VI] augmentent le risque de cancer du poumon chez les travailleurs de la production de chromate, les fabricants de pigments de chromate, les platiniers de chrome et les producteurs de ferrochrome. Aucun risque de ce type n'a été détecté chez les travailleurs exposés uniquement aux composés de chrome [III]. Des études sur les mineurs de nickel, les fonderies, les électrolyseurs et les fabricants d'alliages à haute teneur en nickel ont montré un risque accru de cancer du poumon. Les preuves disponibles ne

permettent pas de distinguer clairement les différents sels de nickel auxquels les travailleurs sont exposés. Un risque accru de cancer du poumon a également été signalé chez les travailleurs de la fabrication de batteries au cadmium, les travailleurs de l'alliage cuivre-cadmium et les fonderies de cadmium, mais les preuves ne sont pas aussi solides que pour les autres agents. L'exposition à des niveaux élevés d'arsenic inorganique se produit principalement chez les travailleurs des fonderies à chaud; les autres groupes à risque accru sont les personnes manipulant des fourrures, les fabricants de composés et de pesticides pour l'élevage des moutons et les travailleurs des vignobles. Aussi, un risque accru de cancer du poumon a été signalé chez les personnes exposées à des niveaux élevés d'arsenic dans l'eau potable ; et une relation exposition-réponse non linéaire a été observée dans la plupart des études montrant une association entre le risque de cancer du poumon et l'arsenic, sans effet apparent pour une exposition à faible dose (54).

#### **2.2.2.4. Silice**

Un risque accru de cancer du poumon a été systématiquement signalé dans les cohortes de patients atteints de silicose. De nombreuses études ont porté sur les travailleurs exposés à la silice cristalline dans les fonderies, la fabrication de poterie, la céramique, l'extraction de terre de diatomées, la fabrication de briques et la taille de pierre, dont certains auraient pu développer une silicose. Certaines études, ont fait état d'un risque accru de cancer du poumon et, dans les études positives, l'augmentation était faible, avec des preuves d'une relation exposition-réponse dans la gamme des fortes expositions (54).

#### **2.2.3. Pollution de l'air**

La pollution de l'air intérieur est considérée comme un facteur de risque majeur de cancer du poumon chez les femmes qui ne fument jamais et qui vivent dans plusieurs régions d'Asie. Elle comprend la combustion de charbon dans des maisons mal ventilées, la combustion de bois et d'autres combustibles solides, ainsi que les fumées provenant de la cuisson à haute température d'huiles végétales non raffinées telles que l'huile de colza. En Europe, une association positive entre divers indicateurs de la pollution de l'air intérieur et le risque de cancer du poumon a également été signalée. Le Centre International de Recherche sur le Cancer a pour sa part classé<sup>2</sup> la pollution de l'air extérieur comme un cancérigène pulmonaire établi chez l'homme (54).

### **3. Classification et stadification des Cancers Broncho-pulmonaire: Cas du Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules (CBNPC)**

Les cancers du poumon sont traditionnellement divisés en CNPC et CPC. Le premier représentant 80% des cas et le second 20% des cas restants. Les CPC ont un comportement agressif et sont traités de manière non chirurgicale dans la plupart des cas, tandis que les CNPC sont gérés par une combinaison de chirurgie et de thérapie adjuvante. La reconnaissance de la diversité des CNPC a conduit à leur sous-classification, notamment la classification de l'OMS en 2004 et 2015. Les principaux types de CNPC comprennent : l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules( encore appelé carcinome indifférencié (56).

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer du poumon non à petites cellules est la classification TNM (La lettre T qui est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur, la lettre N étant l'initiale de Node en anglais et qui fait référence au ganglion indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis et la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases. Dans le cas du cancer du poumon non à petites cellules. Seuls T1 (tumeur inférieure ou égale à 3 cm) et N0 (absence de métastase ganglionnaire), qui forment le stade IA, ne souffrent d'aucune ambiguïté : encore faut-il que le curage ganglionnaire ait été complet. IA est le stade précoce par excellence. Après lui, tout se complexifie. T2 peut être une tumeur de taille de plus en plus grande, mais aussi une tumeur quelle que soit sa taille qui envahit la plèvre viscérale, ou qui siège dans une bronche proximale. T3 peut être une tumeur de taille quelconque qui envahit la paroi (pariétale ± muscles + ± côtes..., diaphragme), le médiastin (plèvre médiastinale ± graisse ± péricarde) ou la bronche souche à moins de 2 cm de la carène.

N1 peut être localisé à l'intérieur du lobe, être extra lobaire, ou hilare, etc. Et N2 peut n'être la métastase que d'un ou plusieurs ganglions, que d'une seule ou plusieurs chaînes ganglionnaires anatomiques ou n'être présent qu'isolément en l'absence d'autres métastases ganglionnaires intrapulmonaires (« skip-metastasis » des auteurs anglo-saxons).

On distingue sur base de ces informations 5 stades allant du stade 0 au stade 4 qui sont :

- ❖ **Stade 0 (carcinome in situ ou adénocarcinome in situ)** : on observe des cellules cancéreuses seulement dans le revêtement de la voie respiratoire ou des sacs alvéolaires du poumon.
- ❖ **Stade IA** : la tumeur se trouve dans le poumon et mesure 3 cm ou moins. On peut ainsi diviser le stade IA :

**Stade IA1** – La tumeur au poumon mesure 1 cm ou moins ;

**Stade IA2** – La tumeur au poumon mesure plus de 1 cm mais pas plus de 2 cm ;

- ❖ **Stade IA3** – La tumeur au poumon mesure plus de 2 cm mais pas plus de 3 cm.
- ❖ **Stade IB** : la tumeur au poumon mesure plus de 3 cm, mais pas plus de 4 cm. Elle peut aussi :
  - Avoir envahi la principale voie respiratoire mais pas la région où la trachée se divise en bronche souche gauche et en bronche souche droite ;
  - Avoir envahi la membrane interne qui recouvre les poumons, soit la plèvre viscérale ;
  - Avoir causé l'affaissement d'un poumon ou bloqué une bronche et provoqué l'inflammation des tissus pulmonaires (pneumonite obstructive) d'une partie ou de la totalité du poumon.
- ❖ **Stade IIA** : la tumeur au poumon mesure plus de 4 cm mais pas plus de 5 cm ou bien elle a :
  - Envahi la principale voie respiratoire mais pas la région où la trachée se divise en bronche souche gauche et en bronche souche droite ;
  - Envahi la membrane interne qui recouvre les poumons ;
  - Causé l'affaissement d'un poumon ou bloqué une bronche et provoqué l'inflammation des tissus pulmonaires d'une partie ou de la totalité du poumon.
- ❖ **Stade IIB**

La tumeur au poumon mesure 5 cm ou moins et s'est propagée aux ganglions lymphatiques situés près des bronches.

OU L'un des énoncés suivants s'applique :

- La tumeur mesure plus de 5 cm mais pas plus de 7 cm.
- La tumeur a envahi la membrane externe qui recouvre les poumons, soit la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le nerf principal qui se rend jusqu'au diaphragme, soit le nerf phrénique, ou la membrane externe recouvrant le cœur (feuillet pariétal du péricarde).
- Il y a au moins 2 tumeurs dans un même lobe du poumon.

❖ **Stade IIIA**

La tumeur au poumon mesure 5 cm ou moins et s'est propagée aux ganglions lymphatiques situés à côté de la trachée, du même côté du corps que la tumeur, ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent sous la région où la trachée se divise en bronche souche gauche et en bronche souche droite, ou bien à tous ces ganglions. La tumeur peut aussi mesurer plus de 5 cm et l'un des énoncés suivants s'applique :

- Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés près des bronches.
- La tumeur a envahi l'une des parties du corps suivantes : le diaphragme, le médiastin, le cœur ou les gros vaisseaux sanguins près du cœur, la trachée, un nerf principal qui se rend au larynx, l'œsophage, un os de la colonne vertébrale (vertèbre) ou la région où la trachée se divise en bronche souche gauche et en bronche souche droite.
- Il y a au moins 1 autre tumeur dans le même poumon.

❖ **Stade IIIB**

La tumeur mesure 5 cm ou moins et le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés du côté opposé de la trachée ou du poumon ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent dans la partie inférieure du cou. La tumeur peut aussi mesurer plus de 5 cm ou il y a au moins une autre tumeur dans le même poumon. Le cancer s'est également propagé aux ganglions lymphatiques situés à côté de la trachée, du même côté du corps que la tumeur, ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent sous la région où la trachée se divise en bronche souche gauche et en bronche souche droite, ou bien à tous ces ganglions.

### ❖ **Stade III C**

La tumeur mesure plus de 5 cm ou il y a plus de 1 tumeur dans un lobe différent du même poumon. Le cancer s'est également propagé aux ganglions lymphatiques situés du côté opposé de la trachée ou du poumon ou aux ganglions lymphatiques qui se trouvent dans la partie inférieure du cou.

### ❖ **Stade IV**

Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance). On parle aussi de cancer du poumon non à petites cellules métastatique.

**Stade IVA** – L'un des énoncés suivants s'applique :

Le cancer s'est propagé à l'autre poumon, le cancer s'est propagé à la plèvre ou au péricarde, on observe un excès de liquide dans la plèvre ou le péricarde, ce qu'on appelle épanchement ou encore le cancer s'est propagé et on observe 1 nouvelle tumeur se développant à l'extérieur du thorax.

**Stade IVB** – Le cancer s'est propagé et on observe au moins 2 tumeurs qui se développent à l'extérieur du thorax.

Quand les médecins décrivent le stade, ils peuvent employer les mots : local, régional ou distant. Local signifie que le cancer se trouve seulement dans le poumon et qu'il ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps. Régional signifie que le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres parties du thorax, du même côté du corps que le cancer. Distant signifie que le cancer s'est propagé hors du thorax jusqu'à d'autres parties du corps (53, 54).

## **4. Principaux symptômes du cancer broncho-pulmonaire**

Il est possible que le cancer du poumon ne cause aucun signe ni symptôme aux tous premiers stades de la maladie. Les signes et symptômes apparaissent souvent au fur et à mesure que la tumeur grossit et provoque des changements dans le corps comme la toux ou l'essoufflement. Cependant d'autres affections médicales peuvent causer les mêmes symptômes que le cancer du poumon. Néanmoins, les signes et symptômes du CBNPC et du

CBPC sont les même ; et sont principalement: une toux qui s'intensifie ou qui ne disparaît pas ,essoufflement, respiration sifflante, douleur thoracique qui est constante et qui s'intensifie quand on respire profondément ou qu'on tousse, sang dans le mucus expulsé des poumons quand on tousse, infections broncho-pulmonaires comme la bronchite ou la pneumonie qui ne s'améliorent pas ou qui continuent de réapparaître, perte de poids, fatigue, enrouement ou autres changements qui affectent la voix, difficulté à avaler, affaissement du poumon, ganglions lymphatiques plus gros que la normale dans le cou ou au-dessus de la clavicule, accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural), douleur osseuse, maux de tête faiblesse (57). Ces symptômes doivent être analysés en tenant compte du statut fumeur ou ex-fumeur du patient.

Le tableau V résume les recommandations concernant les principaux symptômes et leurs fréquences d'apparition en cas de cancer broncho-pulmonaire.

**Tableau V :** Les signes fonctionnels les plus fréquents qui permettent d'évoquer le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire selon les recommandations du comité de surveillance des lignes directrices de l'American College of Chest Physicians (58)

Signes fonctionnels	Fréquence (%)
<b>Généraux</b>	
Perte de poids	0-68
Fièvre	0-20
Faiblesse	0-10
<b>Thoraciques</b>	
Toux	8-75
Dyspnée	3-60
Douleur thoracique	20-49
Hémoptysie	6-35
<b>Généraux</b>	
Douleur osseuse	6-25
Dysphagie	0-2
Syndrome cave supérieur	0-4

L'étude réalisée par Belmokhtar et ses collaborateurs au centre régional d'oncologie Hassan II entre octobre 2005 et décembre 2014 permet d'avoir une idée sur la fréquence des symptômes en cas de cancer broncho-pulmonaire au Maroc (tableau VI)

**Tableau VI :** Fréquence d'apparition des symptômes en cas de cancer broncho-pulmonaire selon le sexe au Maroc oriental(3)

	<b>Total</b>	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>
<b>Symptômes</b>			
Toux (N (%))	366 (49,59)	332 (49,48)	34 (50,75)
Douleurs thoraciques (N (%))	335 (45,39)	311 (46,34)	24 (35,82)
Hémoptysie (N (%))	237 (32,11)	221 (32,94)	16 (23,88)
Dyspnée (N (%))	228 (30,89)	199 (29,66)	29 (43,28)
AEG (N (%))	202 (27,37)	183 (27,27)	19 (28,36)

## **5. Diagnostic du cancer broncho-pulmonaire**

### **5.1. Délai de diagnostic**

Le diagnostic de certitude du cancer Broncho-pulmonaire impose une preuve histologique ou cytologique; et le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire doit être le plus court possible pour une prise en charge thérapeutique optimale ; mais malheureusement la majorité des cas, le diagnostic est tardif et uniquement 15 à 20% des cancers broncho-pulmonaires sont opérables au moment de leur diagnostic(58,59).

Dans leur étude, Mohan *et al.* ont démontré que le délai préhospitalier , qui est le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation d'un médecin généraliste est largement dépendant de la sévérité des symptômes, du niveau d'éducation des patients et des facteurs socio-économiques(60). Cette hypothèse a été confirmée par une étude menée à l'unité de soins, de formation et de recherche de pneumologie Befelatanama de Madagascar par Ravahatra et al. Entre janvier 2011 et décembre 2015, qui évoque la négligence des patients devant une toux qui est généralement banalisée par rapport à une dyspnée ou l'hémoptysie qui est d'ailleurs rare (tableau VII). Cette étude souligne également qu'en fonction de la situation

socio-économique, plusieurs patients préfèrent consulter un tradipraticien plutôt qu'un médecin(59). Toutes ces habitudes, sans oublier le fait que dans 25 % des cas les patients soient asymptomatiques, contribuent à retarder le diagnostic du cancer Broncho-pulmonaire qui finalement est fait à un stade avancé de la maladie (61).

**Tableau VII :** Répartition du délai de diagnostique en fonctions des signes évocateurs du cancer Broncho-pulmonaire(59)

signes	Effectifs n(%)	délai pré-hospitalier (jours)	délai hospitalier (jours)	délai total (jours)
dyspnée	29(67,44)	151,03	15,1	172,31
hémoptysie	9(19,56)	250	13,88	270,44
douleur thoracique	18(41,86)	182,22	14,5	202,16
Toux	35(81,39)	171,28	13,02	190,6

## 5.2. Les moyens de diagnostic du cancer Broncho-pulmonaire

Devant toute suspicion clinique du cancer Broncho-pulmonaire, un bilan diagnostique doit être fait dans de brefs délais en commençant par l'imagerie et suivi si nécessaire des examens anatomopathologiques(62).

### a. Examens de présomption : imagerie

➤ Une Radiographie du thorax( face et profil) : bien que n'étant pas l'examen par excellence en première intention, elle a l'avantage d'être facilement accessible, de permettre une première orientation rapide qui pourra être compléter par un scanner(62) .

➤ Un scanner thoracique avec injection de produits de contraste : en l'absence de contre-indication le scanner que ce soit la tomographie par émission de positrons couplé à la tomodensitométrie (TEP-TDM) l'imagerie par résonance magnétique (IRM), permet de compléter l'exploration et d'apporter des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non rétractile, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre ou du médiastin(63).

La normalité des examens d'imagerie n'exclut pas le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire; ceci dit en cas d'anomalies à la radiographie thoracique ou de forte suspicion clinique d'un cancer broncho-pulmonaire malgré un bilan radiologique normal, une consultation spécialisée (pneumologue, oncologue, chirurgien thoracique) à visée diagnostique doit être organisée dans les plus brefs délais(62).

#### **b. Confirmation du diagnostic : examens anatomopathologiques**

La confirmation de diagnostic du cancer Broncho-pulmonaire est faite suite à des examens anatomopathologiques soit de biopsie et ou de cytologie. Afin de réaliser ces examens, des prélèvements sont faits par des techniques suivant le type et la taille de la lésion. Ainsi en ce qui concernent les lésions centrales et les lésions périphériques de plus de 2 cm, **la fibroscopie Broncho-pulmonaire standard** est l'idéale avec une sensibilité de 88% ; par contre pour les lésions périphériques en général ou de moins de 2 cm en particulier, c'est soit **la ponction transthoracique** sous repérage TDM avec une sensibilité de 90%, ou **l'écho-endoscopie** (sensibilité globale de 56%) avec prélèvements à l'aiguille de la tumeur, ou d'adénopathies qui sont d'usage(58,61,63,64).

Le compte rendu anatomopathologique permet d'avoir des données concernant :

- ❖ Le type histologique de la tumeur, soit cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC), ou CBNPC ;
- ❖ le sous-type histologique pour les CBNPC chaque fois que possible : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, etc.

En cas de carcinome non à petites cellules non épidermoïde localement avancé ou métastatique, du matériel tumoral (biopsie, cytobloc) doit être envoyé à la plateforme de génétique moléculaire dont relève le centre pour effectuer des analyses complémentaires, à la recherche de biomarqueurs, effectuées dans le cadre du programme de l'institut national de cancérologie 2011, dont la présence est une indication à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ,ou de d'autres thérapies ciblées ( mutation du gène EGFR, translocation ou inversion du gène codant pour l'EML4-ALK ou encore recherche de mutations KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA)

## **II. Traitements du cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules**

### **1. Les différents types de traitements du Cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules**

#### **1.1. Les traitements conventionnels du cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules et leurs limites**

Le CBNPC est une tumeur fréquente de pronostic sévère et difficile à traiter. Afin d'offrir au patient dès le diagnostic une prise en charge optimale, cette dernière doit être discutée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), qui coordonnent au mieux les moyens thérapeutiques actuellement disponibles : chirurgie, radiothérapie externe (RT) et chimiothérapie anticancéreuse(CT) , compte tenu de la difficulté de traitement (65).

##### **1.1.1. Traitement du CBNPC de stade précoce (stade I et stade II)**

Le principal traitement de la maladie résécable et opérable de stade précoce (stade I et II) est la chirurgie, qui constitue la meilleure option pour la survie à long terme. Les taux de survie à cinq ans après une résection chirurgicale sont de 60 à 80% pour les patients atteints de CBNPC de stade I et de 30 à 50 % pour les patients atteints de CBNPC de stade II. Pour les patients qui refusent la résection chirurgicale ou qui présentent des tumeurs non résécables, la radiothérapie primaire peut être utilisée, comme la radiothérapie corporelle stéréotaxique. Cependant, la radiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée pour les patients de stade I et II. À ce jour, la chimiothérapie adjuvante à base de platine s'est avérée bénéfique pour les patients atteints de CPNPC de stade II et constitue la stratégie de traitement recommandée pour les patients ayant subi une résection complète (66).

##### **1.1.2. Traitement du CBNPC de stade III**

Le CPNPC de stade III est une maladie hétérogène qui va des tumeurs résécables avec des métastases microscopiques aux ganglions lymphatiques, en passant par une maladie volumineuse et non résécable impliquant de multiples emplacements nodaux. Le taux de survie à 5 ans varie entre 10 et 15% pour le stade IIIA-N2 et entre 2 et 5% pour le stade IIIA, maladie volumineuse avec atteinte médiastinale. Dans cette population hétérogène de patients atteints de CPNPC de stade III, les stratégies de traitement, y compris la radiothérapie, la chimiothérapie et la résection

chirurgicale, sont déterminées par la localisation de la tumeur et sa résection éventuelle. Le traitement standard consiste en une chirurgie suivie d'une chimiothérapie pour les patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA résécable. Des études cliniques ont montré que la chimiothérapie adjuvante prolongeait significativement le taux de survie et que la radiothérapie adjuvante pouvait améliorer le contrôle de la maladie réséquée de stade IIIA-N2. En outre, des méta-analyses de nombreuses études cliniques ont montré que la chimiothérapie néo-adjuvante apporte une modeste amélioration de 5 à 6% de la survie à cinq ans. En ce qui concerne les patients au stade IIIA non résécable, le traitement standard peut inclure une combinaison séquentielle ou simultanée de chimiothérapie et de radiothérapie (chimio radiation), et une radiothérapie externe pour les patients qui ne peuvent pas être traités par une thérapie combinée ; elles peuvent être réalisées de façon séquentielle pour les rendre moins toxiques pour le patient. Le but du traitement combiné est de diminuer l'incidence des métastases par CT et la rechute locorégionale par RT. Actuellement, aucun consensus n'est bien défini quant à la réalisation de ces combinaisons, mais des méta-analyses de plusieurs études cliniques randomisées ont montré que l'association à la chimiothérapie à base de platine réduit de 10 % le risque de décès par rapport à la radiothérapie seule. Plusieurs études cliniques ont également montré que la chirurgie radicale chez les patients de stade IIIA présentant des tumeurs primaires volumineuses peut augmenter de 50% le taux de survie à 5 ans par rapport aux patients ayant subi une résection incomplète.

Le CBNPC de stade IIIB représente environ 17.6 % de tous les cancers du poumon avec un taux de survie à 5 ans de 3 à 7%. Les options et la séquence des traitement de ce stade sont déterminées en fonction du site d'implication de la tumeur et de l'état de performance du patient. En général, les patients atteints d'un CBNPC de stade IIIB ne bénéficient pas de la chirurgie seule. La thérapie standard pour ces patients consiste en une combinaison séquentielle de chimiothérapie, de radiothérapie externe, ou d'immunothérapie. Ainsi, le bevacizumab bénéficie d'une AMM en association avec des sels de platine pour le traitement des formes opérables soit en 1<sup>ère</sup> ligne ou après rechute ou dans les formes métastatiques des CBNPC à l'exclusion des sous-types épidermoïdes. Comme traitement palliatif, le CBNPC de stade IIIB peut recevoir une radiothérapie externe seule pour soulager la douleur et d'autres symptômes afin d'améliorer la qualité de vie (56, 57).

### **1.1.3. Traitement du CBNPC de stade IV**

Dans ce cas, la priorité est donnée à la qualité de vie du patient tout en cherchant à améliorer sa survie et à diminuer la progression tumorale. Le choix du traitement doit tenir compte de l'état du patient (état général, facteurs de comorbidité associés, statut psychosocial, les caractéristiques moléculaires du cancer). Les options de traitement standard pour le CBNPC de stade IV peuvent inclure une radiothérapie externe palliative, une chimiothérapie combinée, et une thérapie ciblée, ainsi que toute thérapie au laser ou radiothérapie endoscopique interne selon les besoins. Comme pour la radiothérapie, la chirurgie peut également être utilisée dans certains cas pour soulager les symptômes liés à la maladie. Le bevacizumab associé aux sels de platines est une nouvelle alternative possible pour les stades métastatiques. Chez les patients restants alités au moins 50% du temps et chez les patients âgés de plus de 70 ans, une monothérapie (à base de vinorelbine ou de gemcitabine) ou une association de molécules de 3<sup>ème</sup> génération sans sel de platine pourra être proposée seule ou en association. La vinorelbine administrée par voie orale contribue à augmenter la qualité de vie (56, 57)

### **1.2. Les thérapies ciblées**

Depuis le début des années 2000 et avec l'apparition des cytotoxiques de troisième génération, la prise en charge du CBNPC de stade avancé a été orientée selon le type histologique (adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou autre); et la survie moyenne atteint désormais 12 mois et plus. Quelques années plus tard, l'évolution des techniques de séquençage moléculaire, de recherche pharmacologique et des essais cliniques ont permis l'identification d'anomalies oncogéniques ainsi que le développement de nouvelles thérapies ciblées et la définition de profils moléculaires particuliers prédictifs de réponse à ces thérapies. Si EGFR et ALK sont les cibles les plus connues et les seules accessibles à une thérapie ciblée, ayant de nos jours une autorisation de mise sur le marché (AMM), d'autres anomalies oncogéniques de plus en plus rares ont été mises en évidence, avec pour conséquence un essor considérable de la recherche dans ce domaine afin de les rendre accessibles pour des traitements spécifiques (tableau VIII)

**Tableau VIII : Résumé des cibles thérapeutiques dans le CBNPC (67)**

<b>anomalie génétique</b>	<b>locus</b>	<b>épidermoïdes</b>	<b>adénocarcinomes</b>
<b>mut AKT1</b>	14q32	1 %	rare
<b>mut BRAF</b>	7p34	1-3%	1-3%
<b>mut DDR2</b>	1q23,3	4%	1%
<b>fusion ELM4-ALK</b>	2p21, 2p23	< 5%	2-7%
<b>mut EGFR</b>	7p12	< 5%	10-15%
<b>ampl FGFR1</b>	8p12	22%	1%
<b>mut HER2</b>	17q11,2	1%	2-5%
<b>ampl HER2</b>		3-5%	5-9%
<b>mut KRAS</b>	12p12,1	< 6%	15-30%
<b>mut LKB1</b>	19p13,3	5%	20-34%
<b>mut MET</b>	7q31,1	< 5%	< 5%
<b>ampl MET</b>		2-5%	2-5%
<b>mut PI3KCA</b>	3q26,3	16%	< 5%
<b>ampl PI3KCA</b>		33%	6%
<b>mut PTEN</b>	10q23,3	8%	2%
<b>réarrangement ROS1</b>	6q22	< 1%	1-2%
<b>ampl SOX2</b>	3q26,3	23%	rare
<b>TP53</b>	17p13,1	50-81%	35-70%

Abréviations : *mut* = mutation, *ampl* = amplification

### 1.2.1. Les Inhibiteurs des tyrosines-kinases

Un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est une thérapie ciblée qui agit en bloquant des enzymes connues sous le nom de tyrosine kinases. Ces enzymes sont impliquées dans la croissance et le développement des cellules. En effet, les tyrosine-kinases (TK) et leurs récepteurs jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire des facteurs de croissance et dans la régulation cellulaire. Les inhibiteurs des tyrosines-kinases (ITK) se fixant de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP bloquent ainsi l'activation des sites TK. Par conséquent, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération cellulaire. Les ITK ne sont prescrits que dans certains cas de cancers Broncho-pulmonaires non à petites cellules notamment lorsque la tumeur est porteuse de certaines altérations moléculaires. Il s'agit de la mutation activatrice de la protéine EGFR (pour l'erlotinib, le géfitinib et l'afatinib) et des translocations ALK ou ROS1 (pour le crizotinib)(68).

## ➤ Ciblage de l'EGFR

Les mutations activatrices du domaine TK de l'EGFR sont retrouvées dans 10 à 26% des carcinomes Broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC), avec une prévalence nettement plus élevée dans les carcinomes non-épidermoïdes, chez les femmes, chez les non-fumeurs et dans les populations asiatiques. Elles concernent essentiellement les exons 19 (44%) et 21 (41%) et confèrent une sensibilité accrue aux ITK spécifiques de ce récepteur (ITK de l'EGFR). Les ITK de l'EGFR de première génération, géfitinib (Iressa®) et erlotinib (Tarceva®), sont disponibles en France depuis 2009 et ont prouvé leur efficacité en traitement de première ligne ou plus des tumeurs Broncho-pulmonaires avancées EGFR+. Sept essais de phase III les ont comparés en première ligne à un doublet à base de platine chez des patients atteints de CBNPC EGFR+ ou dans des populations asiatiques où les mutations positives de l'EGFR sont plus fréquentes. Ils ont montré de façon homogène une amélioration de la survie sans progression (SSP) en faveur des ITK sans toutefois améliorer la survie globale (SG). L'absence de bénéfice en SG est expliquée en partie par le cross-over : certains patients n'ayant pas reçu l'ITK en première ligne ont pu le recevoir en deuxième ligne. Le géfitinib et l'erlotinib ont été comparés en phase III chez 561 patients EGFR+ prétraités. Les critères de non-infériorité du géfitinib n'ont pas été atteints, mais les différences en termes de SSP (objectif principal), de SG et de temps jusqu'à progression n'étaient pas significatives. Cependant, leur efficacité initiale se heurte à l'apparition de résistances expliquées par différents mécanismes, notamment : la présence d'une mutation de résistance T790M qui est la plus fréquente, l'activation en amont des voies de signalisation RAS/RAF/ERK et PI3K/AKT/mTOR via amplification ou mutations de MET, l'amplification ou mutation de PI3KCA, l'activation de la voie de l'IFG-1R, l'implication d'HER2, la transition épithélio-mésenchymateuse et/ou transformation histologique, etc. Par ailleurs, il est important de prendre en compte les toxicités cutanées et digestives qui peuvent entraîner une altération significative de la qualité de vie et avoir un impact sur l'observance thérapeutique. L'apparition d'une résistance secondaire aux ITK de première génération a amené au développement d'ITK de deuxième (afatinib et dacomitinib) et de troisième génération (AZD 9291, CO-1686, et plus récemment HM71713), tous inhibant in vitro la mutation T790M. L'afatinib et le dacomitinib sont des inhibiteurs pan-HER qui bloquent de façon irréversible la famille des récepteurs ErbB, dont l'EGFR. Deux essais comparant afatinib et chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne ont fait l'objet d'une analyse poêlée de survie globale (ASCO 2014

Abstract 8004) : avec une médiane de suivi de plus de 30 mois, la survie globale était significativement plus longue dans le bras afatinib que dans le bras chimiothérapie (27.3 mois versus 24.3 mois respectivement,  $p = 0.037$ ). Il semble que le bénéfice soit restreint à la mutation activatrice de l'exon 19 et non de l'exon 21. La combinaison de l'afatinib et du cétuximab a elle aussi été évaluée chez les patients mutés pour l'EGFR avec et sans mutation de résistance T790M. Le taux de réponse partielle est de 30% dont 32% de T790M, mais la toxicité est importante, en particulier au plan digestif. Il n'a pas été rapporté d'étude de phase III randomisée évaluant frontalement les différents ITK permettant d'en préférer un à un autre. En cas de résistance à l'erlotinib ou au géfitinib, les inhibiteurs de seconde génération sont peu efficaces, remettant en question leur valeur réelle en cas de mutation T790M. Les ITK de l'EGFR de troisième génération inhibent spécifiquement la forme mutée de l'EGFR, ce qui leur confère une meilleure tolérance avec une très nette diminution de la toxicité cutanée et digestive. Ils sont par ailleurs efficaces sur la mutation T790M. Trois ITK sont actuellement en cours d'évaluation : l'AZD9291, le CO-1686 et le HM61713. Cette nouvelle classe de molécules apparaît clairement comme une solution pour la prise en charge de la résistance aux ITK de l'EGFR de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération lorsqu'elle est rattachée à la mutation T790M. La qualité de vie semble elle aussi améliorée du fait de leur faible toxicité digestive et cutanée. Les principaux effets secondaires rencontrés sont l'hyperglycémie (pour le CO-1686) et l'allongement de l'espace QT, dont les mécanismes sont encore mal compris. Leur place en première ligne restera à préciser. Le nécitumumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 anti-EGFR qui rentre en compétition avec la liaison du ligand au récepteur et empêche donc son activation. EGFR est détectable chez quasiment 85% des patients atteints de CBNPC avancés. Un essai randomisé de phase III a comparé son efficacité en association à une chimiothérapie par cisplatine-gemcitabine en première ligne chez 1093 patients atteints d'un carcinome épidermoïde Broncho-pulmonaire avancé. Son utilisation améliore significativement la SG, la SSP et le taux de contrôle de la maladie, avec un profil de toxicité acceptable (NCT00981058, ASCO 2014 : abstract 8008). L'amplitude du bénéfice peut faire débat (59-62).

### ➤ **Ciblage d'ALK**

La protéine ALK est un récepteur aux tyrosine-kinases de la superfamille des récepteurs à l'insuline. L'altération la plus fréquente de son gène est une inversion du bras court du chromosome 2 aboutissant à la formation du gène de fusion EML4-ALK, avec activation de certaines voies de signalisation contrôlant la prolifération et la survie cellulaire. Ce gène est retrouvé dans 3 à 7% des CBNPC, surtout dans les adénocarcinomes des sujets jeunes souvent fumeurs ou ex-fumeurs. Le crizotinib est un inhibiteur des protéines ALK qui a obtenu pour l'instant son AMM en 2<sup>ème</sup> ligne, mais son efficacité a également récemment été démontrée en première ligne. L'acquisition de mutations secondaires peuvent en réduire l'efficacité. Le céritinib, disponible en Autorisation temporaire d'utilisation( ATU) en France, a montré une réponse objective de 67% et 69% respectivement chez 180 patients ALK+ dont 59 évolutifs sous crizotinib. L'alectinib semble efficace, notamment sur les métastases cérébrales (36).

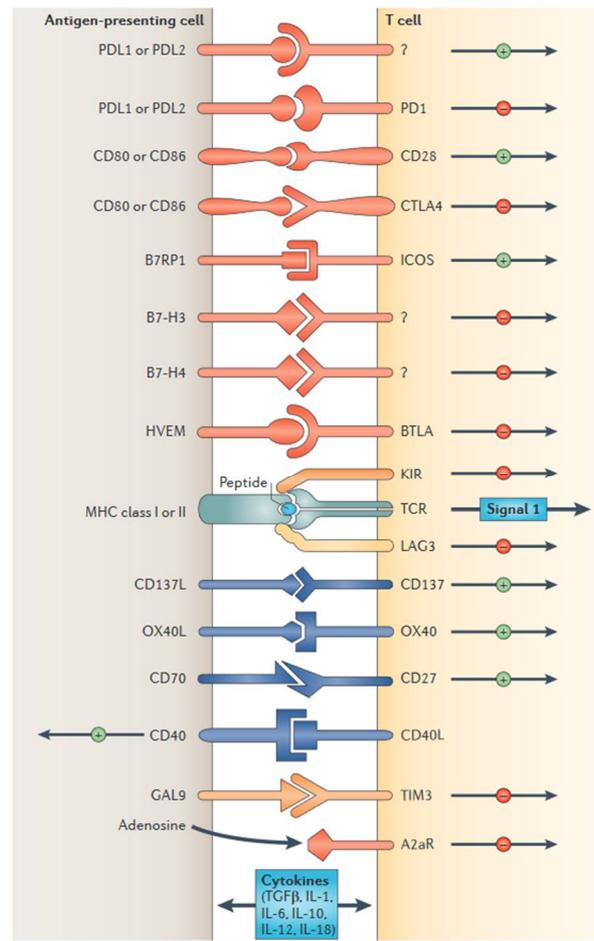
### **1.3. Les inhibiteurs de l'angiogenèse**

Les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de l'anglais (vascular endothelial growth factor, VEGF) ne sont en fait pas des thérapies ciblées au sens où ils ne ciblent pas une voie d'addiction oncogénique. L'intérêt de leur utilisation a été confirmé par une méta-analyse récente. Le bévacizumab est le premier anticorps monoclonal anti-VEGF, qui a démontré une amélioration de la survie chez des patients atteints d'un carcinome Broncho-pulmonaire non épidermoïde en association avec une bithérapie à base de platine. Les contre-indications sont claires et doivent être respectées (carcinome épidermoïde, tumeurs excavées, contact avec les vaisseaux). Il améliore la survie sans progression en association avec l'erlotinib.

Le nintédanib, triple inhibiteur d'angiokinase qui bloque simultanément trois récepteurs de facteur de croissance impliqués dans l'angiogenèse, a significativement augmenté la survie sans progression chez des patients en échec de chimiothérapie à base de platine et la survie globale dans un sous-groupe d'adénocarcinomes. En outre, le ramucirumab, anticorps monoclonal anti-VEGFR-2, a augmenté la survie sans progression et la survie globale en association avec le docetaxel en deuxième ligne, quelle que soit l'histologie, mais au prix d'une plus grande toxicité (58, 63).

#### 1.4. L'Immuno-oncologie dans le traitement du Cancer Broncho-pulmonaire

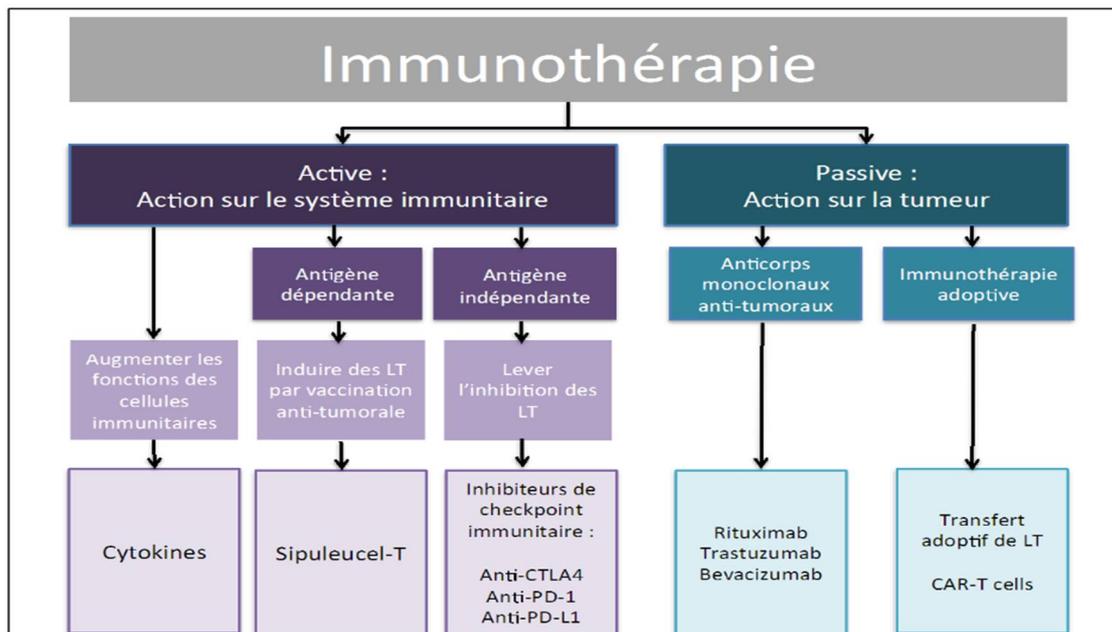
La myriade d'altérations génétiques et épigénétiques caractéristiques de tous les cancers a fournit un ensemble diversifié d'antigènes que le système immunitaire peut utiliser pour distinguer les cellules tumorales de leurs homologues normales. Dans le cas des cellules T, l'amplitude et la qualité finale de la réponse qui est initiée par la reconnaissance de l'antigène via le récepteur des cellules T (TCR), sont régulées par un équilibre entre les signaux Co-stimulants et inhibiteurs, c'est-à-dire les points de contrôle immunitaires (64, 65) ( figure 13).



**Figure 13 :** Les multiples interactions Co-stimulantes ou inhibitrices régulant les réponses des cellules T (76).

### 1.4.1. Définition de l'immunothérapie du cancer

Par définition, l'immunothérapie est un traitement qui vise à « mobiliser les défenses immunitaires du patient contre sa maladie. » En effet, le corps humain est protégé par un système immunitaire. Celui-ci est composé de cellules spécialisées présentes dans le sang, les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus, et produites par la moelle osseuse. Elles assurent **la protection de l'organisme contre les attaques extérieures** (microbes, virus...). Ces "envahisseurs" sont détectés, identifiés, attaqués et éliminés par les défenses immunitaires dites "cellule spécialisées". Ces cellules spécialisées devraient aussi reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Pourtant, elles semblent incapables de le faire. Les recherches ont montré que les **cellules de défense immunitaire étaient capables de réagir face aux cellules cancéreuses**. Mais il arrive que cette réaction immune soit **trop faible** ou **trop tardive** pour être efficace (77). C'est la raison pour laquelle les scientifiques ont réfléchi à l'apport à l'organisme des substances capables de booster et de mobiliser ses défenses immunitaires en vue d'une action contre le cancer, appelées immunothérapies. Elles sont organisées en plusieurs types comme décrit ci-après (figure 14)



*CAR Chimeric Antigen Receptor ; CTLA4 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 ; LT Lymphocytes T ; PD-1 Programmed Death 1 ; PD-L1 Programmed Death Ligand 1.*

**Figure 14 :** Les différents types d'immunothérapies(78)

#### 1.4.2. Historique de l'immunothérapie du cancer

L'immunothérapie est la dernière révolution dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladies cancéreuses. Révolution récente, mais concept ancien. L'immunothérapie des cancers est née de la conjonction d'observations cliniques et de démarches expérimentales découlant de la théorie de la surveillance immunitaire. Il s'agit des observations du médecin **William B. Coley**. Il était un orthopédiste américain et travaillait au New York Cancer Hospital de New York, qui fait partie aujourd'hui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. À la suite du décès d'une de ses patientes d'un cancer osseux, il se plongea dans les archives de son hôpital et y trouva le cas d'un patient atteint de sarcome dont la tumeur avait régressé à la suite d'une injection aiguë de *Streptococcus pyogenes*. Une étude bibliographique lui apprenant que d'autres cas de ce type avaient été rapportés, **Coley** décida d'injecter des préparations de streptocoques directement dans les tumeurs (79). Cette démarche thérapeutique, considérée comme l'acte fondateur de l'immunothérapie des cancers, bien qu'abandonnée aujourd'hui, a cependant eu des conséquences majeures. Sur le plan conceptuel. Il a établi l'immunothérapie comme une possibilité à considérer dans le traitement des cancers. Sur le plan fondamental, elle a permis la découverte du facteur sérique induit par les endotoxines bactériennes( de l'anglais tumor necrosis factor (TNF) )et pouvant faire régresser des sarcomes et autre tumeurs, mais aussi la cachexie et le choc septique (80). Le TNF a été aussi utilisé pour traiter des mélanomes des membres par circulation extracorporelle.

En outre, la découverte des cytokines activatrices des lymphocytes T a abouti, au cours des années 1980, au développement de thérapeutiques efficaces dans certains cancers. Ainsi, l'interféron alpha(IFN $\alpha$ ) a été utilisé avec un certain succès dans le traitement des leucémies, de myélomes ou de mélanomes. L'interleukine-2 (IL-2) a pour sa part à forte dose a induit des régressions spectaculaires de mélanomes et de cancers du rein, mais au prix d'une toxicité majeure, ressemblant à une réaction du greffon contre l'hôte( de l'anglais Graft versus host reaction : GVH), qui en a fait progressivement abandonner l'utilisation. L'utilisation de d'autres cytokines, comme l'IL-12, a été également abandonnée pour raison de toxicité (79,81). La meilleure connaissance de la physiologie du système immunitaire a permis d'identifier des molécules de la membrane des lymphocytes, en particulier des lymphocytes

T, qui bloquent leur activation. Elles sont exprimées sur les lymphocytes qui s'épuisent au cours d'une réaction prolongée comme dans des infections chroniques et des cancers : il s'agit des inhibiteurs de points de contrôle(ou check-point inhibiteurs en anglais (CKI)). Ces CKI sont présents sur les lymphocytes T qui infiltrent les cancers, ainsi que leurs ligands exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et les cellules tumorales (76). L'utilisation d'anticorps bloquant l'interaction d'un CKI avec son ligand est en train de révolutionner les traitements des cancers en induisant des réponses complètes et durables chez des patients atteints de cancers extrêmement agressifs comme les mélanomes, les cancers du poumon et de nombreux autres. C'est à **James P. Allison**, Prix Lasker 2015, que revient le mérite d'avoir porté cette thérapie depuis des expériences chez les souris jusqu'aux premiers essais chez l'homme. Nous pouvons citer en guise d'exemple, CTLA-4, identifiée par **Pierre Golstein** dans les années 1985, qui est une molécule qui apparaît sur la membrane des lymphocytes T activés et, après liaison à son ligand exprimé sur des cellules présentatrices d'antigène, bloque l'activation lymphocytaire. Un anticorps anti-CTLA-4 interrompt cette liaison et « libère » les lymphocytes T au sein des tumeurs permettant au patient de rejeter son cancer. Les anticorps anti-CTLA-4 induisent des survies de plusieurs années chez des patients atteints de cancers métastatiques dont l'espérance de vie était de quelques mois. Néanmoins, CTLA-4 étant un CKI très proximal dans l'activation des lymphocytes T, son blocage entraîne des syndromes auto-immunes dont certains peuvent être graves ou invalidants (76).

Le second CKI ciblé, ainsi que son ligand PD-L1, est la protéine PD-1. Identifié par **Tasuku Honjo** dans les années 1990, elle est exprimé dans des lymphocytes T activés dans les tissus qui peuvent exprimer les ligands PD-L1 et PD-L2. Son blocage, soit par des anticorps anti-PD-1 ou de ses ligands anti PD-L1, voire anti PD-L2, induit donc moins d'auto-immunité systémique. Il représente peut-être la plus forte avancée dans le traitement des cancers avec des réponses tumorales et des survies longues voire des guérisons dans de nombreux cancers (cancers du poumon, de la vessie, lymphome de Hodgkin, mélanomes, cancers du rein, cancers du côlon hypermutés, etc.) (82). CTLA-4 et PD-1 ne sont que les premiers d'une longue liste de CKI, certains inhibiteurs (LAG-3, TIM3...), d'autres activateurs (CD137, OX40...) dont le ciblage, en combinaison avec les précédents, ouvre des possibilités infinies de traitements adaptés au cancer de chaque patient. Cependant, ces approches de CKI ont un frein : elles nécessitent que les

cellules tumorales expriment des antigènes reconnus par les lymphocytes T intra-tumoraux, ce qui est le cas dans des cancers ayant de nombreuses mutations somatiques comme les mélanomes, les cancers pulmonaires des fumeurs, certains cancers coliques ou autres avec des défauts dans les enzymes de réparation de l'ADN. Ce sont d'ailleurs les cancers dans lesquels les anticorps anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 sont efficaces (79). Il faut également noter qu'en dépit de l'amélioration du taux de survie global, la majorité des patients ne présentent pas forcément de réponse et le bénéfice clinique n'est pas toujours prolongé, soulignant la nécessité de développer des biomarqueurs prédictifs d'efficacité (83).

### **1.4.3. Les Biomarqueurs de l'immunothérapie en oncologie**

Comme défini plus haut dans notre travail, un biomarqueur est une caractéristique mesurée objectivement et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux, pathologiques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique. En immunothérapie, il s'agit plus des indicateurs permettant de prédire une réponse favorable aux traitements. Pour connaître et mieux comprendre le fonctionnement de ces biomarqueurs, il serait plus judicieux de commencer par comprendre le cycle de l'immunité antitumorale. L'immunité antitumorale adaptative est un processus complexe et incomplètement compris. **Chen et Mellan** proposent de le décomposer en sept étapes, dont l'enchaînement forme le « cycle de l'immunité antitumorale » (84) :

- Relargage de néo-antigènes tumoraux par les cellules tumorales, notamment à la suite de leur apoptose, et captation par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (CPA) ;
- Présentation des antigènes tumoraux par les CPA aux lymphocytes T, au sein des organes lymphoïdes ;
- Initiation (ou priming) et activation des lymphocytes T (CD8+), cellules effectrices de la réponse immunitaire ;
- Recrutement des lymphocytes T vers la tumeur ;
- Infiltration de la tumeur par les lymphocytes T ;
- Reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T, via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) ;

- Destruction des cellules tumorales, aboutissant à nouveau au relargage d'antigènes tumoraux et à la relance du cycle de l'immunité antitumorale, conduisant à l'amplification de la réponse antitumorale.

Chaque étape de ce cycle peut être le siège de régulations fines facilitant ou restreignant l'immunité antitumorale. Dans ce cadre, les cellules tumorales peuvent induire, pour leur propre avantage, un phénomène de tolérance du système immunitaire ; phénomène qui est médié en partie par les checkpoints immunitaires associés au lymphocyte T, dont CTLA4 et PD-1/PD-L1 (83). La compréhension de ce cycle permet de relever plusieurs biomarqueurs classés comme suit :

#### **a. Les biomarqueurs immunologiques**

##### **❖ Expression de PDL-1**

À l'état normal, PD-L1 est exprimé par certains macrophages et peut être induit dans les lymphocytes activés (T, B ou NK), les cellules endothéliales et d'autres cellules du microenvironnement tumoral (83). En situation pathologique, les cellules tumorales peuvent exprimer PD-L1 afin d'échapper à l'élimination par les cellules immunitaires grâce à la liaison inhibitrice PD-1/PDL-1. L'expression tumorale de PD-L1 peut donc constituer une cible logique et un biomarqueur prédictif de l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1. La détermination immunohistochimique de PD-L1 s'inscrit actuellement comme un biomarqueur prédictif incontournable pour l'immunothérapie anti PD-1/PD-L1. Les récents résultats de l'essai KEYNOTE-024 ont montré la supériorité du pembrolizumab comparé à la chimiothérapie, en première ligne métastatique des cancers du poumon non à petites cellules exprimant un taux de ligands PD-L1  $\geq 50\%$ . Ces données vont conduire en France à la prescription de cette immunothérapie, conditionnée par une recherche préalable de l'expression de PD-L1 par immunohistochimie (85). Néanmoins il faut noter que pour une tumeur qui présente un faible nombre de lymphocytes T cytotoxiques (CTL CD8+) dans son microenvironnement, un traitement par un anti PD-1 a peu de chance de déclencher une réponse immunitaire spécifique malgré l'expression tumorale de PDL-1 (86) ; ce qui prouve la nécessité d'une immunité de base pour une efficacité des anti PD-1.

## ❖ « Signature moléculaire immunologique »

À partir d'un ensemble de données portant sur 5295 tumeurs du sein, du colon, du poumon, des ovaires et de la prostate, neuf signatures de gènes immunitaires ont été identifiées, et toutes étaient pronostiques pour un ou plusieurs types de tumeurs (87). La plupart des signatures de gènes immunitaires identifiées provenaient principalement de cellules immunitaires infiltrées. Les signatures de gènes immunitaires se sont avérées prédictives de la réponse à l'inhibition du point de contrôle chez des patients atteints de mélanome traités par l'ipilimumab (88). Une signature correspondante à une activité cytolytique, caractérisée notamment par l'expression de la perforine et du granzyme A, est associée à l'efficacité des anti-CTLA4 dans les mélanomes (72, 78). L'expression de l'INF $\alpha$  et des gènes induits par ce même facteur est corrélée à l'efficacité des anti-PD-1 dans les mélanomes et, dans une moindre mesure, dans les cancers du poumon (90).

### **b. Biomarqueurs génétiques**

#### ➤ **Charge mutationnelle**

La charge mutationnelle de la tumeur (TMB, tumor mutational burden) a été l'un des premiers marqueurs de réponse aux anti-PD-1 étudié par le séquençage de nouvelle génération (NGS). Celle-ci est le plus souvent définie comme le nombre de mutations non-synonymes (entraînant le changement d'un acide aminé) par mégabase séquencée. La grande majorité des études tendent à montrer que plus une tumeur présente un fort TMB, meilleure sera la réponse aux anti PD-1 (91). Ce résultat peut s'expliquer par la relation étroite qui existe entre TMB et le nombre d'antigènes associés à la tumeur (TAA). En effet, la formation de TAA est la conséquence directe de mutations non synonymes, non corrigées par les mécanismes de réparation de l'ADN et intervenant dans des régions codantes du génome. Ainsi, plus une tumeur présente de mutations, plus elle est susceptible de former des TAA. La charge mutationnelle tumorale évaluée par le séquençage de l'exome complet permet alors de prédire une meilleure survie sans progression avec une immunothérapie qu'avec une chimiothérapie. Toutefois, ce caractère prédictif n'a pas été confirmé en termes de survie globale. Une des difficultés de cette dernière approche, au-delà de son coût, de sa faisabilité limitée sur tissu et de la lourdeur du traitement bio-informatique des données, réside dans le fait que toutes les mutations ne génèrent pas de néo-épitopes immunogènes et n'ont donc pas la même valeur vis-à-vis de la réponse à l'immunothérapie (92).

### ➤ Les mutations oncogéniques

Des déterminants génomiques de réponse ou de résistance à l'immunothérapie ont été identifiés. Il est en particulier démontré que les mutations de KRAS (V-Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), présentes dans 25% des adénocarcinomes, confèrent à la tumeur une plus grande sensibilité à l'immunothérapie, surtout lorsqu'une mutation de TP53 lui est associée (35 à 57% de réponse objective à l'immunothérapie contre moins de 20% dans la population CBNPC globale). À l'inverse, les mutations inactivatrices de STK11 (serine/threonine kinase 11), présentes dans 15% des adénocarcinomes, en particulier lorsqu'elles sont accompagnées de mutations de KRAS ou de PTEN (phosphatase and tensin homolog), sont associées à de moindres réactions inflammatoires au sein du microenvironnement tumoral et à une résistance à l'immunothérapie (moins de 7.5% de réponse objective à l'immunothérapie pour les tumeurs avec mutations de KRAS et STK11) (81, 82).

En ce qui concerne l'intérêt de la mutation du gène codant pour le récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) et de la translocation du gène codant pour la protéine ALK, comme marqueurs d'efficacité des inhibiteurs des points contrôle les avis sont divergents. D'une part, pour certains l'activité oncogénique d'ALK et d'EGFR dans les cancers du poumon avec réarrangement d'ALK ou mutation d'EGFR, et les lymphomes avec réarrangement d'ALK, induisent l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (83). Ainsi, vue la relation positive qui existe entre l'expression de PD-L1 et l'efficacité des anti-PD-1/PD-L1, on devrait alors noter une efficacité de ces immunothérapies pour les tumeurs présentant une mutation de l'EGFR et la translocation de l'ALK. Cependant, certains essais cliniques avec les anti-PD-1, nivolumab et pembrolizumab, suggèrent une absence de bénéfice de l'immunothérapie au sein des patients ayant des tumeurs EGFR mutées (83). Une analyse rétrospective récente de patients mutants à l'EGFR et de patients ALK-positifs traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 a montré que les réponses objectives n'étaient que de 3.6% (1/28) et 23.3% (7/30) respectivement chez les patients atteints de CBNPC mutants à l'EGFR ou ALK-positifs (94). Une étude complémentaire a montré qu'au sein de patients atteints des cancers du poumon EGFR mutés ou ALK-réarrangés, le taux de réponse aux anti-PD-1, la densité de lymphocytes T CD8+ et l'expression de PDL1 étaient inférieurs à ceux des patients porteurs de cancers du poumon sans altération d'EGFR et d'ALK

(95). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les cancers du poumon EGFR-mutés et ALK-réarrangés sont associés à une absence ou un faible taux de tabagisme et donc potentiellement à une charge mutationnelle moindre, ce qui expliquerait une faible immunogénicité, une immunité antitumorale préexistante moindre et donc microenvironnement peu favorable à l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 (voir partie 3 pour plus de détails).

Ces thérapies ciblées constituent un moyen efficace et prometteur de personnaliser le traitement du cancer du poumon. Toutefois, une résistance à ces traitements se développe souvent et les effets secondaires peuvent poser problème. Par conséquent, le défi clinique consiste à déterminer pour chaque patient la combinaison thérapeutique la plus efficace qui peut fournir un traitement optimal avec un minimum d'effets secondaires (66).

#### **1.4.4. Les différentes immunothérapies disponibles dans le traitement du cancer du poumon**

Une dizaine d'immunothérapies utilisées dans le traitement du cancer du poumon sont actuellement disponibles sur le marché et d'autres sont encore en cours d'étude. Nous pouvons citer à titre d'exemple : le nivolumab, le pembrolizumab, le Tremelimumab, le Bevacizumab, le cétuximab l'Ipilimumab, et le Ramucirumab qui est en cours d'étude. Nous retrouvons quelques-unes d'entre elles sur le marché pharmaceutique marocain (tableau VIV)

**Tableau IX :** Quelques spécialités d'immunothérapie disponibles au Maroc selon le site médicament.ma

<b>Nom de spécialité</b>	<b>DCI</b>	<b>Dosage</b>	<b>PPV</b>
TECENTRIQ	Atézolizumab	1200MG/20ML	47524 Dhrs
KEYTRUDA	Pembrolizumab	100 MG/4ML	33694 Dhrs

### **III. Immunothérapie : cas du Pembrolizumab**

#### **1. Historique du Pembrolizumab**

Le pembrolizumab, classé comme antinéoplasique et immunomodulateur, c'est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 kappa anti-PD-1 qui a été largement étudié dans de nombreuses tumeurs malignes ; notamment dans le traitement du mélanome réfractaire au traitement ciblé.

Connu sous le nom de KEYTRUDA, le pembrolizumab est un médicament de tableau A, à usage hospitalier commercialisé au Maroc depuis 2017 en flacon de 100mg/4ml au prix hospitalier de 33044dh le flacon(96).

Depuis l'obtention de sa première Autorisation de Mise sur le Marché(AMM) en juillet 2015 en Europe pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ; on a assisté à plusieurs extensions de ses indications notamment, en juillet 2016 dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 1$  %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. En janvier 2017 dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50$  %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. En mai 2017 dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. En Août 2017 dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. En juillet 2018 : dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$ . Et en Septembre 2018 en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK ; pour ne citer que ceux-là (97). Toutes ces extensions témoignent de l'importance du Pembrolizumab dans les avancées thérapeutiques du cancer.

## 2. Monographie du pembrolizumab

### 2.1. Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Sous le nom de KEYTRUDA®, le pembrolizumab est disponible sous deux formes (tableau X)

- Poudre pour solution injectable: flacon à dose unique renfermant 50mg de poudre lyophilisée de pembrolizumab; poudre blanche ou blanc cassé pour reconstitution. Chaque flacon contient 50mg de pembrolizumab avec un remplissage excédentaire contrôlé de 20% (contenu total par flacon : 60mg). Après l'ajout de 2,3mL d'eau stérile pour injection, la solution reconstituée contient 25mg de pembrolizumab par ml.

- Solution injectable : flacon à dose unique renfermant une solution dont la concentration est de 100mg/4mL (25mg/ml); solution limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre. Chaque flacon de 4mL contient 100mg de pembrolizumab avec un remplissage excédentaire contrôlé de 0,25mL (contenu total par flacon: 4,25mL)(98)

**Tableau X :** Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique /teneur/composition	Ingrédients non médicaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour solution injectable à 50 mg	Eau stérile pour injection, L-histidine, onochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et sucrose
	Solution injectable à 100 mg/flacon de 4 mL	

### 2.2. Le mode d'action, pharmacodynamie et pharmacocinétique du pembrolizumab

#### 2.2.1. Mode d'action

Le pembrolizumab agit en bloquant la voie PD-1/PD-L1. PD-1 est un antigène appelé communément protéine de la mort cellulaire programmé 1 qui possède principalement deux ligands PD-L1(encore appelé B7-H1 ou CD274) et PD-L2( encore appelé B7-DC ou CD273) (99).

La voie PD-1/PD-L1 est comme défini plus haut, l'un des points de contrôle permettant de réguler l'activité du système immunitaire, notamment celle des lymphocytes T. En effet PD-1 est exprimé que sur les lymphocytes T activés, TCD4+ et CD8+, les cellules B, les cellules tueuses naturelles (NK : Natural Killer), les macrophages et les cellules dendritiques (100) ; pour ne citer que ceux-là.

Il joue le rôle de régulation négative de la fonction effectrice de lymphocytes T, afin de les épargner du phénomène "d'épuisement", permettant ainsi de maintenir le système immunitaire actif contre les infections et les néoplasmes( tumeurs cancéreuses)(101).

Cependant les cellules cancéreuses en raison des aberrations cellulaires ou génétiques et de la réaction d'adaptation du microenvironnement tumoral, expriment également les ligands PDL-1, ce qui entraîne l'inhibition prolongée du système immunitaire et donc un échappement de la tumeur à l'attaque du système immunitaire (83). Ainsi l'immunothérapie anti PD-1 ou anti PDL-1 en bloquant cette voie d'inhibition lymphocytaire, permet de restituer au système immunitaire sa capacité de lutter contre le cancer et les autres maladies.

### **2.2.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie du pembrolizumab**

KEYTRUDA est immédiatement et entièrement biodisponible vu son administration par voie intraveineuse avec un volume de distribution faible à l'équilibre (environ 6 L, coefficient de variation [CV] : 20 %). Il n'est pas catabolisé par des voies spécifiques et son métabolisme ne contribue pas à sa clairance. La demie vie terminale est de 17 jours après la première dose et de 22 jours à l'état d'équilibre(98).

En ce qui concerne la pharmacodynamie, Chez les patients ayant reçu KEYTRUDA® à raison de 2mg/kg toutes les 3semaines, 10mg/kg toutes les 2semaines ou 10mg/kg toutes les 3semaines, on a constaté une augmentation dans le sang périphérique du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés (c.-à-d. des lymphocytes T HLA-DR+) après le traitement à toutes les doses et à tous les schémas posologiques sans augmentation du nombre de lymphocytes T circulants.

### 2.2.3. Indications du pembrolizumab dans le traitement du CBNPC

Administré à une dose fixe recommandée de 200 mg par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie. KEYTRUDA a depuis la première extension de ses indications pour le traitement du CBNPC été et continue d'être le sujet de plusieurs études afin d'offrir aux patients un protocole thérapeutique de plus en plus amélioré selon leurs profils histologiques, génétiques ou selon le profil de la tumeur ; soit en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies(98).

Ainsi, le pembrolizumab peut être utilisé en association avec la chimiothérapie, soit pemetrexed plus sel de platine ( carboplatine ou cisplatine), comme traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC non métastatique, sans aberrations génomiques du EGFR ou du gène ALK; soit en combinaison avec paclitaxel ou le paclitaxel lié aux protéines (nab -paclitaxel) plus carboplatine, comme traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC squameux métastatique(102).

En ce qui concerne l'association pembrolizumab + pemetrexed + sel de platine, l'étude KEYNOTE-189 (résumée sur la figure 15) réalisée sur 616 adultes hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus et ayant un CPNPC non épidermoïde de stade IV, a permis de démontrer la supériorité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule.

La médiane de survie sans progression a été de 8,8 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 4,9 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 3,9 mois en faveur de l'association pembrolizumab + chimiothérapie (HR=0,52; IC95%: [0,43; 0,64]) ; par contre la survie globale estimée selon la méthode de Kaplan-Meier n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et a été de 11,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR=0,49, IC95%: [0,38; 0,64] ). Le taux de réponse globale (complète ou partielle) a été de 47,6% (dont 2% de réponse complète) dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 18,9% (dont 1% de réponse complète) dans le groupe chimiothérapie seule (97).

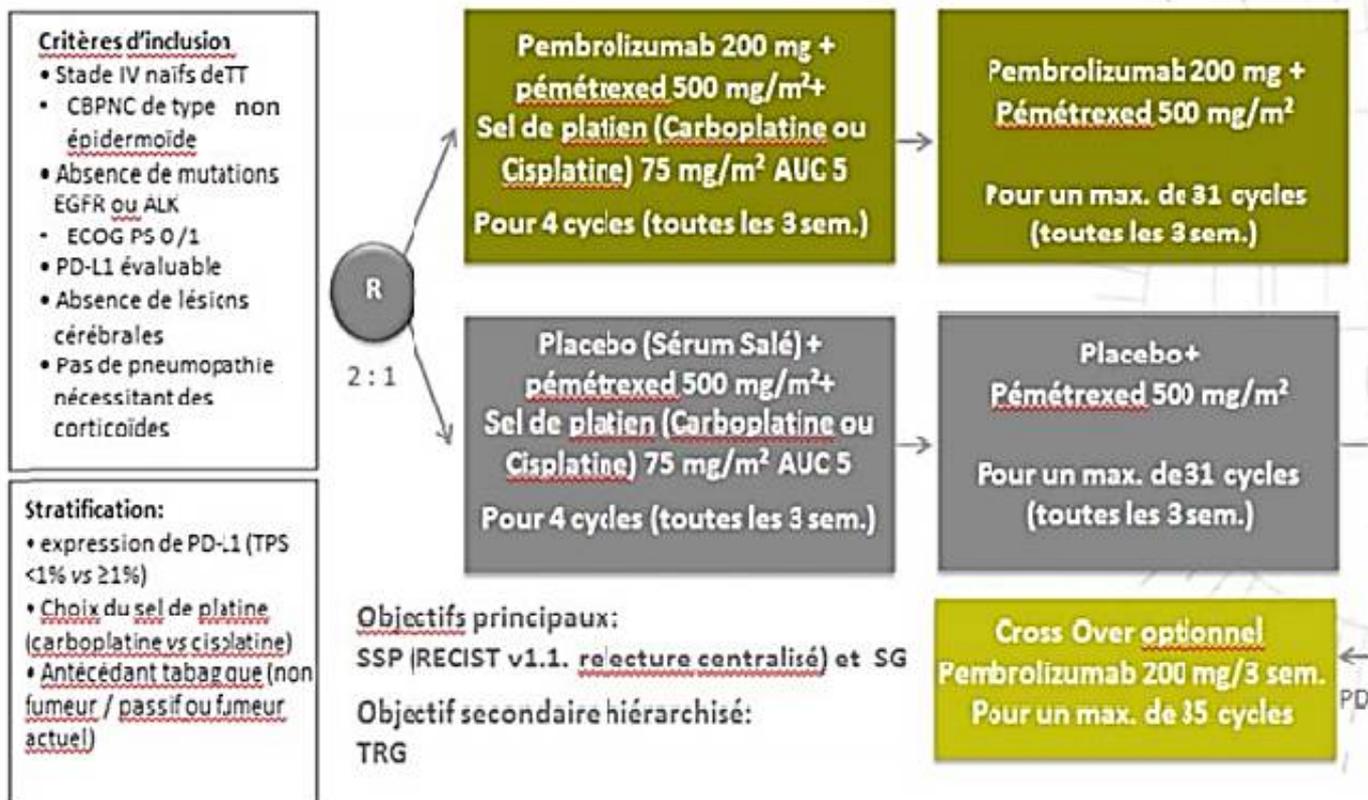
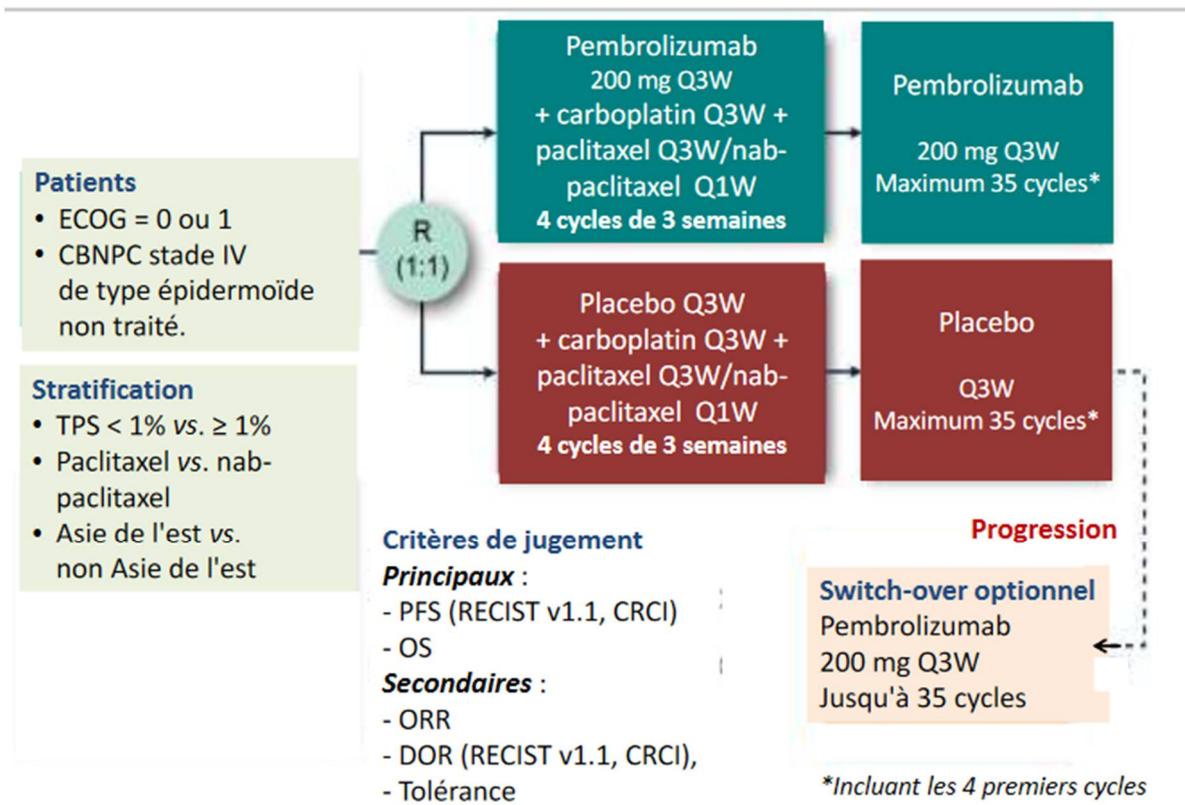


Figure 15 : schéma de l'étude KEYNOTE-189 (103)

L'étude Keynote-407 (figure 16) a pour sa part démontrée la supériorité du KEYTRUDA en association au carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel par rapport au carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel en termes de survie sans progression (gain de +1,6 mois) et de survie globale (gain de + 4,6 mois) lors d'une analyse intermédiaire à un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo (91).



**Figure 16 :** Schéma de l'étude KEYNOTE-407

Q1W : once every week

Q3W : Once 3 weeks

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 50$  %, tel que déterminé par un test approuvé par la FDA , sans aberrations génomiques EGFR ou ALK ; les patients présentant des aberrations génomiques de tumeurs EGFR ou ALK doivent présenter une progression de la maladie lors d'un traitement approuvé par la FDA pour ces aberrations avant de recevoir le Pembrolizumab (103).

#### **2.2.4. Effets Indésirables liés au traitement du CBNPC par le pembrolizumab**

Les effets indésirables de tous grades liés au traitement ont été rapportés chez **73,4 %** des sujets recevant le pembrolizumab, comparativement à **90 %** de ceux recevant une chimiothérapie ; et ne sont rapportés que **chez moins de 1 %** des patients atteints d'un CBNPC et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines. Les principaux effets indésirables selon les organes sont(98) :

- Les troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique
- Les troubles endocriniens : hypophysite
- Les troubles gastro-intestinaux : pancréatite
- Les troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

#### **2.2.5. Précautions d'emploi du pembrolizumab dans le traitement d'un CBNPC**

KEYTRUDA® doit être administré sous la supervision de médecins ayant de l'expérience dans le traitement du cancer. Il doit être utilisé avec précautions (98):

- Chez les femmes enceintes ou celles en âge de procréer
- En cas d'allaitement
- Chez les enfants de moins de 18 ans

#### **2.2.6. Contre-Indications d'utilisation du Pembrolizumab**

KEYTRUDA® est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité sévère à ce médicament, ou à l'un des composants du produit, de son contenant ou de son dispositif de fermeture(98).

### **3. PD-L1 comme marqueur prédictif de réponse au pembrolizumab dans le CPNPC**

#### **3.1. Recherche de l'expression du PD-L1**

La recherche d'expression du ligand PD-L1 sur les tissus tumoraux du CBNPC se fait par immunohistochimie (IHC).

##### **3.1.1. Principe et protocole de l'IHC**

###### **a. Définition et Principe de l'IHC**

L'immunohistochimie est une technique qui combine immunologie, histologie et chimie. Il s'agit de la détection d'antigènes sur les coupes de tissu au moyen d'anticorps spécifiques. Elle a l'avantage par rapport aux autres méthodes de détection des protéines de pouvoir corrélérer la présence d'un antigène à son emplacement dans un tissu ou dans une cellule(104).

###### **b. Protocole de l'IHC**



###### **La phase pré-analytique**

C'est une phase très cruciale, car elle déterminera la qualité et l'interprétation des résultats. Pour cela au cours de cette phase il faut noter les informations importantes liées aux patients et au type de prélèvement comme : tumeur primitive ou métastasé, patient ayant subi un pré-traitement ou non (car certains traitements modifient l'expression de la protéine PD-L1).

- **Le prélèvement** : Les principaux prélèvements sont : les biopsies Broncho-pulmonaires ( faire au moins cinq biopsies tumorales) et les biopsies transthoraciques, faire si possible 3 prélèvements sous différents angles différents(prélever des zones différentes)(105).

- **La fixation et traitement de l'échantillon** : La fixation tissulaire dépendra d'une certaine manière du type d'antigène à détecter, mais dans tous les cas elle doit être faite le plus rapidement possible après le prélèvement afin d'éviter l'autolyse des cellules. Dans le cas de la recherche de la protéine PD-L1, la fixation se fait à l'aide du formol tamponné à 10% pendant un temps minimal de 12-24h voir 72h pour les pièces opératoires (éviter la sous fixation et la sur-fixation qui peut détériorer les antigènes). Après la fixation les échantillons sont découpés à l'aide d'un microtome pour donner des coupes de 3-5 µm qui seront ensuite

plongés dans de la paraffine, puis déposés sur des lames silanisées, avant de faire sécher les sections dans un four à 55-60 °C, et ce pendant 30-60 minutes(104).

#### ✚ La phase analytique

La phase analytique est constituée essentiellement du marquage des lames soit d'une manière manuelle ou automatique par le biais d'un automate de marquage (figure17) ainsi que du clone d'anticorps et de la trousse choisie.



**Figure 17** : Automates de marquage immunohistochimique respectivement de gauche à droite, le Discovery XT et le Discovery Ultra

- Les trousse disponibles

IL existe plusieurs trousse prêtes à l'emploi utilisé pour la recherche du ligand PD-L1 par immunohistochimie (tableau : XI). Il s'agit entre autres de :

- La trousse PD-L1 IHC 22C3 pharmDXMC (Dako North America, Inc.)
- La trousse PD-L1 IHC 28-8 pharmDXMC (Dako North America, Inc.);

- La trousse VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay<sup>MC</sup> (Ventana Medical Systems, Inc.)
- La trousse VENTANA PD-L1 (SP263) IHC Assay<sup>MC</sup> (Ventana Medical Systems, Inc.).

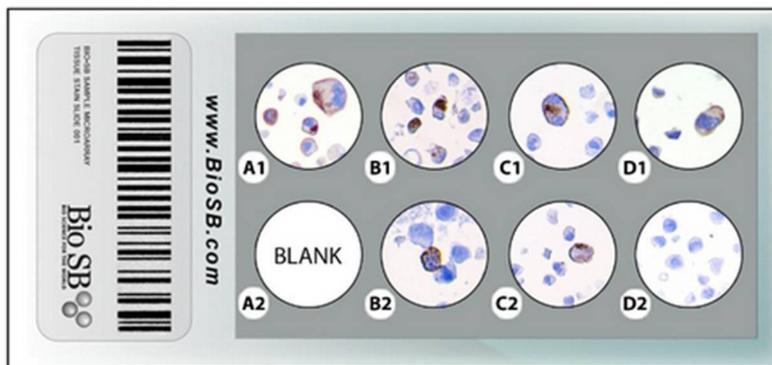
La trousse PD-L1 IHC 22C3 pharmDX<sup>MC</sup> de Dako est celle qui est recommandée par la FDA pour la recherche d'expression de PD-L1 en vue d'un traitement du CBNPC au pembrolizumab(106).Elle utilise l'anticorps monoclonal murin anti-PD-L1, clone 22C3.

**Tableau XI :** Trousses et d'anticorps homologués pour la détection de la protéine PD-L1 par IHC et approbation des immunothérapies associées pour le traitement du CBNPC

FOURNISSEUR	NOM DE L'HOMOLOGATION	NUMÉRO DE L'HOMOLOGATION (DATE)	IMMUNOTHÉRAPIE ASSOCIÉE (NOM COMMERCIAL, FOURNISSEUR)	DATE D'APPROBATION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE
<i>Trousses commerciales</i>				
Dako North America, Inc.	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx <sup>MC</sup>	Santé Canada : 96396 (15 janvier 2016) FDA : P150013 (2 octobre 2015) <sup>3</sup>	Pembrolizumab, anti-PD-1 (Keytruda <sup>MC</sup> , Merck)	Santé Canada : 15 avril 2016 <sup>4</sup> FDA : 24 octobre 2016 <sup>5</sup>
	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx <sup>MC</sup>	Santé Canada : 96651 (14 mars 2016) FDA : P150025 (8 octobre 2015) <sup>6</sup>	Nivolumab, anti-PD-1 (Opdivo <sup>MC</sup> , BMS)	Santé Canada : 26 février 2016 <sup>7</sup> FDA : 9 octobre 2015 <sup>8</sup>
Ventana Medical Systems, Inc.	VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay <sup>MC</sup>	Santé Canada : 97375 (26 juillet 2016) FDA : P160006 (18 octobre 2016) <sup>9</sup>	Atézolizumab, anti-PD-L1 (Tecentriq <sup>MC</sup> , Roche)	Santé Canada : En examen <sup>10</sup> FDA : 18 octobre 2016 <sup>11</sup>
	VENTANA PD-L1 (SP263) IHC Assay <sup>MC</sup>	Santé Canada : Aucun FDA : Aucun	Durvalumab, anti-PD-L1 (MEDI4736, AstraZeneca)	Santé Canada : Aucune FDA : Aucune
<i>Anticorps commerciaux</i>				
Dako North America, Inc.	Monoclonal mouse anti-human PD-L1, clone 22C3	Santé Canada : 97026 (27 mai 2016) FDA : Aucun	Pembrolizumab, anti-PD-1 (Keytruda <sup>MC</sup> , Merck)	Santé Canada : 15 avril 2016 FDA : 24 octobre 2016
Ventana Medical Systems, Inc.	Ventana PD-L1 (SP263) rabbit monoclonal primary antibody	Santé Canada : 95700 (31 août 2015) FDA : Aucun	Durvalumab, anti-PD-L1 (MEDI4736, AstraZeneca)	Santé Canada : Aucune FDA : Aucune
Biocare Medical	PD-L1 concentrated and prediluted rabbit monoclonal antibody <sup>12</sup>	Santé Canada : 96928 (3 mai 2016) FDA : Aucun	Aucune	s.o.

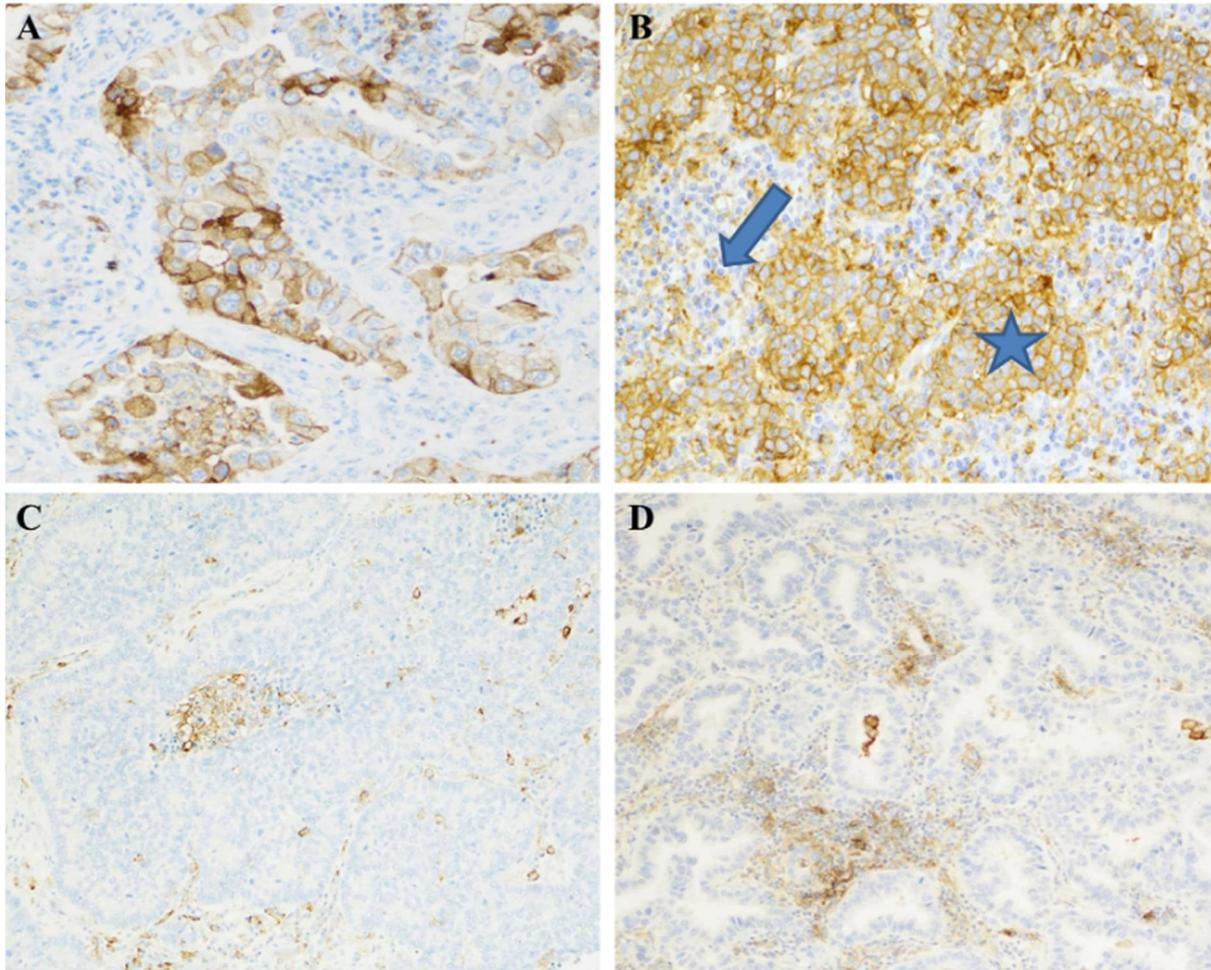
La phase post analytique

L'observation des lames se fait à l'aide d'un système de visualisation en Vision FLEXMC sur l'Autostainer Link 48MC de Dako. L'expression de la protéine PD-L1 est déterminée à partir d'au moins 100 cellules tumorales en utilisant le score de proportion tumorale (TPS, de l'anglais Tumor Proportion Score), correspondant au pourcentage de cellules tumorales (PCT) viables présentant une coloration partielle ou totale de la membrane. L'évaluation du résultat se fait en comparaison avec les lames témoins (figure18). L'échantillon est considéré positif(dans le cas du traitement par le pembrolizumab) si le TPS est supérieur ou égal à 50 % (figure 19).



<b>A1</b> <b>PD-L1 Positive</b> (Mesothelioma)	<b>B1</b> <b>PD-L1 Positive</b> (Breast Carcinoma)	<b>C1</b> <b>PD-L1 Positive</b> (Non-small cell lung cancer)	<b>D1</b> <b>PD-L1 Positive</b> (Malignant Melanoma)
<b>A2</b> BLANK	<b>B2</b> <b>PD-L1 Positive</b> (Metastatic Prostate Cancer from Lymph Node)	<b>C2</b> <b>PD-L1 Positive</b> (Metastatic Breast Cancer from pleural effusion)	<b>D2</b> <b>PD-L1 Negative Control</b> (Metastatic Breast Cancer from pleural effusion)

Figure 18 : Différents tissus de contrôle exprimant PD-L1(107)



**Figure 19 :** Expression de PD-L1 par les cellules tumorales ou l'infiltrat immunitaire.  
 A:adénocarcinome acinaire montrant une expression par plus de 50% de cellules tumorales avec une intensité de 1 à 3 +(anticorps28-8) (agrandissement original×200); B:carcinome malpighien moyennement différencié avec une expression de plus de 80% de cellules tumorales (étoile) et une expression par 20% des cellules immunitaires (flèche) (anticorpsSP263) (agrandissement original×200); C et D:adénocarcinomes solide et papillaire négatifs, cellules immunitaires positives (anticorps22C3etSP263,respectivement) (agrandissement original×200)(108).

### **3.2. Résultats des études sur l'Intérêt de la recherche de l'expression du PD-L1 dans le traitement du CBNPC par le pembrolizumab**

Nous avons retenues trois études primaires pour l'évaluation de la valeur prédictive de l'expression de PD-L1, telle qu'évaluée par IHC, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé traité au pembrolizumab :

- ❖ L'étude KEYNOTE-001 : étude internationale de phase I, à répartition aléatoire, multi cohortes et ouverte, incluant un total de 495 adultes, dont 394 ayant reçu au moins une chimiothérapie à base de sels de platine,
- ❖ L'étude KEYNOTE-010 (109): étude internationale de phase II/III, à répartition aléatoire et ouverte, incluant 1 034 adultes,
- ❖ L'étude KEYNOTE-024(85) : étude internationale de phase III, a répartition aléatoire et ouverte, incluant 305 adultes

L'étude KEYNOTE-001 qui est l'étude ayant mené à l'octroi, par Santé Canada, de l'avis de conformité conditionnel pour le pembrolizumab en seconde ligne de traitement du CBNPC, avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité antitumorale du pembrolizumab, et aussi de définir et de valider un niveau d'expression de PD-L1 associé à la probabilité d'une réponse clinique favorable au pembrolizumab. Cette étude réalisée sur une sous-cohorte de 129 patients adultes atteints d'un CPNPC de stade localement avancé ou métastatique, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, a permis d'évaluée le taux de réponse globale (selon les critères RECIST : de l'anglais Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) et la durée de réponse des patients traités par le pembrolizumab.

A l'issue de cette étude il en ressort un taux de réponse favorable associé à un PCT  $\geq 50$  % de 36,6 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 22,1 % à 53,1 %). La validation de la valeur prédictive de ce seuil (PCT  $\geq 50$  %) a ensuite été effectuée à l'aide des échantillons archivés de 204 autres patients testés rétrospectivement à l'aide de la même approche (110).

Le tableau XII présente les principaux résultats de cette validation basée sur le taux de réponse tumorale objective en fonction du niveau d'expression de PD-L1. Ce taux chez patients ayant un PCT  $\geq 50$  % excédait celui des patients ayant un PCT variant de 1 % à 49 %

ainsi que des patients ayant un PCT inférieur à 1 %, et ce, tant chez les patients précédemment traités ( $p < 0,001$ ) que chez les patients non précédemment traités ( $p = 0,01$ )(106).

**Tableau XII :** Validation clinique du seuil de positivité minimal de 50 % de cellules tumorales exprimant PD-L1 dans l'étude KEYNOTE-001

POPULATION (n)	TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE, % (IC95 %)		
	PCT < 1 %	PCT de 1 % à 49 %	PCT ≥ 50 %
Population totale (204)	10,7 (2,3 - 28,2)	16,5 (9,9 - 25,1)	45,2 (33,5 - 57,3)
Patients précédemment traités (156)	9,1 (1,1 - 29,2)	15,6 (8,3 - 25,6)	43,9 (30,7 - 57,6)
Patients naïfs (48)	16,7 (0,4 - 64,7)	19,2 (6,6 - 39,4)	50,0 (24,7 - 75,3)

Les résultats d'une analyse post hoc (procédure qui permet de comparer des groupes sans qu'une hypothèse sur la relation entre ces groupes ait été posée avant d'examiner les données), incluant 372 patients traités au pembrolizumab classés en fonction des niveaux d'expression de PD-L1, montrent qu'un plus grand pourcentage de cellules tumorales marquées était associé à un plus haut taux de réponse objective dans la population à l'étude (Tableau XIII) (106).

**Tableau XIII :** Prévalence de l'expression de PD-L1 et taux de réponse tumorale objective en fonction du niveau d'expression de PD-L1

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1 (PCT)				
	< 1 %	1 % à 24 %	25 % à 49 %	50 % à 74 %	75 % à 100 %
Prévalence, n (%)	87 (22,0)	147 (37,2)	27 (6,8)	39 (9,9)	72 (18,2)
Taux de réponse tumorale objective, % (IC95 %)	8,1 (3,3 - 15,9)	12,9 (8,0 - 19,4)	19,4 (7,5 - 37,5)	29,6 (16,8 - 45,2)	45,4 (34,6 - 56,5)

L'étude KEYNOTE-010 a pour sa part par l'analyse comparative des données des sous-groupes permit de démontrer la supériorité en termes de survie globale en faveur du pembrolizumab pour l'ensemble de la population. Toutefois, l'ampleur du gain était supérieure chez les patients atteints d'une tumeur présentant un PCT d'au moins 50%, avec une diminution de 47% du risque de décès comparativement à une diminution de 24% chez ceux présentant un PCT variant de 1% à 49%. De plus,

une survie sans progression significativement supérieure a été obtenue uniquement chez les patients atteints d'une tumeur présentant un PCT d'au moins 50% (tableauXIV) (111).

**Tableau XIV** : Survie des patients atteints d'un CPNPC traités au pembrolizumab, en seconde ligne de traitement, en fonction du niveau d'expression de PD-L1

NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-L1	ÉVÈNEMENTS/PATIENTS, N	RRI (IC95 %)*
<i>Survie globale</i>		
PCT ≥ 50 %	204/442	0,53 (0,40 – 0,70)
PCT de 1 - 49 %	317/591	0,76 (0,60 – 0,96)
<i>Survie sans progression</i>		
PCT ≥ 50 %	304/442	0,59 (0,46 – 0,74)
PCT de 1 - 49 %	474/591	NS

IC95%: intervalle de confiance à 95%; NS: non significatif; PCT: pourcentage de cellules tumorales; PD-L1: ligand de mort cellulaire programmée 1 (de l'anglais programmed death ligand 1); RRI: rapport des risques instantanés (de l'anglais hazard ratio)

Selon les auteurs, les résultats de cette étude montrent l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement du CBNPC exprimant PD-L1 et valident, par la même occasion l'utilisation du PD-L1 comme biomarqueur afin d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre positivement au pembrolizumab.

Et pour finir l'étude KEYNOTE-024 ,celle ayant mené à l'approbation du pembrolizumab en première ligne de traitement du CBNPC par la FDA, a également permis de présenté l'amélioration significative de la survie sans progression avec une médiane de 10,3 mois observée chez des adultes atteints d'un CBNPC de stade avancé traités par le pembrolizumab et dont a tumeur exprime le ligands PD-L1 (PCT ≥ 50 %) par rapport à 6,0 mois chez ceux traités par chimiothérapie (RRI = 0,50 [IC95 % : 0,37 à 0,68]; p < 0,001). Une analyse provisoire a également démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients traités au pembrolizumab par rapport à ceux recevant de la chimiothérapie (RRI = 0,60 [IC95 % : 0,41 à 0,89]; p < 0,005). Le taux de réponse objective était de 44,8 % (IC95 % : 36,8 à 53,0) pour les patients traités au pembrolizumab comparativement à 27,8 % (IC95 % : 20,8 à 35,7) pour ceux traités par chimiothérapie à base de platine(85).

#### **4. Limites du traitement par le pembrolizumab**

Malgré la promesse des inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 en général et du pembrolizumab en particulier dans le CBNPC, ainsi que de la détection de la protéine PD-L1 comme biomarqueur prédictif d'efficacité, il convient de noter que certains patients ne répondent que peu ou pas au traitement soulignant donc la nécessité de rechercher d'autres meilleurs biomarqueurs prédictifs de réponse afin d'optimiser aussi bien la sélection des patients répondeurs que le traitement lui-même(112).



***Partie 3 :***  
***Pharmaco génomique et Optimisation***  
***de l'immuno-oncologie***



Dans notre étude du traitement du CBNPC par les anti PD-1/PDL-1, nous avons remarqué qu'à chaque fois qu'une indication aux anti PD-1/PD-L1 est énumérée l'accent est toujours mis sur l'expression par la tumeur du ligand PD-L1 et ou des mutations EGFR et ALK en terme de conditions pour la prescription ou non de ces immunothérapies , raison pour laquelle dans cette section nous nous intéresserons aux moyens d'études de ces mutations et l'intérêt de leurs études dans l'optimisation de l'immunothérapie par les anti PD-1/PD-L1.

## **I. Méthodes d'analyse des mutations des gènes EGFR/ALK impliquées dans la pharmacogénomique du Pembrolizumab**

Dans l'optique de développer un test robuste pour le génotypage clinique des tumeurs, plusieurs plates-formes à haut débit ont été évaluées pour leur capacité à détecter des mutations de bas niveau dans l'ADN extrait de tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine (FFPE). Le test SNaPshot a été sélectionné pour la détermination des mutations EGFR et KRAS, compte tenu de son faible bruit de fond, de sa haute sensibilité et de ses bonnes performances avec l'ADN dérivé de FFPE dans un environnement multiplexe(113). Les réarrangements ALK par contre sont confirmés après IHC par le biais de l'hybridation in situ par Fluorescence ALK (FISH) en utilisant des dosages à deux couleurs et des critères Standardisés.

### **1. Recherche des mutations EGFR**

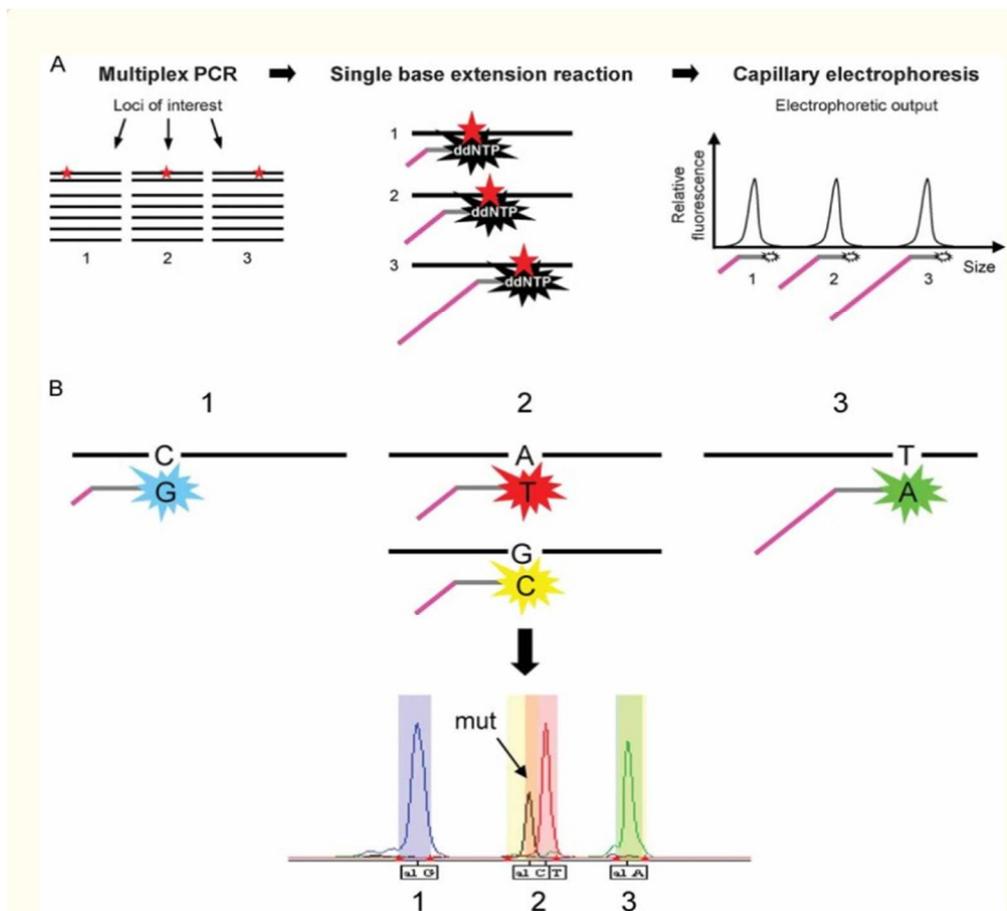
#### **1.1. Principe du SNaPshot**

Le Snapshot ou mini séquençage, développé par Applied Biosystems est basé sur la polymérisation d'un didésoxynucléoside triphosphate (ddNTP) complémentaire d'une matrice (produit de la réaction de polymérisation en chaine (PCR )multiplexe purifié) à partir de l'extrémité 3 d'une amorce . Le ddNTP est polymérisé par formation d'une liaison ester entre le groupe 3'OH de l'amorce et le groupe 5'P du ddNTP. Suite à l'incorporation du ddNTP, le manque d'extrémité 3'OH libre empêche l'incorporation d'un nucléotide en aval provoquant un arrêt de l'élongation. Ainsi, à partir de l'extrémité 3'OH d'une amorce, un seul nucléotide est incorporé. Cette technique est utilisée pour détecter des mutations ponctuelles. Pour cela, la réaction d'extension d'amorce est réalisée à partir d'une amorce qui s'hybride par son

extrémité 3' sur le nucléotide précédent le point de mutation, le ddNTP polymérisé à partir de l'amorce sera ainsi complémentaire du point de mutation. Les différents types de ddNTP sont marqués par des fluorochromes distincts qui permettront leur caractérisation.

Les produits de la réaction d'extension d'amorce sont ensuite séparés par électrophorèse capillaire sur séquenceur automatique qui permet alors la détection en fonction de la fluorescence et de la longueur des fragments. On obtient alors un électrophérogramme qui sera ensuite comparé à celui d'un sujet contrôle ou à une séquence de référence de manière à identifier toute modification du profil menant à la détermination allélique, comme illustré sur la figure 20 (113,114).

Un cycle complet permet l'analyse de jusqu'à 10s en une réaction de 24h. Le coût estimé est de 2\$ par SNP.



**Figure 20 :** Résumé du principe du SnaPshot

## 1.2. Protocole du SNaPShot

La recherche des mutations par SNaPShot se déroule en cinq étapes essentielles : L'isolation de l'ADN d'intérêt, Amplification de la région d'ADN d'intérêt par PCR multiplex, polymérisation SNaPShot et Purification des produits, électrophorèse capillaire et analyse des résultats(115)

❖ **L'isolation de l'ADN d'intérêt** : cette première étape est très cruciale dans le processus expérimental de séquençage de l'ADN et d'analyse des fragments. Les méthodes idéales d'isolation varient en fonction de la source, du type de tissu, ou de la manière dont il a été obtenu à partir de sa source et de la manière dont l'échantillon a été manipulé ou stocké avant l'extraction.

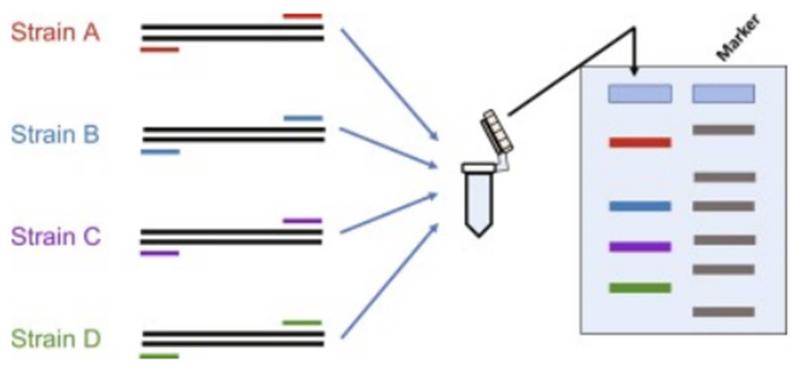
❖ **PCR multiplex(mPCR)** : c'est une variante de la PCR ; son principe consiste à utiliser un set de plusieurs couples d'amorces pour amplifier simultanément plusieurs cibles d'ADN en une seule réaction de PCR, plutôt qu'un seul couple d'amorces pour amplifier une cible d'ADN unique (voir figure 21A) et ce à l'aide d'un appareil (figure 21 C). Cette co-amplification de deux ou plusieurs cibles dans une seule réaction dépend de la compatibilité des amorces PCR utilisées dans la réaction. Toutes les amorces dans la réaction doivent avoir des températures de fusion similaires ( $T_{mf}$ ) de sorte qu'ils s'hybrident et se dissocient des séquences d'ADN complémentaires à à peu près les mêmes températures (figure 21B), permettant à chaque amplification de procéder à la température choisie. Par conséquent, toutes les amorces doivent être sélectionnées pour que leur  $T_{mf}$  soit à quelques degrés ( $^{\circ}$  C) proches les unes des autres. Chaque amplification se déroule indépendamment des autres et chaque produit d'amplification spécifique ou amplicon est synthétisé de manière libre. Des amorces devraient également être choisies de sorte à ce qu'elles s'hybrident à des amplicons d'approximativement la même gamme de taille (100-500 pb), de sorte que chacune soit synthétisée efficacement et à des taux égaux(116). Chaque mPCR a été réalisée avec 1 ng d'ADN matrice pour les échantillons cliniques dans un volume final de 50  $\mu$ l composé d'un tampon 1 $\times$  PCR Gold (Applied Biosystems [AB], Foster City, CA), de 8 mM de  $MgCl_2$ , de 400  $\mu$ M de chaque dNTP, 0.2 à 0,5  $\mu$ M chaque amorce, et 2 U d'ADN polymérase d'AmpliTaq Gold. Le cycle thermique consistait en une première étape de dénaturation à 94 $^{\circ}$ C

pendant 5 min, suivie de 33 cycles de dénaturation à 95°C pendant 30 s, d'anneauage à 60°C pendant 30 s, et d'extension à 65°C pendant 30 s et avec une extension finale à 65°C pendant 7 min. L'excès d'amorces PCR et de dNTP a été éliminé à l'aide d'un kit NucleoSpin Extract II (Macherey-Nagel, Düren, Allemagne), conformément aux recommandations du fabricant. Les produits PCR sont alors élués du filtre dans 50 µl d'eau stérile.

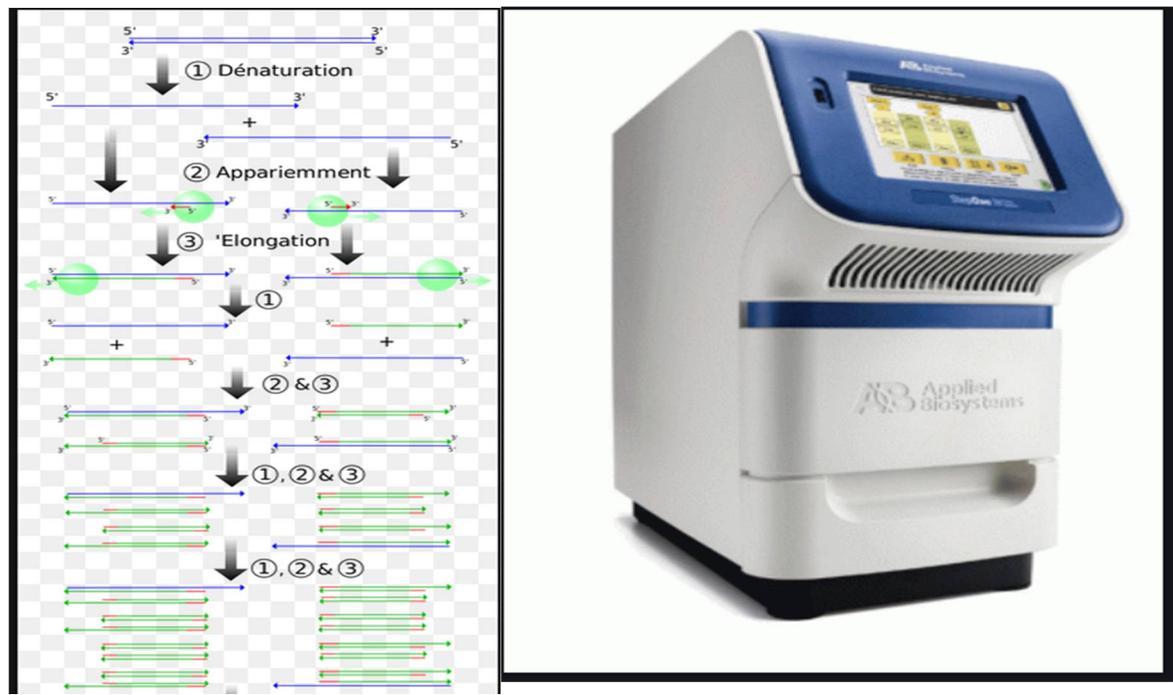
❖ **Réactions d'extension multiplex de SNaPshot et purification des produits :** Chaque réaction est effectuée dans un volume final de 10 µl contenant 4 µl de mélange réactionnel prêt pour le multiplexage SNaPshot, 20 mM de sulfate d'ammonium, 3 µl de produits PCR nettoyés, et 0,13 à 0,58 µM de chaque amorce de mini séquençage. L'extension débute par 25 cycles de dénaturation à 96°C pendant 10 s, puis à 50°C pendant 5 s, et enfin l'extension proprement à 60°C pendant 30 s. Les ddNTP non incorporés sont alors éliminés par addition de 1 U de phosphatase alcaline de crevette (GE Healthcare, Little Chalfont, Royaume-Uni) aux mélanges réactionnels et incubation à 37°C pendant 1 h, suivie d'une incubation à 75°C pendant 15 min.

❖ **Electrophorèse capillaire :** Deux microlitres des produits de SNaPshot purifiés sont mélangés avec 17,6 µl de formamide Hi-Di et 0,4 µl de GeneScan-120 LIZ, étalon de taille interne et le mélange est ensuite analysé par électrophorèse capillaire (figure 22) sur un analyseur génétique ABI Prism 3100, où les nucléotides sont séparés en fonction de leur mobilité électrophorétique et détectés en fonction de leurs fluorescence et de leurs tailles.

❖ **Analyses des résultats :** l'électrophérogramme obtenu est alors comparé à celui d'un sujet contrôle comme décrit sur la figure 20 B afin de détecter d'éventuelle mutations.



A)



B) Les étapes de la PCR

C) Appareil de PCR multiplex

Figure 21 : Etapes et appareil de la PCR multiplexe

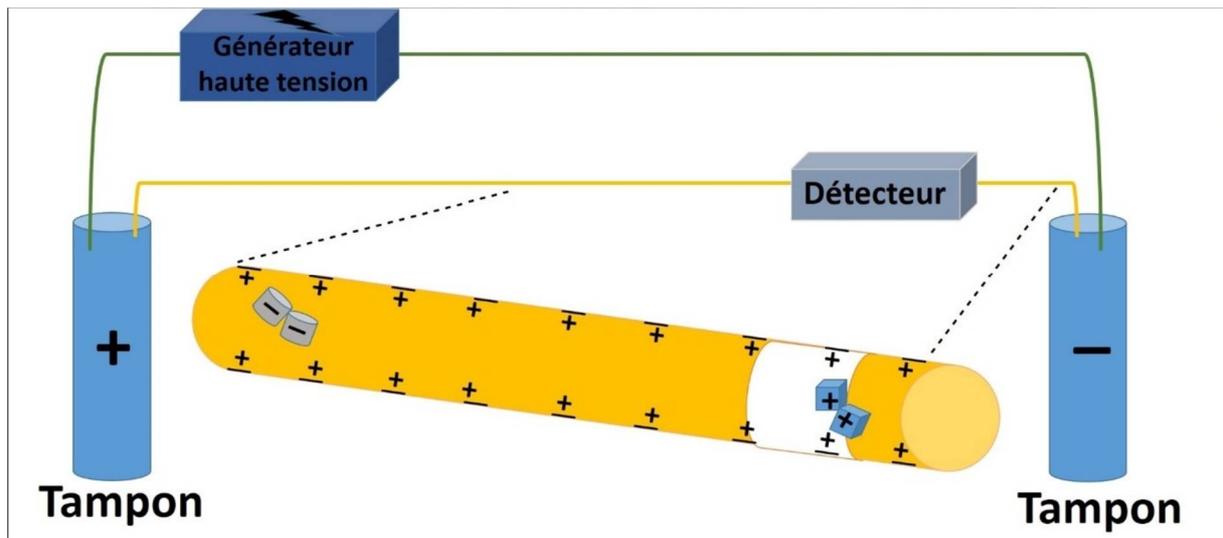


Figure 22 : Schéma de l'électrophorèse capillaire(117)

A l'issue de cette recherche, quatre principales mutations ont été détectées sur le Chromosome 7, réparties en mutations courantes(affectant les exons 19 et 21) et les mutations peu courantes (affectant les exons 18 et 20)en fonctions de leur répartition dans la population (figure 23).

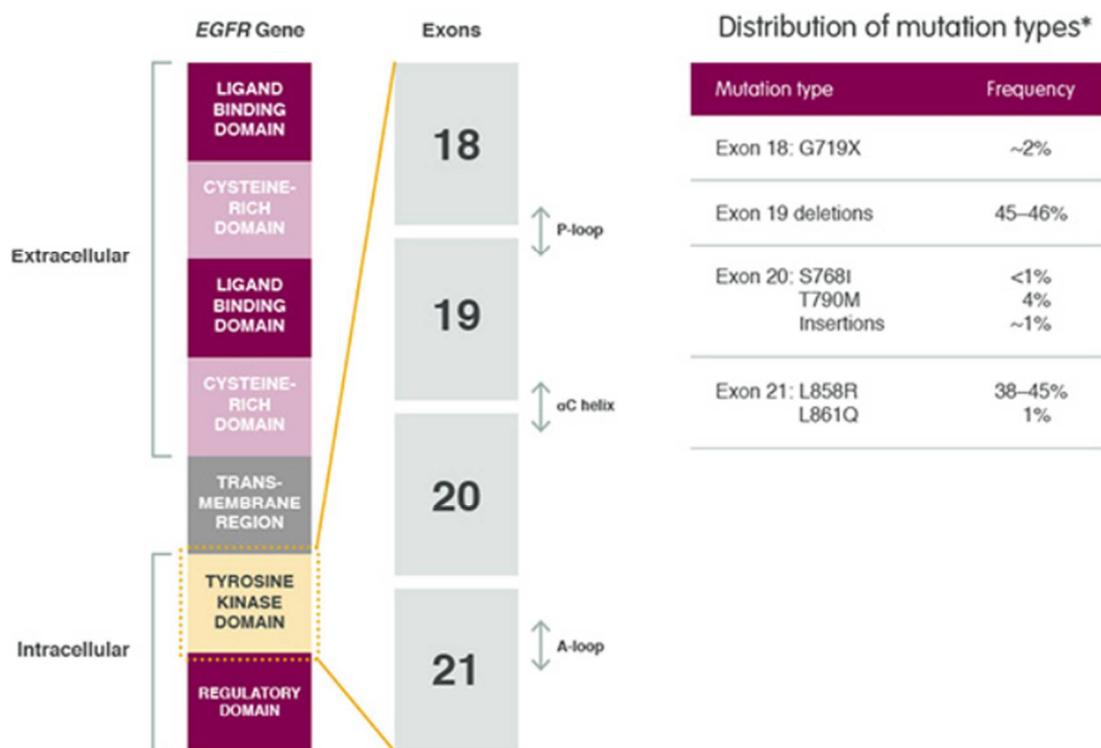


Figure 23 : Résumé des mutations EGFR, leurs localisations et leurs fréquences(118)

## **2. Détection des réarrangements ALK par hybridation in situ fluorescente (FISH)**

L'hybridation in situ fluorescente ( de l'anglais "fluorescent in situ Hybridation": FISH) est une méthode d'analyse du génome très éclectique puisqu'elle peut s'appliquer aussi bien aux noyaux interphasiques qu'aux préparations chromosomiques. On parle d'hybridation in situ quand l'expérience d'hybridation est faite directement sur des préparations cytogénétiques ou cytologiques sans que l'architecture du chromosome ou de la cellule ne soit modifiée (119,120).

### **2.1. Principe du FISH**

Le principe du FISH repose sur trois propriétés de l'ADN:

- La complémentarité obligatoire des bases azotées (A-T; C-G),
- Les liaisons hydrogène faibles qui assurent la cohésion des deux brins de la double hélice,
- Les liaisons phosphodiester covalentes (40 fois plus fortes que les liaisons hydrogène) qui assurent la stabilité de l'enchaînement des nucléotides de chaque brin d'ADN.

Il s'agit d'une détection indirecte de séquences nucléotidiques sur une molécule d'ADN peignée sur une surface, par hybridation des séquences d'ADN recherchées avec des sondes complémentaires de la séquence recherchée et préparées de manière à incorporer des marqueurs fluorescents ou des sites de reconnaissance antigénique(120,121).

### **2.2. Protocole**

La réalisation de la FISH se fait en quatre étapes essentielles (résumées sur la figure 24) : la fabrication des sondes, l'hybridation, la révélation et l'observation.

✓ La fabrication des sondes : Les sondes (probes) pour le FISH sont des fragments d'ADN marqués par un fluorochrome, à la suite de l'incorporation dans la double molécule d'ADN de l'uridyl-biotinyle à la place de la thymine (Nick translation). Divers fluorochromes sont disponibles dans le commerce (FITC, TRITC, AMCA). Après marquage, la sonde est dénaturée ce qui permet l'hybridation spécifique avec sa séquence complémentaire sur le matériel d'étude(120).

✓ L'hybridation : c'est l'étape de mise en présence des sondes avec les molécules d'ADN peignées. L'ADN cible est au préalable dénaturé, c'est-à-dire qu'il subit un traitement censé séparer partiellement les deux brins constitutifs de la molécule mettant ainsi à nu des portions de simple brin. Les sondes elles-mêmes dénaturées viennent alors spontanément s'apparier avec les séquences complémentaires présentes sur l'ADN peigné(120,122)

La révélation : c'est l'étape finale de l'hybridation fluorescente. Elle se fait en plusieurs couches (sandwich de révélation) et consiste à la reconnaissance des sondes par des anticorps flanqués de sites moléculaires fluorescents, ou bien, dans le cas du système biotine-avidine, à juxtaposer plusieurs couches de ces molécules modifiées par des sites fluorescents.

✓ L'observation : L'observation des séquences hybridées s'effectue à l'aide d'un microscope à épifluorescence (via une caméra CCD) (figure 25), qui éclaire l'échantillon avec une lumière de longueur d'onde assez spécifique, et récupère la lumière émise par les sites fluorescents, en général de longueur d'onde supérieure, ce qui permet de n'observer que les sites hybridés. A l'aide de jeux de filtres optiques, il est ainsi possible d'observer plusieurs fluorophores aux caractéristiques optiques différentes, et donc de distinguer plusieurs sondes hybridées sur le même brin d'ADN(121).

Les réarrangements du gène ALK se traduisent par une translocation de type point de bris (break-apart) comme représenté sur la figure 26. Une translocation peut générer deux types de patrons : le patron typique break-apart où un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités 3' et 5' sont observés (figure 26b et 27b), et un patron atypique où on observe un signal émanant de l'extrémité 3 accompagnée d'un signal de fusion ainsi qu'un signal de l'extrémité 3 sans signal de fusion. Les échantillons sont considérés comme positifs lorsqu'un réarrangement est observé dans plus de 15% des cellules tumorales analysées par FISH(123). Le réarrangement le plus courant est une inversion dans le bras court du chromosome 2 (fusion entre la partie 5' des gènes EML4 [echinoderm microtubule associated protein like 4] et la partie 3' du gène ALK). Ce réarrangement conduit à l'expression d'une protéine de fusion responsable d'une activation du domaine kinase d'ALK( Figure 28)(124).

## FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)

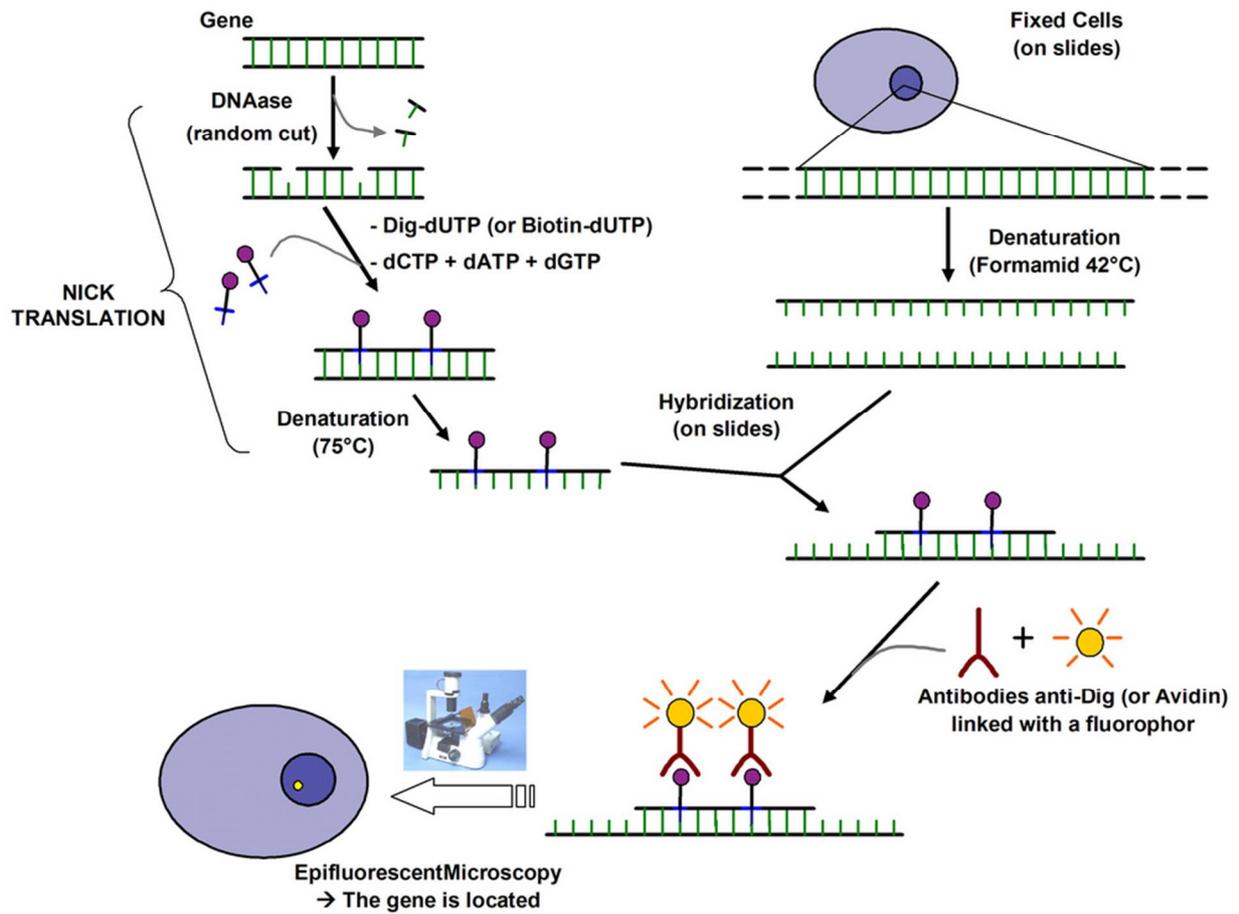
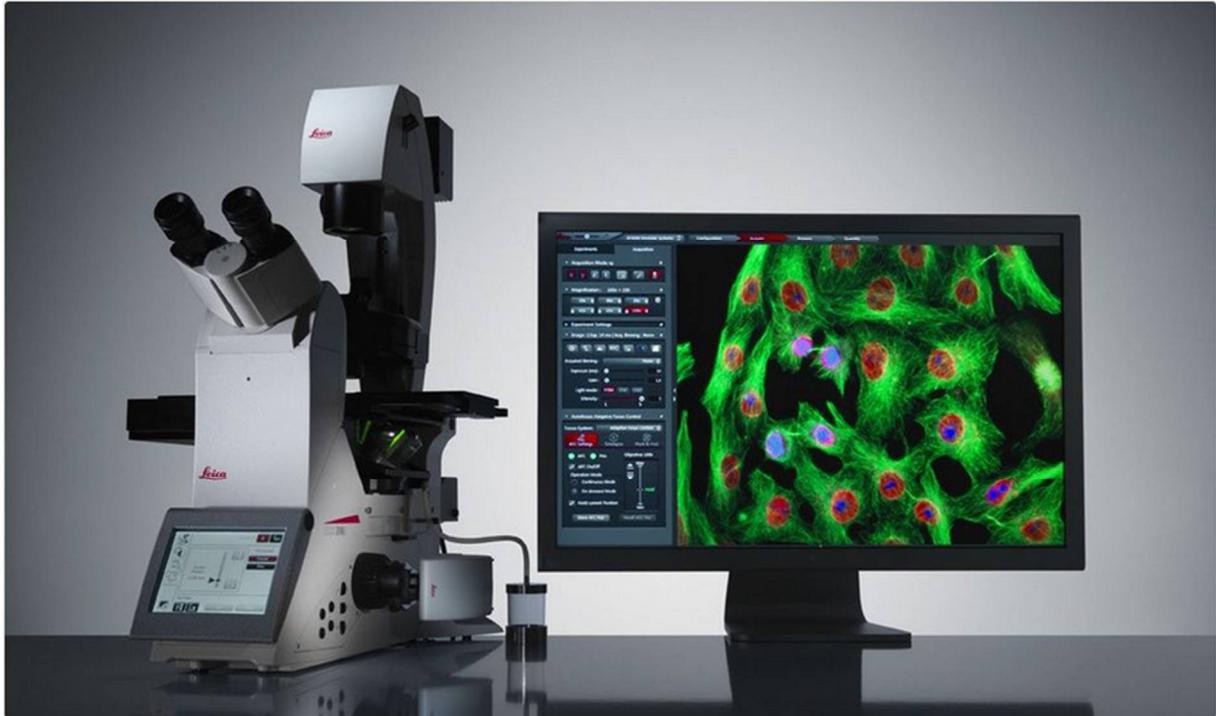
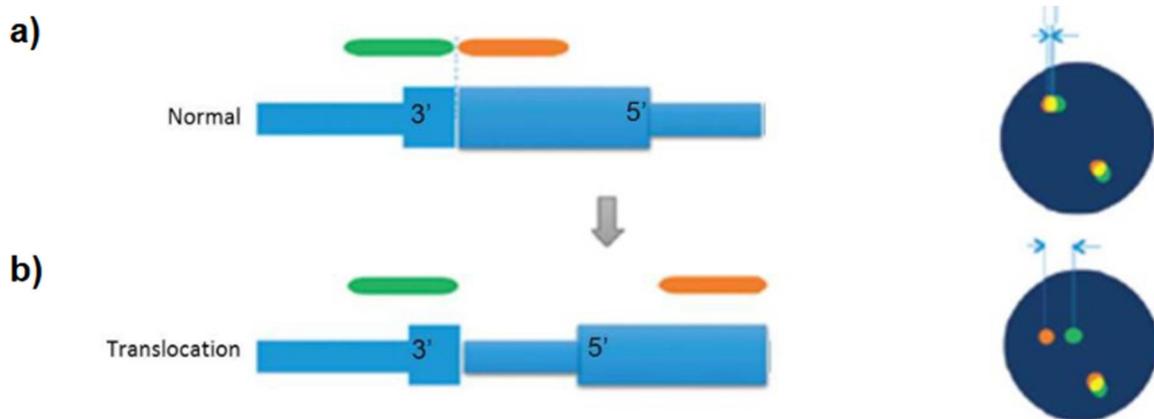


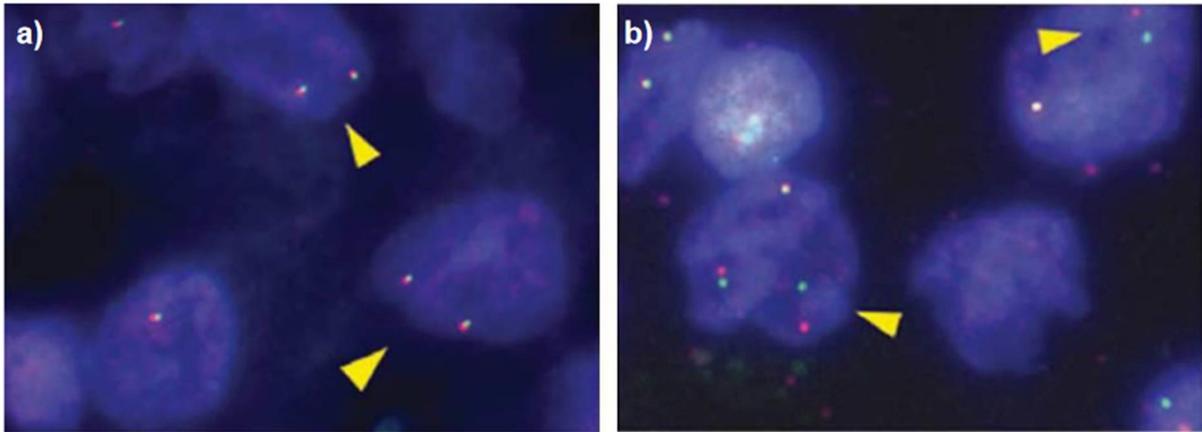
Figure 24 : Résumé des étapes de l'hybridation in situ en fluorescence(125)



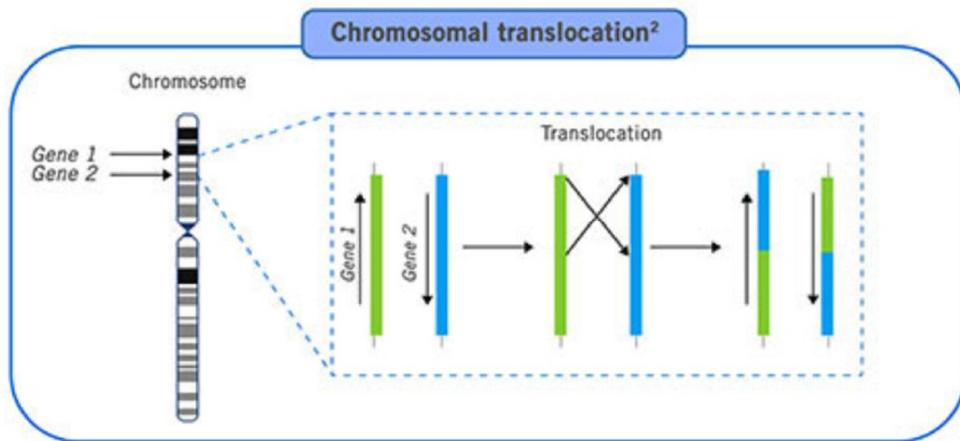
**Figure 25 :** Dispositif du microscope à lumière fluorescente(126)



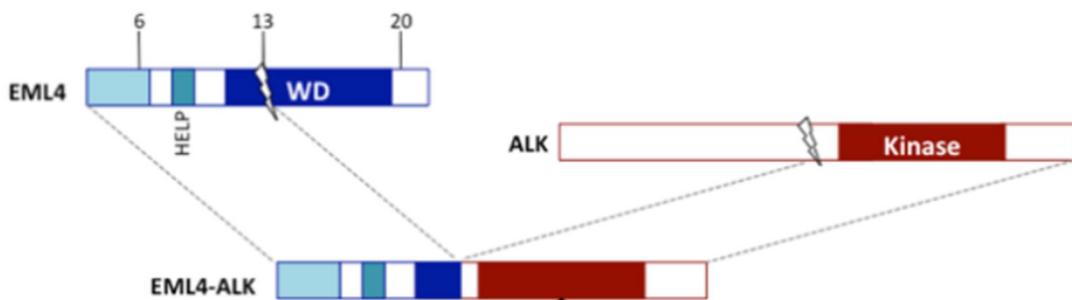
**Figure 26 :** Translocation dans le gène ALK visualisée par FISH. a) aucun réarrangement : deux signaux de fusion (patron normal), b) réarrangement positif : un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités 3' et 5' (patron typique de translocation) : ( Source : Schéma tiré et adapté du site Web d'Agilent Technologies, <https://www.agilent.com/>)



**Figure 27 :** Exemple de réarrangement du gène ALK par FISH. a) aucun réarrangement : deux signaux de fusion (patron normal), b) réarrangement positif : un signal de fusion et deux signaux distincts correspondant aux extrémités 3' et 5' (patron typique de translocation)



A)



B)

**Figure 28 :** Schéma de la translocation des gènes EML4-ALK(127,128)

## II. Analyses des résultats d'études

Les inhibiteurs de Checkpoint immunitaire anti PD-1/PDL-1 ont révolutionnés la prise en charge des patients souffrant d'un CPNPC localement avancé ou métastatique(127) . Dans le cas du pembrolizumab(KEYTRUDA), il permet de retarder de plus ou moins 4.3 mois la progression de la maladie ou le décès par rapport à la chimiothérapie(128) ; avec un taux de survie globale à 5 ans allant jusqu'à 23% au lieu de 5% avant l'introduction de l'immunothérapie(129). L'intérêt des anti PD-1 a été particulièrement prouvé chez les patients dont les cellules tumorales expriment un taux élevé de PDL-1 , contrairement aux anti PDL-1(130). Mais force est de constater que seul un sous-groupe de patients exprimant le ligand PDL-1 répondent favorablement aux anti-PD-, d'où la nécessité de rechercher des biomarqueurs plus spécifiques de réponse aux anti- PD- 1; ce qui nous poussa à nous intéresser aux profils moléculaires des tumeurs des patients les mieux répondeurs aux anti-PD-1 en général et au Pembrolizumab en particulier ; et pour ce faire nous avons analysé la relation entre les mutations EGFR/ALK et l'efficacité des anti-PD-1 d'une manière directe et d'une manière indirecte via la relation entre les mutations EGFR/ALK et l'expression du ligand PD-L1( marqueur prédictif de l'efficacité des anti-PD-1).

### 1. Relation entre les mutations EGFR/ALK et la réponse aux anti PD-1

Pour répondre à la question de la relation entre les mutations EGFR/ALK et la réponse aux anti-PD-1 nous avons passé en revue quelques articles traitant ce sujet, ce qui nous permit de porter un jugement en fonction des critères principaux qui sont : le taux de réponse objectif (TRO), la survie sans progression (SSP)

### 2. Définitions

- **Le taux de réponse objective : c'est** la proportion de malades dont la tumeur régresse ou n'évolue pas sous traitement selon les critères RECIST.
- **La survie sans progression :** encore appelé survie sans aggravation, c'est la durée après un traitement pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas, autrement de la durée entre la date du début du traitement et la date de la première progression documentée de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'évènement survenant le premier.

### 3. Résultats

Déjà nous avons pu remarquer que l'accent est plus mis sur la mutation EGFR, car les réarrangements ALK ne semblent pas avoir un intérêt particulier quant à l'efficacité des anti-PD-1 et sont moins fréquentes par rapport au mutation EGFR 15% contre 39% ; et aussi vu l'introduction récente des anti-PD-1 dans le traitement du CBNPC, peu de données sont disponibles concernant ce sujet.

Les données précliniques disponibles stipulent que le traitement du CBNPC de stade avancé avec des inhibiteurs de la PD-1 pouvait améliorer les réponses tumorales dans les modèles de tumeurs ayant une mutation EGFR (131). Cependant, une analyse rétrospective de quatre études randomisées comparant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire au docétaxel chez des patients atteints de CBNPC avancé et une récente méta-analyse ont démontré de façon constante qu'il n'y avait pas de différences du point de vue survie globale entre les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et la chimiothérapie chez les patients atteints de CPNPC mutant l'EGFR, ce qui suggère que les patients atteints d'un CBNPC à EGFR muté ne sont pas de bons candidats à l'immunothérapie oncologique(111,132–135). Afin de corroborer cette hypothèse, nous avons recensé les patients de quelques études souffrant d'un CBNPC mutant EGFR et traité par les anti-PD-1 en général et du Pembrolizumab en particulier, et nous avons comparé leurs réponses à ceux des patients ayant un profil sauvage pour ce gène (EGFR WT)( tableau XV)

**Tableau XV : Efficacité des anti-PD-1 en fonction du statut de mutation EGFR**

<b>Etudes</b>	<b>EGFR+</b>	<b>EGFR WT</b>	<b>Taux de réponse objective(%)</b>	<b>Survie sans progression médiane (en mois)</b>
Gainor et Al.(septembre 2016) N= 58	n= 28		3.6	2.07
		n=30	23.3	2.58
Miyawaki et Al.( ai 2018) N= 173	n=14		21.4	2
A.Lisberg et Al(Août 2018) N=25	n=16		0	NS
Miyawaki et Al( février 2020) N=155	n=14		22	
Etudes multicentrique de 4 centres K. Hastings. Al( Août 2019) N=383	Exon 19 n=76		7	1.6
	Mutation L858R(exon 21) n=44		16	1.9
		n=212	22	2.8
Etude multicentrique de 24 centres de 10 pays J. Mazieres et Al.(Août 2019)	n=125		12	2.1
Etude Keynote- 024( Reck 2016) N= 154		n= 154	44.8	10.3

EGFR WT : phénotype sauvage du gène EGFR

EGFR+ : phénotype mutant du gène EGFR

N, n : effectif

- ❖ Caractéristiques particulières des patients sélectionnées dans ces études
  - ✓ La plupart des patients souffraient d'Adénocarcinome de stade avancé
  - ✓ La plupart sont non-fumeurs ou des ex-fumeurs
  - ✓ Pour les patients manifestant les mutations EGFR, il s'agit plus des mutations courantes (qui touchent l'exon 19 et 21)

Suite à cette analyse nous remarquons une nette différence quant à la réponse objective des patients mutants EGFR aux anti -PD-1, qui est inférieure à celle des patients EGFR WT; et aussi que les mutants L858R (de l'exon 21) répondent mieux que les mutants de l'exon 19, une raison de plus pour établir le profil génétique de chaque patient.

Cependant nous constatons que pour toutes ces études la différence de la survie sans progression entre les patients EGFR+ et EGFR WT n'est pas très significative.

Comme énoncé dans la Partie 2 ci-dessus de notre travail, pour que l'immunothérapie soit efficace il faut une immunité préexistante; cette condition peut également être utilisée pour étayer la baisse d'efficacité des anti-PD-1 chez les patients EGFR+. Déjà, La présence de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), et la charge tumorale de mutation non synonymes( TMB ont été identifiés comme des facteurs prédictifs importants de la réponse à l'immunothérapie de blocage PD-1, comme décrit sur le tableau(XVI)(136); cependant Zhong-yi Dong et ses collaborateurs ont remarqués une proportion plus faible de  $PD-L1^+ / CD8A^+$  et une charge tumorale (TMB) significativement réduite dans le groupe EGFR+ que dans celui du type sauvage  $EGFRWT$  ( $P < 0,001$ ). Gainor et ses collaborateurs ont également confirmé ces résultats dans leur étude qui révéla que seul 4.2% des patients mutants EGFR présentaient des niveaux élevés des TIL  $CD8^+(95,137)$ ; ce qui traduit une baisse d'immunogénicité de l'environnement tumoral dans les CBNPC EGFR+, et ainsi une baisse de réponse de ses tumeurs aux anti- PD-1.

**Tableau XVI** : Résultats des principales études corrélant charge mutationnelle, charge en néo-antigènes et efficacité des inhibiteurs des checkpoints de l'immunité(83).

Tumeurs	Nombre de patients	Méthodes	Médicaments	Corrélations cliniques
Mélanome	64	<i>Whole exome sequencing</i>	Anti-CTLA-4 Ipilimumab + tremelimumab	Corrélation entre charge mutationnelle et bénéfice clinique
Mélanome	110	<i>Whole exome sequencing</i> <i>Transcriptome</i>	Anti-CTLA-4 Ipilimumab	Corrélation entre charge mutationnelle, charge en néo-antigènes et bénéfice clinique
CBNPC	34	<i>Whole exome sequencing</i>	Anti-PD1 pembrolizumab	Corrélation entre charge mutationnelle et réponse objective, durée de réponse et survie sans progression
Tumeur MSI Cancer colorectal et autres tumeurs solides	42	<i>Whole exome sequencing</i>	Anti-PD1 pembrolizumab	Corrélation entre charge mutationnelle et survie sans progression
Mélanome	38	<i>Whole exome sequencing</i>	Anti-PD1 Pembrolizumab et nivolumab	Corrélation entre charge mutationnelle et survie globale

#### 4. Relation entre la mutation des gènes EGFR/ALK et l'expression du ligand PDL1

Concernant la relation entre les mutations des gènes EGFR/ALK et l'expression du ligand PD-L1, les avis sont controversés. Certaines études précliniques soutiennent une relation favorable entre les mutations EGFR/ALK et l'augmentation de l'expression du ligand PDL-1(138,139); mais par contre plusieurs études récentes prouvent l'inverse, c'est-à-dire une relation défavorable entre les mutations EGFR/ALK et l'expression du ligand PD-L1. Afin de montrer l'intérêt de l'étude des mutations EGFR/ALK dans la démarche prédictive de l'efficacité du pembrolizumab via l'expression du ligand PD-L1 par les cellules tumorales, nous avons procédé de deux façons ; d'abord nous nous sommes intéressés à la différence d'expression du ligand PD-L1 entre les patients présentant des mutations EGFR/ALK(EGFR/ALK+), et celle des patients présentant un génotype sauvage(EGFR/ALK WT).

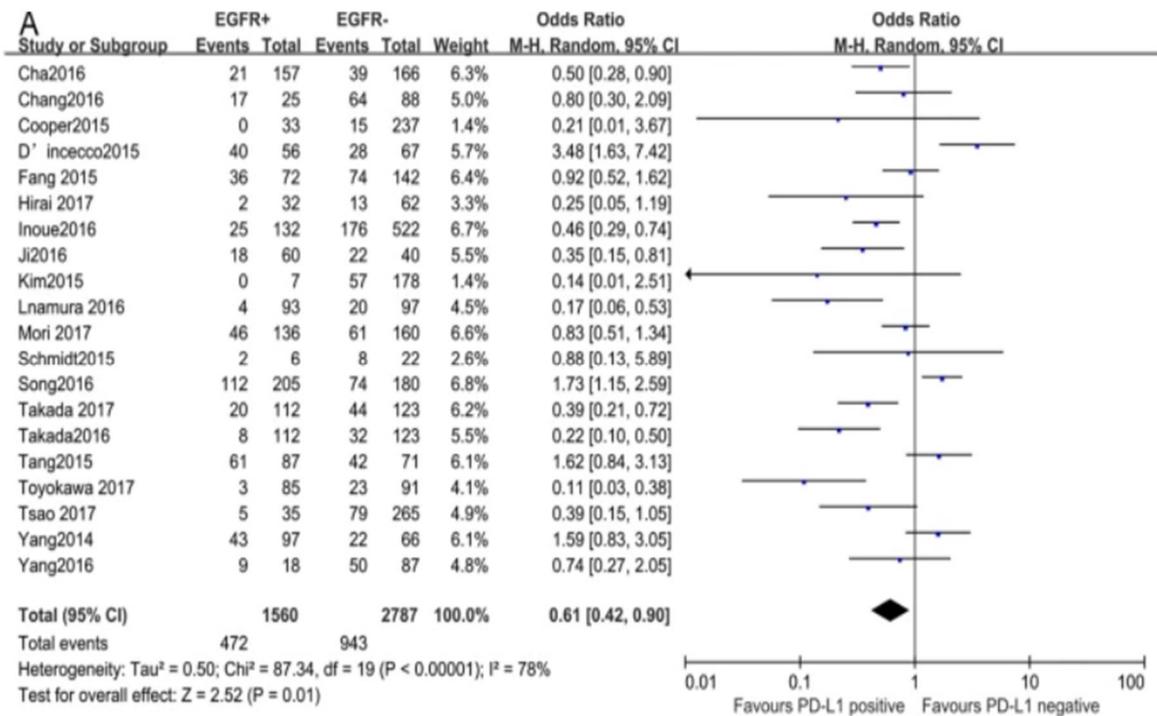
Les deux études réalisées par Miyawaki et ses collègues sur la population Japonaise (résumée sur le tableau XVII), montrent la nette infériorité d'expression du ligand PD-L1 chez les patients avec des tumeurs EGFR/ALK+ (taux de patients EGFR/ALK+ avec PD-L1 $\geq$ 50% est inférieur au taux de patients EGFR/ALK+ avec PD-L1 $\leq$ 49%).

**Tableau XVII :** Pourcentage des patients ayant un taux d'expression de PD-L1 $\leq$  ou $\geq$ 50% en fonction des mutations.

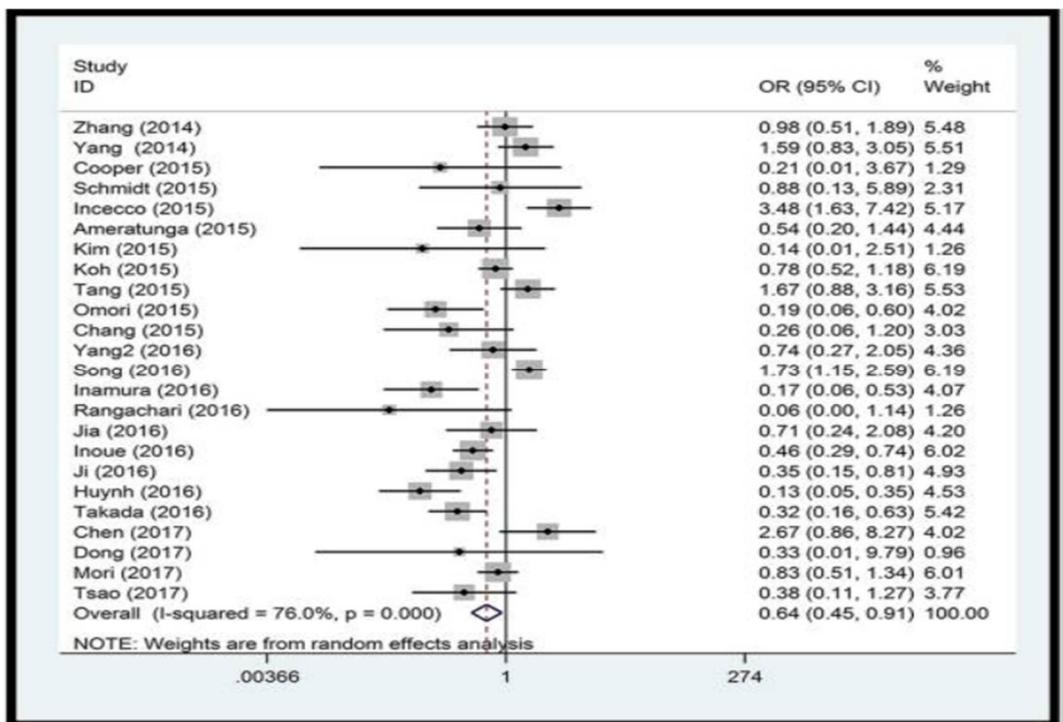
	<b>Pourcentage de patients mutants EGFR ayant un taux de PDL-1<math>\geq</math>50%(%)</b>	<b>Pourcentage de patients mutants EGFR ayant un taux de PDL-1 <math>\leq</math>50 %(%)</b>
Etude de Miyawaki et Al, Mai 2018 n =173	19.64	80.35
Etude de Miyawaki et Al, 2020 n=134	12.7	87.3

Ensuite, trois méta-analyses des études publiées ont montrés la relation inverse entre la mutation EGFR et l'expression du ligand PD-L1 par les cellules tumorales ; notamment la méta-analyse de 3283 patients issus de 15 études, dont les résultats sont résumés sur le tableau XX(137), la méta-analyse de 26 études (7541 patients) qui ont été publiées de 2015 à 2017(tableau XVIV ) (140),et la méta-analyse 11 444 de 47 études(1144 patients)(tableau XVIII) (123)

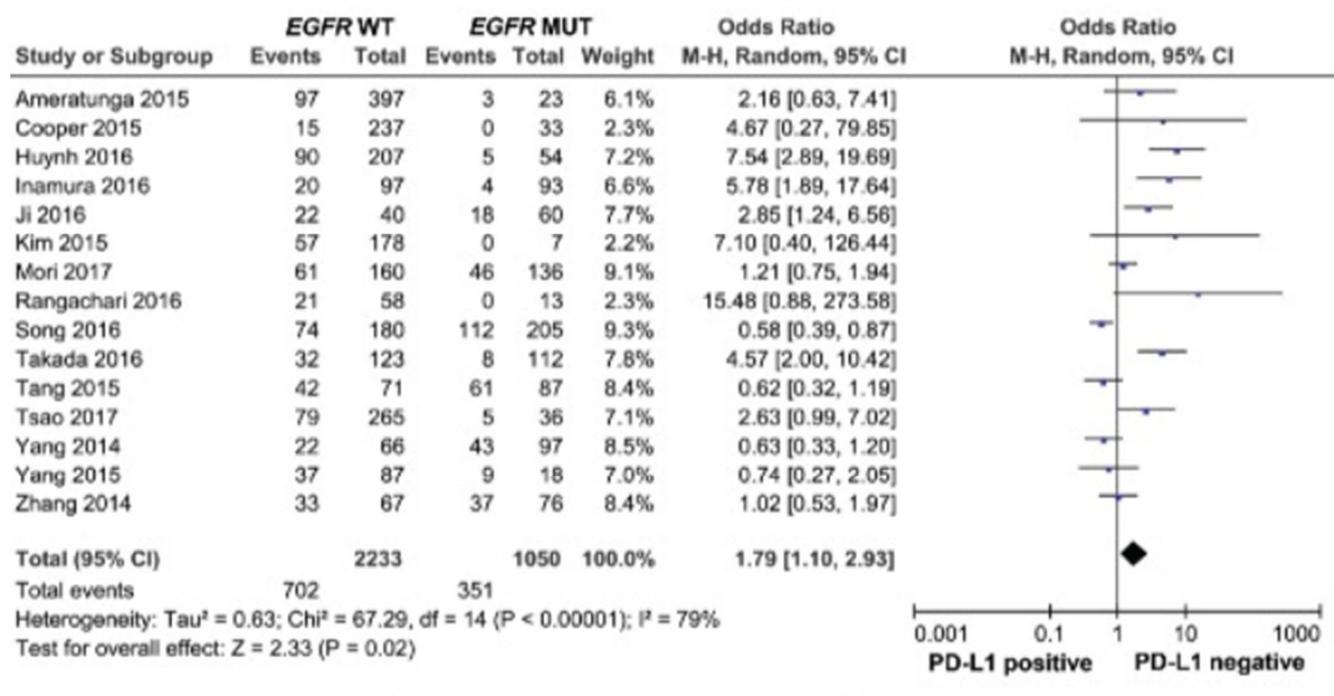
**Tableau XVIII : Résumé des résultats d'une méta-analyse**



**Tableau XIX : Résumé des résultats d'une méta-analyse**



**Tableau XX : Résumé des résultats de méta-analyse**



Mais par contre ces études n'ont pas trouvé de lien intéressant entre les arrangements ALK et l'expression du ligand PD-L1 ; et ont par ailleurs souligné une expression de PD-L1 modifiée en cas de triple mutation EGFR/ALK/KRAS.

D'autre part, nous avons également remarqué à travers l'analyse de quatre études (tableau XXI), que le pourcentage de patients EGFR+ dans le groupe de patients ayant un taux de PD-L1  $\geq 50$  % ( seuil de positivité du test PD-L1) est largement inférieur au pourcentage de patients EGFR+ parmi ceux ayant un taux de PD-L1  $\leq 49$  % ( seuil de négativité du test PD-L1) ; ce qui confirme donc le fait que la mutation EGFR soit lié à une sous-expression du ligand PD-L1 et ainsi à une faible efficacité aux anti- PD-1 en général et au Pembrolizumab en particulier.

**Tableau XXI : Taux de mutations EGFR/ALK en fonction du taux de PD-L1**

	<b>Taux de patients avec mutations EGFR/ALK pour un taux de PDL-1 <math>\geq</math> 50% (%)</b>	<b>Taux de patients avec mutations EGFR/ALK pour un taux de <math>1\% \leq</math> PDL-1 <math>\leq</math> 49% (%)</b>
Etude de Rangachari, USA 2016 n=71	4.7	36
Etude de Y. Yoneshimal et Al(2018)	11.3	32.5
Etude de Miyawaki et Al (2018) n=173	23.9	35.4
Etude de Miyawaki et Al (2020) n=155	12.7	29.1

**Conclusion partielle :**

En sommes, il est clair, aux vues de toutes ces études qu'il existe une relation entre la mutation EGFR et la baisse d'efficacité des anti-PD-1 dans le traitement du CBNPC qui est traduit par une relation inverse entre la mutation EGFR et l'expression du ligand PD-L1 ; les résultats contradictoires obtenues dans certaines études pourraient donc s'expliquer par :

- L'hétérogénéité des populations d'études
- Le type de mutations EGFR fréquentes dans la population étudiée (exon 19 ou 21)
- La coexistence de d'autres mutations susceptibles de modifier l'expression du ligand PD-L1 ainsi que l'efficacité des anti-PD-1
- L'expression du ligand PD-L1 par les tumeurs mutants EGFR pourraient être décrites comme un mécanisme d'évasion au traitement ; la preuve c'est qu'une réduction voir absence d'efficacité des ICI a été observée chez les patients atteints de CBNPC à mutation EGFR avec une expression faible ou élevée du ligand PD-L1 (131).

***Partie 4 :***  
***Discussion des implications***  
***de la médecine personnalisée***  
***en immuno-oncologie***



## I. Généralités

L'introduction de la médecine personnalisée (définie comme "un bon médicament pour un bon patient"), n'est pas sans impact sur le système de prise en charge des soins de santé, aussi bien chez les patients qu'au niveau des organismes de soins. Plusieurs implications de cette médecine dite personnalisée ont été énumérées dans la partie 2 de notre travail ; dans ce chapitre, nous voulons zoomer sur les implications éthiques et économiques qui sont à notre sens majeures face aux changements apportés par la médecine personnalisée et ce particulièrement dans le cas de l'immuno-oncologie par le Pembrolizumab.

### 1. Implications éthiques

Les enjeux éthiques de la médecine personnalisée sont pratiquement les mêmes quel que soit le domaine du traitement. Ils sont en grande majorité les mêmes que ceux de la génomique et de la pharmacogénomique. Il s'agit entre autres(141) :

- **De l'enjeu concernant le consentement libre et éclairé du patient pour la réalisation et l'utilisation des résultats des tests pharmacogénomiques**, cela nécessite une formation des professionnels de santé, afin qu'ils éduquent à leurs tours les patients à prendre des décisions appropriées pour eux et pour leurs familles.

- **De l'enjeu de confidentialité et du respect de la vie privée, liés le plus souvent à l'utilisation des données génétiques**. Une protection adéquate relative à ces deux sujets est cruciale ; sachant que les résultats des tests pharmacogénomiques orientent non seulement le diagnostic, mais aussi le pronostic et éventuellement sur le risque de développement de d'autres maladies par le patient et les membres de sa famille, soulevant alors la question du droit ou non de la famille d'avoir connaissance de ces résultats ?

- **L'enjeu de la sélection du sous-groupe de patients nécessitant les tests pharmacogénomiques**

- **Du fait que l'utilisation des données génétiques dans le domaine médical peut également mener à de la discrimination génétique par les assurances ou les employeurs en fonction de la réponse d'un individu à un médicament ou de facteurs de prédisposition**. Il s'agit là d'un enjeu éthique classique de la génétique.

• **L'enjeu de l'accès équitable à la médecine personnalisée** surtout au sein des systèmes de santé publics déjà endettés ; pour ne citer que ceux-là.

## **2. Implications économiques**

D'une manière générale, dans les tous premiers pas de la médecine personnalisée, plusieurs facteurs étaient responsables de la balance négative du rapport Coût/ efficacité des traitements ciblés par le biais des tests pharmacogénomiques ; il s'agit notamment: du coût élevé et la faible efficacité des tests pharmacogénomiques et des thérapies ciblées qui existaient, de l'indisponibilité des banques de données de base pour la sélection des profils de patients qui nécessitent le plus les tests pharmacogénomiques, ce qui a fait que les tests étaient réalisés pour presque tout le monde y compris les patients qui présentaient un faible risque d'avoir l'allèle recherché(142). Ce qui bien évidemment a entraîné une désillusion concernant l'hypothèse de réduction du coût et des effets indésirables du traitement pour plusieurs médicaments comme: la warfarine, le clopidogrel, la phénytoïne, la carbamazépine, et l'abacavir (143–146).

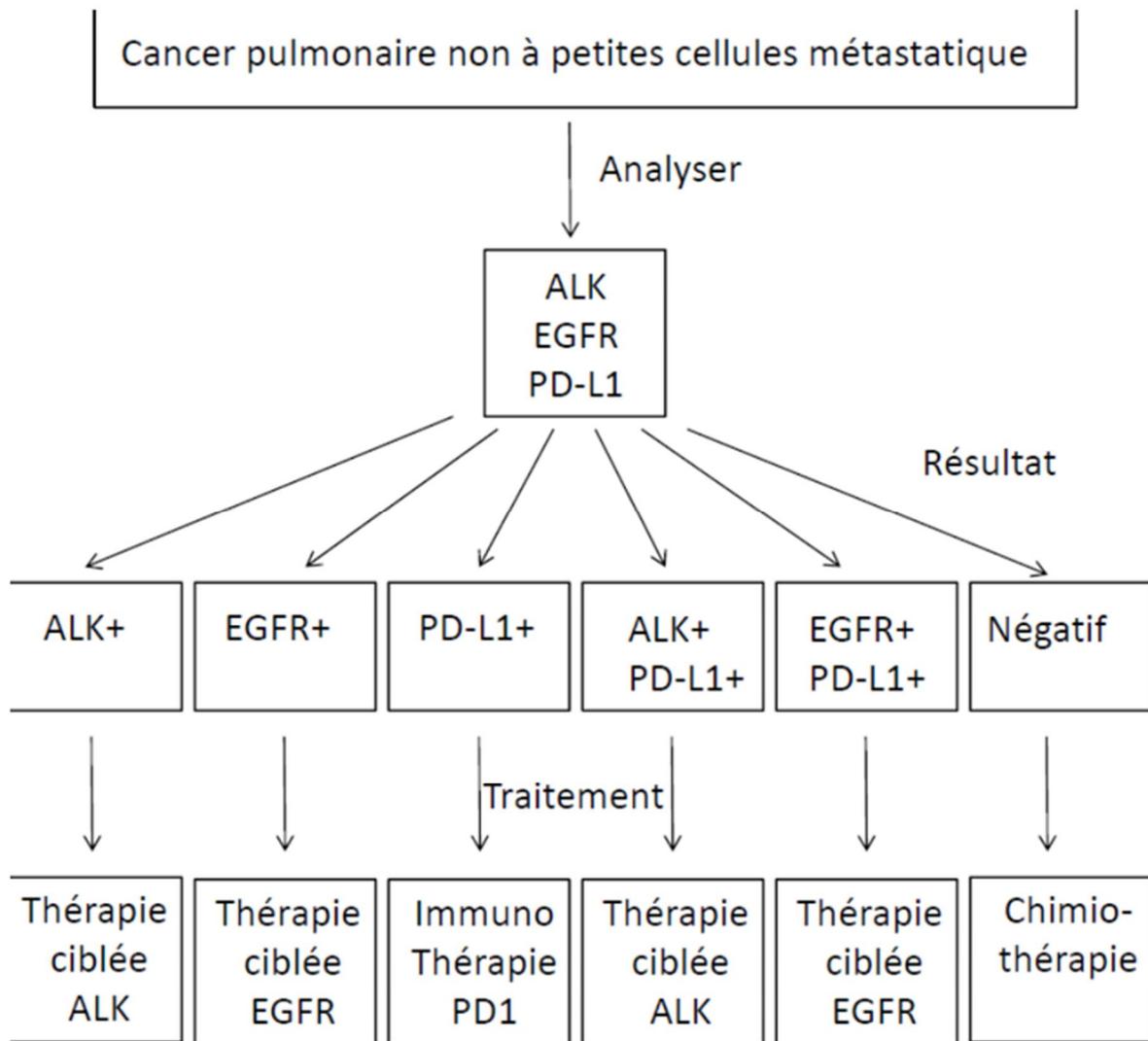
Cependant, étant donné la baisse relative du coût des tests génétiques, l'hypothèse selon laquelle les tests pharmacogénétiques permettent une réduction des coûts des soins de santé tout en améliorant l'état des patients resurgit dans l'actualité. Une évaluation économique de la FDA des États-Unis a estimé, par exemple, que le dépistage des variants dans les gènes CYP2C9 et VKORC1 pour guider le dosage initial de la warfarine pourrait faire économiser 1,1 milliard de dollars au système de santé américain et éviter 85 000 saignements et 17 000 accidents vasculaires cérébraux graves chaque année(147).

Bien que l'estimation du coût total d'un traitement ciblé depuis la sélection des patients pour les tests pharmacogénomiques jusqu'à la fin du traitement ciblé soit complexe, nous tenterons de démontrer l'impact économique de la médecine personnalisée dans l'immunoncologie du CBNPC par le pembrolizumab.

## II. Cas du Pembrolizumab

### 1. Intérêts de la sélection des patients potentiels répondeurs au Pembrolizumab

Comme nous l'avons énoncé dans l'introduction de cette partie, l'un des facteurs qui gonfle le coût du traitement en médecine personnalisée c'est la mauvaise sélection des sous- groupes de patients aussi bien pour les tests pharmacogénomiques que pour le traitement lui même. Sur ce dans le but d'optimisation des coûts de traitements, **le Docteur Christian Couture**, anatomopathologiste et chef de service, d'anatomopathologie et cytologie à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie du Québec (IUCPQ) a proposé l'algorithme décrit sur la figure 29. Cet algorithme stipule que face à des cas confirmés de Cancer Broncho-pulmonaire par examens anatomopathologiques, il faudrait d'abord sélectionner le sous-groupe de patients ayant le CBNPC et qui sont à un stade avancé ou métastatique. C'est chez ce sous-groupe qu'on devrait chercher l'expression de la Protéine PD-L1 et des mutations EGFR/ALK par immunohistochimie, avant de confirmer en cas de test positif par le SNaPShot ou par FISH. Ce n'est qu'après ces examens que l'on pourrait orienter le traitement soit vers une chimiothérapie ou vers l'immunothérapie, ou encore vers une autre thérapie ciblée en fonction des mutations trouvées ; au lieu de vouloir commencer par une chimiothérapie à base de sels de platine, de se rendre compte de l'inefficacité, ou encore de vouloir commencer avec l'association chimiothérapie et immunothérapie sans tests pharmacogénomiques préalables, avec les enjeux aussi bien économiques que ceux liés à la dégradation de l'état du patient par les effets indésirables de ces traitements dont la prise en charge peut être aussi très lourde , et tout cela sans bénéfice concret du traitement.



**Figure 29 :** Algorithme de sélection des patients pour les tests Pharmacogénomiques et les traitements dans le cas du CBNPC(106)

## **2. Coût de reviens /patient d'un traitement complet par le pembrolizumab**

Comme cité plus haut, la prise en charge d'un patient atteint de CBNPC de stade avancé ou métastatique, nécessite l'administration d'une dose de 200 mg de pembrolizumab chaque 21 jours pendant au moins 24 mois. Une analyse réalisée en Août 2017 par l'Institut nationale d'excellence en santé et en services sociaux (INESS) du Québec, a estimé à **191060 dollars** le coût total du traitement par patient (tableau XXII), sans oublier que la prescription du pembrolizumab est conditionnée par la recherche d'expression du ligand PD-L1 par 50% des cellules tumorales et des mutations EGFR/ALK qui coûtent respectivement **entre 82 et 111 dollars** pour la recherche du PD-L1 **et 4 dollars environ** ( soit 2 \$/ SNP) pour la recherche des mutations EGFR/ALK avec les nouvelles méthodes de séquençage à haut débit(128). Le prix de reviens estimé varie ainsi entre environ **191146** et **191175\$**. Ce prix est largement supérieur à celui de la chimiothérapie préconisée pour ce stade du CBNPC, et qui est estimé à **111092 \$** par l'INESS.

**Tableau XXII** : Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pembrolizumab comparativement aux chimiothérapies à base de sels de platine pour le traitement de première intention du CBNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50% (128)

<b>INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)</b>				
Année de vie par patient		2,71	1,62	1,09
QALY par patient <sup>a</sup>		2,03	1,17	0,87
Coût total par patient		191 060 \$	111 092 \$	79 968 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			73 306 \$/AVG	
Ratio coût-utilité différentiel			92 234 \$/QALY gagné	
Analyses de sensibilité	Déterministes	49 786 \$/QALY gagné <sup>b</sup> à 118 071 \$/QALY gagné <sup>c</sup>		
	Probabilistes	La probabilité est de : 1 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 50 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		4 724 \$ par mois additionnel de survie sans progression 492 132 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective <sup>d</sup>		
		Ratio différentiel selon une réduction de prix du pembrolizumab de : 10 % : 75 042 \$/QALY gagné 20 % : 57 850 \$/QALY gagné 30 % : 40 658 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée;

QALY : année de vie pondérée par la qualité.

a Ces valeurs ont été arrondies à la deuxième décimale près.

b Ratio différentiel estimé en retenant une extrapolation différente de la survie globale pour le pembrolizumab.

c Ratio différentiel estimé en retenant une extrapolation différente de la survie globale pour les chimiothérapies.

d Ratio différentiel estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1(148)

Au Maroc le prix hospitalier du pembrolizumab étant de 33044 Dhers/100mg, donc 66088 Dhers/ prise, soit **environ 2.3 millions de Dhers** au total pour un traitement d'une prise/ 21 jours pendant 24 mois ; sans compter les frais pour la recherche de PD-L1 et des mutations EGFR/ALK. Ce prix pourrait sembler exagérément élevé comparativement à celui de la bithérapie à base de sels de platine et du pemetrexed (tableau XXIII).

Cependant, les études KEYNOTE 189 et 407 analysées plus haut ont déjà démontré la supériorité en termes d'efficacité de l'association de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. La question qui se pose n'est plus donc celle de l'immunothérapie ou la chimiothérapie, mais plutôt celle de savoir s'il serait primordial ou non de chercher l'expression du ligand PD-L1 et de faire des tests pharmacogénomiques avant tout traitement soit en monothérapie ou en association.

**Tableau XXIII** : Estimation du prix de la chimiothérapie pour le traitement du CBNPC de stade avancé, selon les données de médicament.ma

Médicament	Posologie	PPV unitaire	Dosage pour pour 6 cycles	Nombres de flacon nécessaire	Prix de reviens
Carboplatine	75 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines (×4 ou cycles)	408 Dhers (150mg)	778.5 mg	5 flacons de 150 mg	2040
pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines (×4 ou 6 cycles)	8725 Dhers (500mg)	5190 mg	10 flacons de 500 mg	87250 Dhers
Total					<b>89290 Dhers</b>

PPV : prix public de vente

NB : les estimations ont été faites pour une surface corporelle de 1.73 m<sup>2</sup>

Aux vues des résultats d'estimation des prix, il en ressort qu'il serait risqué dans les deux cas que ce soit de monothérapie ou d'association de commencer le traitement sans une sélection préalable des patients potentiels répondeurs ; car avec un coût de traitements aussi élevé en monothérapie et encore plus en association à la chimiothérapie ce serait dommage de remarquer après 24 mois la non atteinte des objectifs poursuivis par le traitement parce que les patients n'aurait pas le profil de patients répondeurs, c'est-à-dire EGFR<sup>-</sup>/ALK<sup>-</sup> et taux de PD-L<sub>1</sub> ≥ 50%.

Cependant force est de constaté au travers d'une étude rétrospective récente réalisée au CRO Hassan II, que sur 227 patients atteints d'adénocarcinome en stade avancé répertoriés , les tests moléculaires n'avaient été réalisé que chez seulement 4 patients, et aucun patient n'avait bénéficié d'un traitement par la thérapie ciblée(3) ; témoignant ainsi du long parcours que doit faire la société pharmaceutique Marocaine en vue de la mise à disposition des tests pharmacogénomiques pour une meilleure personnalisation des traitements du stade avancé des cancers en général et celui du CBNPC en particulier.

# *Conclusion*



L'intérêt du pembrolizumab dans la prise en charge du CBNPC de stade avancé, métastatique ou non, est de plus en plus indéniable, cependant pour optimiser le traitement et alléger le poids de cette prise en charge aussi bien pour le patient et sa famille que pour les structures de santé, l'une des solutions majeures serait la recherche des meilleurs biomarqueurs prédictifs d'efficacité afin de sélectionner les patients les mieux répondeurs : le bon médicament pour le bon patient, c'est la devise même de la médecine personnalisée.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à la recherche des marqueurs prédictifs moléculaires entre autres les gènes EGFR/ALK et accessoirement KRAS, ainsi qu'à l'intérêt de la recherche pharmacogénomique de ces gènes dans l'optimisation du traitement du CBNPC par le pembrolizumab autant sur le plan efficacité que coût du traitement. Nous avons pu déduire qu'il serait impératif de rechercher les polymorphismes des gènes EGFR/ALK avant le traitement du CBNPC par le pembrolizumab, car l'efficacité en termes de réponse globale et de survie sans progression est beaucoup plus prouvée pour les patients ayant des allèles sauvages (EGFR/ALK WT), que pour ceux portant des mutations de ces gènes. En gros cette démarche de personnalisation permettrait d'éviter l'acharnement thérapeutique et des dépenses inutiles.

Nous avons par ailleurs remarqué que malgré la mise sur le marché du pembrolizumab au Maroc depuis 2017, il n'existe que peu ou presque pas de données locales sur ce médicament et son efficacité dans le traitement du cancer en général et du CBNPC en particulier. Il serait donc souhaitable de faire des études de terrains concernant le taux de prescription du Pembrolizumab au Maroc, son efficacité sur la population Marocaine, ainsi que l'éventuel impact de l'instauration des tests immunohistochimiques et pharmacogénomiques dans le protocole de diagnostic aboutissant à un traitement plus ou moins personnalisée.



# *Résumés*



## RESUME

**Titre:** Pharmacogénomique des anticancéreux: Cas du Pembrolizumab

**Auteur:** PASGO WAOGWENDE

**Mots clés:** Pharmacogénomique, anticancéreux, Pembrolizumab, biomarqueurs, optimisation

Depuis la découverte des outils de séquençage à haut débit du génome humain qui permettent d'étudier plusieurs polymorphismes génétiques en peu de temps et à des coûts de plus en plus réduits, la médecine qui autrefois tâtonnait, se veut être de plus en plus précise par une personnalisation des traitements. Pour y arriver, une sélection minutieuse des patients les mieux répondeurs à un traitement donné serait nécessaire; ce qui se fera à travers la recherche des marqueurs prédictifs, dont les biomarqueurs génétiques via les tests pharmacogénomiques.

La personnalisation des traitements est en générale cruciale en cancérologie, en raison de la complexité de la prise en charge des cancers et des effets indésirables des traitements; et plus particulièrement dans la prise en charge du cancer Broncho-pulmonaire, l'un des cancers les plus fréquents au monde.

Ces dernières années, une attention croissante est orientée vers le traitement des cancers par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, comme le cas du Pembrolizumab introduit au Maroc depuis 2017. Mais force est de constater que depuis lors, il n'existe que peu ou presque pas de données locales concernant son efficacité, son accessibilité pour la population marocaine, sans oublier les difficultés d'accès aux tests pharmacogénomiques nécessaires pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons d'abord analysé l'apport du pembrolizumab dans l'amélioration de la prise en charge du CBNPC de stade avancé métastatique ou non; puis nous nous sommes intéressés aux biomarqueurs génétiques qui permettraient une optimisation du traitement, et aux enjeux liés à la recherche de ces biomarqueurs.

Il en ressort qu'il serait plus judicieux de faire des tests pharmacogénomiques en vue d'une meilleure personnalisation du traitement du CBNPC de stade avancé; car cela permettrait d'éviter l'acharnement thérapeutique et des dépenses inutiles.

## **ABSTRACT**

**Title:** Pharmacogenomics of anti-cancer drugs: The case of Pembrolizumab

**Author:** PASGO WAOGWENDE

**Key Words:** Pharmacogenomics, anti-cancer drugs, Pembrolizumab, biomarkers, optimization

Since the discovery of high-throughput sequencing tools for the human genome that allow the study of several genetic polymorphisms in a short time and at increasingly lower costs, medicine that once proceeded by trial and error, is now becoming much more precise by personalizing treatments. To achieve these goals, it would be necessary to do on a rigorous selection of patients who are the best candidates to a given treatment; this will be done through the search for predictive markers, including genetic biomarkers via pharmacogenomic tests.

The personalization of treatments is crucial in oncology in general, due to the complexity of cancer management and the adverse effects of treatment, and more specifically in the management of bronchopulmonary cancer, one of the most common cancers in the world.

In recent years, increased attention has been focused on the treatment of cancers with immune check point inhibitors, such as the case of Pembrolizumab introduced in Morocco since 2017. However, it must be noted that since then, there is little or almost no local data concerning its efficacy, its accessibility for the Moroccan population, not to mention the difficulties of access to pharmacogenomic tests which are necessary for better therapeutic management.

In our study, we first evaluated the contribution of pembrolizumab in improving the management of advanced NSCLC, whether metastatic or not; and then we looked at the genetic biomarkers that would allow optimization of treatment, as well as the issues related to the research for these biomarkers.

The conclusion was that pharmacogenomic testing would be more judicious for a better personalization of the treatment of advanced NSCLC, as it would avoid therapeutic relentlessness and unnecessary expense.

## العنوان

العنوان : الصيدلة الجينية لمضادات السرطان : حالة البيمبروليزوما

الكاتب : باسكو وكوندي

الكلمات الرئيسية: الصيدلة الجينية، مضادات السرطان، البيمبروليزوما، الواسم الحيوي، التحسين.

منذ اكتشاف أدوات التسلسل عالية الانتاجية للجينوم البشري التي تسمح بدراسة تعدد الاشكال الجينية في وقت قصير و بتكاليف منخفضة باستمرار, أصبح الطب الذي كان يتم في السابق عن طريق التجربة و الخطأ دقيقا بشكل متزايد من خلال تخصيص العلاجات. للوصول لهذه الغاية سيكون من الضروري القيام باختيار دقيق للمرضى الأكثر استجابتا لعلاج معين، و التي سيتم اجراؤها من خلا البحث عن العلامات التنبؤية، بما في ذلك الواسمات الحيوية الجينية عبر الصيدلة الجينية.

يعتبر تخصيص العلاجات من الامور الضرورية في علم الاورام, نظرا لتعقيد الرعاية الطبية للاورام والاثار الضارة للعلاجات، و بشكل خاص في علاج سرطان الرئة و الذي يعد أحد أكثر أنواع السرطان انتشارا في العالم.

في السنوات الاخيرة، تم توجيه الاهتمام نحو علاج مثبطات نقاط التفطيش المناعية، كما هو الحال بنسبة لبيمبروليزوما الذي تم ادخاله الى المغرب منذ عام 2017. لكن منذ ذلك الحين هنالك القليل أو يكاد لا يوجد كمية كافية من البيانات المحلية المتعلقة بالفعالية و بسهولة الوصول لدى الساكنة المغربية و دون أن ننسى صعوبات الوصول للاختبارات الصيدلة الجينية اللازمة للرعاية صحية أفضل.

في دراستنا، قمنا أولاً بجرد مساهمة بيمبروليزوماب في تحسين علاج سرطان الرئة ذو الخلايا الغير الصغيرة في مرحلة متقدمة نقيلي او غير نقيلي كما اهتمنا بالواسمات الحيوية التي تساعد على تحسين العلاج بالاضافة الى القضايا المتعلقة بالبحث عن هذه الواسمات الحيوية عن طريق اختبارات الصيدلة الجينية.

يتضح أنه سيكون من الحكمة إجراء اختبارات الصيدلة الجينية من أجل تخصيص أفضل لعلاجات المرحلة المتقدمة من سرطان الرئة ذو الخلايا الغير الصغيرة، ستساعد هذه الاخيرة على تجنب العلاجات المكثفة و النفقات الغير الضرورية.

# ***Bibliographie***



- [1]. Lantuéjoul PS. Biomarqueurs en pathologie thoracique Journée médicotecnique Carrefour de pathologie 2018. :34.
- [2]. Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Souquet P-J. Épidémiologie du cancer Broncho-pulmonaire : données actuelles. Rev Mal Respir Actual. nov 2015;7(4):285-9.
- [3]. Belmokhtar KY, Tajir M, Boulouiz R, Bennani A, Brahmi SA, Alloubi I, et al. Cancer du poumon au Maroc Oriental: où en sommes-nous? Pan Afr Med J [Internet]. 5 déc 2019 [cité 26 juin 2020];34. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/34/177/full/>
- [4]. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 7 janv 2000;100(1):57-70.
- [5]. Chimiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/chimioth-rapie>
- [6]. Radiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/radioth-rapie>
- [7]. Chirurgie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/la-chirurgie>
- [8]. Chirurgie des cancers - Généralités | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.oncopaca.org/fr/page/chirurgie-des-cancers-generalites>
- [9]. Turnbull AK. Personalized medicine in cancer: where are we today? Future Oncol. oct 2015;11(20):2795-8.
- [10]. NAHM-TCHOUGLI Christiana Philippa Linanipo. Mise en place d'un workflow pour l'étude pharmacogénétique des antivitamines K. [Faculté de Medecine et de Pharmacie]: Université Mohammed V de Rabat; 2019.
- [11]. Billaud M, Guchet X. L'invention de la médecine personnalisée: Entre mutations technologiques et utopie. médecine/sciences. août 2015;31(8-9):797-803.

- [12]. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *New Biotechnol.* sept 2012;29(6):613-24.
- [13]. Angelo Paci. Médecine personnalisée et cancer: organiser et financer l'accès à l'innovation [Internet]. Les presses de l'institut Gustave- Roussy; 2013. (Santé-Recherche). Disponible sur:  
[https://www.researchgate.net/profile/Angelo\\_Paci/publication/295079319\\_Medecine\\_Personnalisee\\_et\\_Cancerologie\\_Organiser\\_et\\_financer\\_l\\_innovation/links/56c725d508ae0d3b1b65d3ac/Medecine-Personnalisee-et-Cancerologie-Organiser-et-financer-linnovation.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Angelo_Paci/publication/295079319_Medecine_Personnalisee_et_Cancerologie_Organiser_et_financer_l_innovation/links/56c725d508ae0d3b1b65d3ac/Medecine-Personnalisee-et-Cancerologie-Organiser-et-financer-linnovation.pdf)
- [14]. Jørgensen JT. New Era of Personalized Medicine: A 10-Year Anniversary. *The Oncologist.* mai 2009;14(5):557-8.
- [15]. UNIVERSITÉ DE LIMOGES. 2012;94.
- [16]. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA.* 15 avr 1998;279(15):1200.
- [17]. personalized medicine - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=personalized%20medecine&timeline=expanded>
- [18]. Marquet P, Longerey P-H, Barlesi F, Ameye V, Augé P, Cazeneuve B, et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? *Therapies.* janv 2015;70(1):1-10.
- [19]. Dr Bart Vanhauwere [Internet]. doctinews. [cité 26 juin 2020]. Disponible sur:  
<https://doctinews.com/index.php/doctinews/interview/item/5444-dr-bart-vanhauwere>

- [20]. Trois nouvelles thérapies ciblées mises sur le marché marocain [Internet]. [cité 26 juin 2020]. Disponible sur: <https://medicament.ma/trois-nouvelles-therapies-ciblees-mises-sur-le-marche-marocain/>
- [21]. Julien ROMANETTO. Interêts des marqueurs biologiques dans les essais cliniques [Internet]. université HENRI POINCARE-NANCY 1; 2011. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739098/document>
- [22]. Centre Gustav ROUSSY. Décryptage des thérapies ciblées. 2015; Disponible sur: [www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/decryptage\\_therapies\\_ciblees\\_2015.pdf](http://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/decryptage_therapies_ciblees_2015.pdf)
- [23]. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* févr 2018;243(3):213-21.
- [24]. Thérapies ciblées et cancer [Internet]. doctinews. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.doctinews.com/index.php/doctinews/fondamentaux/item/2925-th%C3%A9rapies-cibl%C3%A9es-et-cancer>
- [25]. 25. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. Wood AJJ, éditeur. *N Engl J Med.* 6 févr 2003;348(6):538-49.
- [26]. Siest G, Visvikis S. La pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisée. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2016 [cité 2 sept 2020];(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/58962>
- [27]. SERUCLAT F. Génomique et informatique: l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique. SENAT [Internet]. 2000 1999; Disponible sur: <http://www.senat.fr>
- [28]. Dideberg V, Segers K, Koopmansch B, Lambert F, Bours V. PHARMACOGÉNOMIQUE ET MÉDECINE PERSONNALISÉE : VERS UN SCREENING SYSTÉMATIQUE DE LA POPULATION ? *Rev Med Liège.* :6.
- [29]. Bourel M., Ardaillon R. Pharmacogénétique et pharmacogénomique. Paris: Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine; 2006. Report No.: 06-01-vol-190.

- [30]. Gyamfi Gloria H. Pharmacogenetics in Morocco: Expérience of Hassan II University Hospital, Fez. Université Sidi Mohamed Abdallah Fès -Morocco; 2016.
- [31]. Bentué-Ferrer D, Allain H. Pharmacogénétique, pharmacogénomique : qu'en attendre ? - Pharmacogenetics, pharmacogenomics: what to expect? 2004;5.
- [32]. Shi MM. Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies. Clin Chem. févr 2001;47(2):164-72.
- [33]. Crews KR, Hicks JK, Pui C-H, Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 5 sept 2012 [cité 3 sept 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2012.120>
- [34]. †The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature. déc 2003;426(6968):789-96.
- [35]. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature. oct 2005;437(7063):1299-320.
- [36]. The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. Nature. oct 2010;467(7319):1061-73.
- [37]. di Iulio J, Rotger M. Pharmacogenomics: What is Next? Front Pharmacol [Internet]. 2012 [cité 9 sept 2020];2. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2011.00086/abstract>
- [38]. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 20 oct 2005;353(16):1659-72.
- [39]. Joly Y. Accès aux médicaments: le système international des brevets empêchera-t-il les pays du tiers monde de bénéficier des avantages de la pharmacogénomique. :54.

- [40]. Kirk RJ, Hung JL, Horner SR, Perez JT. Implications of Pharmacogenomics for Drug Development. *Exp Biol Med*. 1 déc 2008;233(12):1484-97.
- [41]. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. In: Heilmeyer L, Schoen R, Rudder B, éditeurs. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1959 [cité 11 sept 2020]. p. 52-125. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-94744-5\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-94744-5_2)
- [42]. Vesell ES, Page JG. Genetic Control of Drug Levels in Man: Phenylbutazone. *Science*. 29 mars 1968;159(3822):1479-80.
- [43]. 43. Motulsky AG, Qi M. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ecogenetics. *J Zhejiang Univ Sci B*. févr 2006;7(2):169-70.
- [44]. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, La Russa R, Santurro A, Scopetti M, et al. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 16 avr 2017;18(3):194-203.
- [45]. Elkhazraji A. PHARMACOGENETIQUE DE L'ACENOCOUMAROL : LES GENES IMPLIQUES DANS LA VARIABILITE DE LA REponse ET PROPOSITION D'UN ALGORITHME PREDICTIF DE LA DOSE POUR LA POPULATION MAROCAINE [Internet]. 2019 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: [/paper/PHARMACOGENETIQUE-DE-L%E2%80%99ACENOCOUMAROL-%3A-LES-GENES-LA-Elkhazraji/83f889012d66ca963959092ac61cda22ebf030e0](#)
- [46]. Qu'est-ce que le cancer du poumon? - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/lung-cancer/?region=qc>

- [47]. TUMEURS DU POU MON, PRIMITIVES ET SECONDAIRES [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module157\\_MZS/texte.htm](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module157_MZS/texte.htm)
- [48]. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am.* mai 2019;103(3):463-73.
- [49]. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med.* mars 2020;41(1):1-24.
- [50]. Lachgar A, Tazi MA, Afif M, Er-Raki A, Kebdani T, Benjaafar N. Lung cancer: Incidence and survival in Rabat, Morocco. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* déc 2016;64(6):391-5.
- [51]. Humans IWG on the E of CR to. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. International Agency for Research on Cancer; 2004.
- [52]. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest.* sept 2007;132(3):29S-55S.
- [53]. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health.* 1 déc 1978;32(4):303-13.
- [54]. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* sept 2016;48(3):889-902.
- [55]. Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, et al. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occup Med.* 23 mai 2018;68(4):255-61.
- [56]. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* juill 2016;25(3):447-68.

- [57]. Symptômes du cancer du poumon - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](https://www.cancer.ca). [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/signs-and-symptoms/?region=qc>
- [58]. Barlesi F, Tomasini P, Fournier C, Greillier L. Présentation clinique et diagnostic du cancer Broncho-pulmonaire. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2014;6(4):341-5.
- [59]. Ravahatra K, Harison MT, Rakotondrasoa OF, Ramirana EL, Rakotondrabe ID, Rasoafaranirina MO, et al. Le délai diagnostique des cancers broncho-pulmonaires vus à l'USFR de Pneumologie Befelatanana, Antananarivo, Madagascar. *Pan Afr Med J* [Internet]. 29 juill 2019 [cité 19 nov 2020];33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814921/>
- [60]. Devbhandari MP, Soon SY, Quennell P, Barber P, Krysiak P, Shah R, et al. UK waiting time targets in lung cancer treatment: are they achievable? Results of a prospective tracking study. *J Cardiothorac Surg*. 12 janv 2007;2:5.
- [61]. Girard N, Gounant V, Mennequier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, et al. Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. *Rev Mal Respir*. janv 2014;31(1):91-103.
- [62]. Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin)
- [63]. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694609/>
- [64]. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Chest*. mai 2013;143(5):e142S-e165S.

- [65]. Le Garlantezec P, Vaylet F, Mullot H, Aupée O, Simon L, Lefeuvre L, et al. Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules : point sur la pathologie et stratégie de décision thérapeutique. *Pharm Hosp.* juin 2008;43(173):93-102.
- [66]. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* déc 2015;1856(2):189-210.
- [67]. Leduc C, Besse B. Les thérapies ciblées dans les cancers Broncho-pulmonaires non à petites cellules en 2014. *Rev Mal Respir.* févr 2015;32(2):182-92.
- [68]. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. :14.
- [69]. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. *EGFR* Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 24 févr 2005;352(8):786-92.
- [70]. 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.* 26 déc 2007;104(52):20932-7.
- [71]. 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):75ra26-75ra26.
- [72]. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. Liu ET, éditeur. *PLoS Med.* 22 févr 2005;2(3):e73.

- [73]. 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.
- [74]. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. juin 2008;8(6):467-77.
- [75]. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. THE B7 FAMILY REVISITED. *Annu Rev Immunol*. avr 2005;23(1):515-48.
- [76]. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):252-64.
- [77]. Immunothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunotherapie>
- [78]. Bellesoeur A. Biomarqueurs des immunothérapies anti-PD-1/PD-L1: facteurs cliniques, histologiques et immunohistochimiques associés au statut PD-L1. :75.
- [79]. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103:S122-6.
- [80]. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci*. 1 sept 1975;72(9):3666-70.
- [81]. Rosenberg SA. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *J Immunol*. 15 juin 2014;192(12):5451-8.
- [82]. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
- [83]. Duruisseaux M, Lize-Dufranc C, Badoual C, Bibeau F. Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le traitement des cancers. *Ann Pathol*. févr 2017;37(1):46-54.

- [84]. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. juill 2013;39(1):1-10.
- [85]. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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.
- [86]. Richard C. Identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du nivolumab dans le traitement de patients atteints de cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade avancé. :166.
- [87]. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med*. août 2015;21(8):938-45.
- [88]. Ji R-R, Chasalow SD, Wang L, Hamid O, Schmidt H, Cogswell J, et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*. juill 2012;61(7):1019-31.
- [89]. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and Genetic Properties of Tumors Associated with Local Immune Cytolytic Activity. *Cell*. janv 2015;160(1-2):48-61.
- [90]. Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, et al. Up-Regulation of PD-L1, IDO, and Tregs in the Melanoma Tumor Microenvironment Is Driven by CD8+ T Cells. *Sci Transl Med*. 28 août 2013;5(200):200ra116-200ra116.
- [91]. Berland L, Heeke S, Humbert O, Macocco A, Long-Mira E, Lassalle S, et al. Current views on tumor mutational burden in patients with non-small cell lung cancer treated by immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis*. janv 2019;11(Suppl 1):S71-80.

- [92]. Guibert N, Pradines A, Favre G, Mazières J. La recherche de mutations dans l'ADN tumoral circulant aide à prédire la réponse à l'immunothérapie dans le cancer du poumon. *médecine/sciences*. 1 mai 2020;36(5):437-9.
- [93]. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. juill 2018;8(7):822-35.
- [94]. Ahn M-J, Sun J-M, Lee S-H, Ahn JS, Park K. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 3 avr 2017;16(4):465-9.
- [95]. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2016;22(18):4585-93.
- [96]. KEYTRUDA 100 MG / 4 ML, Solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://medicament.ma/medicament/keytruda-100-mg-4-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion/>
- [97]. KEYTRUDA - Cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules 1ère ligne [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2906433/fr/keytruda-cancer-Broncho-pulmonaire-non-a-petites-cellules-1ere-ligne](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906433/fr/keytruda-cancer-Broncho-pulmonaire-non-a-petites-cellules-1ere-ligne)
- [98]. Merck Canada. MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT KEYTRUDA® [Internet]. 2020 oct p. 145. Disponible sur: [https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM\\_F.pdf](https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf)
- [99]. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity | Annual Review of Immunology [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>

?url\_ver=Z39.88-

2003&rfr\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\_dat=cr\_pub++0pubmed

- [100]. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2517-9.
- [101]. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong Y-L. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccines Immunother.* 1 nov 2016;12(11):2777-89.
- [102]. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Reduced the Risk of Distant Metastasis or Death by 40% Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Resected, High-Risk Stage III Melanoma [Internet]. Merck.com. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-reduced-the-risk-of-distant-metastasis-or-death-by-40-versus-placebo-as-adjuvant-treatment-in-resected-high-risk-stage-iii-melanoma/>
- [103]. MERCK Canada. HIGHLIGHTS OF KEUTRUDA PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2014 2020 p. 88. Disponible sur: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf)
- [104]. Ramos-Vara JA. Principles and Methods of Immunohistochemistry. In: Gautier J-C, éditeur. *Drug Safety Evaluation* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cité 26 janv 2021]. p. 115-28. (Methods in Molecular Biology; vol. 1641). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7172-5\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7172-5_5)
- [105]. Milin D. ORGANISATION PRATIQUE DE LA RECHERCHE DE PD-L1 EN NOUVELLE-AQUITAINE. 27 avr 2018;25.
- [106]. Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le traitement de CPNPC [Internet]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2017 juin p. 53. Report No.: Réf-2016.03.002. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Juin\\_2017/04-Expression-protéine-PD-L1-immunohistochimie.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2017/04-Expression-protéine-PD-L1-immunohistochimie.pdf)

- [107]. DIAGOMICS - Distributeur de réactifs pour le diagnostic et la recherche en cancerologie [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.diagomics.com/post/pd-l1-clone-qr-1-valide-par-des-laboratoires-francais/1>
- [108]. Duruisseaux M, Rouquette I, Adam J, Cortot A, Cazes A, Gibault L, et al. Efficacité des inhibiteurs du checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1 et testing PD-L1 dans les cancers thoraciques. *Ann Pathol.* févr 2017;37(1):61-78.
- [109]. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 27 nov 2014;515(7528):563-7.
- [110]. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>. Massachusetts Medical Society; 2015 [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501824>
- [111]. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* avr 2016;387(10027):1540-50.
- [112]. Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 1 juin 2015;75(11):2139-45.
- [113]. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, Vernovsky K, Kuhlmann G, Boisvert SL, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med.* mai 2010;2(5):146-58.
- [114]. Institut Nationale du Cancer. Validation de méthodes pour la recherche de mutations en génétique somatique [Internet]. 2014. Disponible sur: <file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Temp/Validation-de-methode-en-genetique-Somatique-2.pdf>

- [115]. Bouakaze C, Keyser C, Martino SJ de, Sougakoff W, Veziris N, Dabernat H, et al. Identification and Genotyping of Mycobacterium tuberculosis Complex Species by Use of a SNaPshot Minisequencing-Based Assay. *J Clin Microbiol.* 1 mai 2010;48(5):1758-66.
- [116]. Multiplex Polymerase Chain Reaction - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/multiplex-polymerase-chain-reaction>
- [117]. Électrophorèse capillaire : principe [Internet]. Wynsep. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://wynsep.com/support/theorie-de-l-electrophorese-capillaire/>
- [118]. Precision in EGFR testing [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.egfr-mutation.com/precision.html>
- [119]. Lichter P, Cremer T, Tang CJ, Watkins PC, Manuelidis L, Ward DC. Rapid detection of human chromosome 21 aberrations by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci.* 1 déc 1988;85(24):9664-8.
- [120]. Pescia G, Fokstuen S, Thonney F. Applications de l'hybridation in situ fluorescente (FISH) dans le diagnostic prénatal. In: Hochuli E, éditeur. *Verhandlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Jahresversammlung Lausanne, 29 Juni–2 Juli 1994* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1994 [cité 4 janv 2021]. p. 367-71. (*Archives of Gynecology and Obstetrics*). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-37814-4\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-662-37814-4_24)
- [121]. Technique: l'hybridation fluorescente (FISH) [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <http://coproweb.free.fr/pagbac/f-fish.htm>
- [122]. Frankel D, Boulard D, Garcia S, Robaglia-Schlupp A, Peker E, Groliere A, et al. Mise en évidence du réarrangement d'ALK et ROS1 en immunocytochimie sur liquides de ponction. *Ann Pathol.* juin 2019;39(3):227-36.

- [123]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Analyse d'ALK par hybridation in situ en fluorescence [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Mai\\_2019/INESSS\\_2-Analyse-ALK-hybridation-in-situ-fluorescence.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mai_2019/INESSS_2-Analyse-ALK-hybridation-in-situ-fluorescence.pdf)
- [124]. Shaw AT, Engelman JA. ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. *J Clin Oncol*. 10 mars 2013;31(8):1105-11.
- [125]. FISH\_(Fluorescent\_In\_Situ\_Hybridization).jpg (Image JPEG, 4227 × 3173 pixels) - Redimensionnée (23%) [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/FISH\\_%28Fluorescent\\_In\\_Situ\\_Hybridization%29.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/FISH_%28Fluorescent_In_Situ_Hybridization%29.jpg)
- [126]. Microscopie Fluorescente [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: </fr/applications/sciences-de-la-vie/fluorescence/>
- [127]. Bylicki O, Paleiron N, Margery J, Guisier F, Vergnenegre A, Robinet G, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint in EGFR-Mutated or ALK-Translocated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol*. oct 2017;12(5):563-9.
- [128]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis de l'INEES sur le Keytruda dans le traitement du cancer Broncho-pulmonaire non à petites cellules [Internet]. 2017 août. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_a\\_u\\_ministre/Aout\\_2017/KeytrudaCPNPC\\_2017\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_a_u_ministre/Aout_2017/KeytrudaCPNPC_2017_08.pdf)
- [129]. Doctissimo. Cancer du poumon avancé : l'immunothérapie change le pronostic de certains patients [Internet]. Doctissimo. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/cancer-du-poumon/cancer-poumon-avance-immunotherapie-pronostic>
- [130]. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991415/>

- [131]. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha JH, Christensen CL, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* [Internet]. déc 2013 [cité 19 janv 2021];3(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864135/>
- [132]. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
- [133]. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
- [134]. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 janv 2017;389(10066):255-65.
- [135]. Banna GL, Passiglia F, Colonese F, Canova S, Menis J, Addeo A, et al. Immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A tool to improve patients' selection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 sept 2018;129:27-39.
- [136]. Hwang S, Kwon A-Y, Jeong J-Y, Kim S, Kang H, Park J, et al. Immune gene signatures for predicting durable clinical benefit of anti-PD-1 immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 20 janv 2020;10(1):643.
- [137]. Dong Z-Y, Zhang J-T, Liu S-Y, Su J, Zhang C, Xie Z, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* [Internet]. 26 juill 2017 [cité 13 janv 2021];6(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674946/>
- [138]. Hong S, Chen N, Fang W, Zhan J, Liu Q, Kang S, et al. Upregulation of PD-L1 by EML4-ALK fusion protein mediates the immune escape in ALK positive

- NSCLC: Implication for optional anti-PD-1/PD-L1 immune therapy for ALK-TKIs sensitive and resistant NSCLC patients. *Oncoimmunology* [Internet]. 21 déc 2015 [cité 15 janv 2021];5(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839382/>
- [139]. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation - *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)33042-2/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)33042-2/fulltext)
- [140]. Lan B, Ma C, Zhang C, Chai S, Wang P, Ding L, et al. Association between PD-L1 expression and driver gene status in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 5 janv 2018;9(7):7684-99.
- [141]. Marianne Dion- Labrie, M.C. Fortin, M.J. Hébert et H. Doucet. Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée : l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée? [Internet]. Vol. vol.3 N°2. 2008. 56 p. Disponible sur: <https://www.redalyc.org/pdf/1892/189214386004.pdf>
- [142]. Veenstra DL. The Value of Routine Pharmacogenomic Screening – Are We There Yet? *Clin Pharmacol Ther*. févr 2016;99(2):164-6.
- [143]. Meckley LM, Gudgeon JM, Anderson JL, Williams MS, Veenstra DL. A Policy Model to Evaluate the Benefits, Risks and Costs of Warfarin Pharmacogenomic Testing. *Pharmacoeconomics*. 1 janv 2010;28(1):61-74.
- [144]. Guzauskas GF, Hughes DA, Bradley SM, Veenstra DL. A Risk–Benefit Assessment of Prasugrel, Clopidogrel, and Genotype-Guided Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(5):829-37.
- [145]. Rattanavipapong W, Koopitakkajorn T, Praditsithikorn N, Mahasirimongkol S, Teerawattananon Y. Economic evaluation of HLA-B\*15:02 screening for

carbamazepine-induced severe adverse drug reactions in Thailand. *Epilepsia*. 2013;54(9):1628-38.

- [146]. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The Cost-Effectiveness of HLA-B\*5701 Genetic Screening to Guide Initial Antiretroviral Therapy for HIV. *AIDS Lond Engl*. 1 oct 2008;22(15):2025-33.
- [147]. Hughes DA. Economics of Pharmacogenetic-Guided Treatments: Underwhelming or Overstated? *Clin Pharmacol Ther*. mai 2018;103(5):749-51.
- [148]. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 1 janv 2009;45(2):228-47.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 33

سنة: 2021

# الصيدلة الجينية لمضادات السرطان: حالة البيمبروليزوما

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

**السيدة واوغويندي باسغو**

المزودة في 04 نونبر 1995 بتوغو

لنيل شهادة

**دكتور في الصيدلة**

**الكلمات الأساسية:** الصيدلة الجينية؛ مضادات السرطان؛ البيمبروليزوما؛  
الواسم الحيوي؛ التحسين

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد يونس رحالي

أستاذ في الصيدلة الغالينية

مشرف

السيد عز الدين ابراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية الطبية

عضو

السيدة نعيمة الحافظي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة منى ودغيري

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة