



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



Année: 2021

Thèse N°: 300

Le cancer bronchique non a petites cellules avec rearrangement aLK: actualites therapeutiques et revue de la litterature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Anas TABICH

Né le 21 Janvier 1995 à Sefrou

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer bronchique non a petite cellules; Réarrangement ALK;
Biologie moléculaire; Thérapie ciblée

Membres du Jury :

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Tarik MAHFOUD

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Rachida SAOUAB

Professeur de Radiologie

Monsieur Khalid ANDALOUSSI SAGHIR

Professeur de Radiothérapie

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Mohamed Reda KHMAMOUCHE

Professeur Assistant d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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 :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

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 Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI 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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
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 Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
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
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 El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HJRI 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
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

**Enseignant militaire*

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
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

**Enseignant militaire*

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 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*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*

**Enseignant militaire*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. AL Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 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. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 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*
 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

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 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
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie

**Enseignant militaire*

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*

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. 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
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
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
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
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
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

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. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

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*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

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 ABDERRAHMAN*
 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*
 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*

Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 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
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A Allah

Tout-puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a mené sur le droit chemin

Je te suis redevable de ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour ta clémence et ta miséricorde

À
FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À

SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI

***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces
Armées Royales.***

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

À
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

À TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Inspecteur du Service Santé

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

El Mehdi ZBIR

***Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V
– Rabat***

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

BOULAHYA Abdellatif

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

Monsieur le Colonel Major

Abderrazak SABIR

Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

Monsieur le Médecin Colonel

Karim FILALI

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Elbaaj Mohammed

Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

Mes très chers parents

*Aux deux personnes les plus chères qui m'ont donné tant d'amour,
d'affection et de bonheur ; qui ont fait tant de sacrifices pour mon
éducation et mes études ; qui m'ont béni de leur soutien et de leur générosité
et qui continuent de m'entourer de leur immense affection.*

*Je vous dédie cet humble travail en témoignage de ma profonde
reconnaissance, de mon profond amour & attachement et du grand estime
que je vous porte.*

*Qu'ALLAH tout-puissant vous protège et vous procure santé, bonheur et
longue vie.*

A MA chère nourrice Aicha

A la femme en or qui m'a toujours encouragé et soutenu, qui a fait de moi l'homme que je suis, et qui a été toujours présente pour moi ; je ne peux que te souhaiter tout le bonheur du monde.

A ma chère sœur Wiam

Merci, ma très chère soeur pour ton amour, ta gentillesse et ta bienveillance, ta grande présence dans ma vie m'apporte tout dont j'ai besoin. Je prie Allah le tout-puissant de te procurer joie et prospérité.

A mon cher frère Reda

Merci pour ta présence, ton soutien, ta bonne humeur, ta gentilles, ta bienveillance et ton sens de l'humour, qu'ALLAH te protège et te procure longue vie.

A Dr. Essadik Fadwa

Les mots ne peuvent et ne pourront jamais décrire ce que tu représentes pour moi, je tiens à te remercier pour ton énorme soutien et pour tout ce que tu fais pour moi, je te souhaite tout ce qu'il ya de mieux dans ce monde.

A mes chers amis

Sabri Alaoui Hatim, Houssama Lahlali, Ayman Kantri, Othmane Ameer, Kamélia Bakraoui, Soukaina Boujija, Ichraq Asri, Khairi Fadi et Wissale Aadlafi. et tous les autres que je n'ai pas cité mais qui n'en sont pas pour autant moins importants.

Que notre amitié demeure pour toujours.



Remerciements



A notre Maître, Président de thèse,

Monsieur Tanz Rachid

Professeur agrégé et chef du service d'oncologie de l'HMIMV de Rabat.

*Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie de présider mon jury
de thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.

*Puisse Allah le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et
bonheur.*

A notre Maître, Rapporteur de thèse,

Monsieur Mahfoud Tarik

Professeur agrégé en oncologie de l'HMIMV de Rabat.

*Votre sens du devoir ainsi que votre dévouement à notre profession m'ont
toujours inspiré*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond
respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre
esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à
bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de
mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et
bonheur.*

A notre Maître et juge de thèse

Madame Saouab Rachida

Professeur agrégé de Radiologie de l'HMIMV de Rabat

Nous avons été très sensible à l'amabilité de votre accueil et l'intérêt que vous avez accordé à ce travail en acceptant de le juger.

Veuillez trouver ici, chère professeur, le témoignage de notre reconnaissance et de notre grande estime.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur Andaloussi- Saghir Khalid

Professeur agrégé de radiothérapie de l'HMIMV de Rabat

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de juger
ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde
reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et
bonheur.*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur EL Ghissassi Ibrahim

Professeur agrégé d'Oncologie médicale à l'INO de Rabat-

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement théorique et pratique.

Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites soient pour nous un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher maître l'expression de notre sincere respect et notre profonde reconnaissance.

A Monsieur Mohamed Reda Khmamouche

Professeur Assistant d'oncologie de l'HMIMV

Humainement et professionnellement parlant, vous êtes un modèle pour moi ainsi que pour toutes les nouvelles générations qui vont porter l'emblème de la médecine, vous m'avez fait honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Je vous souhaite encore plus de succès dans votre carrière et je vous remercie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.



Liste des abréviations



Abréviations

ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
BPCO	: La Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBNPC	: Cancer bronchique non à petites cellules
CBP	: Cancer broncho-pulmonaire
CBPC	: Cancer bronchique à petites cellules
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
EBUS	: Echo-endoscopie bronchique
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EML4	: Echinoderm Microtubules-Associated Protein Like 4
ADH	: Hormone antidiurétique
EUS	: Écho-endoscopie œsophagienne
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
IHC	: Immunohistochimie
IPS	: Indice de performance status
ITK	: Inhibiteur de la tyrosine kinase
NGS	: Séquençage de nouvelle génération
NSE	: Neuron Specific Enolase
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
qPCR	: PCR quantitative.
RR	: Risque relative
RTK	: Récepteur de la tyrosine kinase
SABR	: La radiothérapie stéréotaxique ablative
SSP médiane	: Survie sans progression médiane
TDM	: Tomodensitométrie
TLA	: Traitement local ablatif
TTF1	: Thyroid Transcription Factor 1



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Schéma en vue antérieure de la localisation des deux poumons et du médiastin	4
Figure 2: Nœuds lymphatiques concernés par le cancer bronchique selon la classification internationale de Mountain et Dresle	8
Figure 3: schémas représentatifs des deux méthodes de l'IHC.....	24
Figure 4: marquage de la protéine ALK par immunohistochimie : a) ALK positif, b) ALK négatif.....	25
Figure 5: les gènes les plus concernés par les mutations génétiques dans le CBNPC.	27
Figure 6: Etape de l'activation du Récepteur tyrosine kinase.	28
Figure 7: schéma montrant les étapes de l'activation de la voie RAS/MAP kinase.	29
Figure 8: schéma de la structure et l'activation de l'EGFR.	30
Figure 9: schéma montrant La translocation EML4-ALK.....	34
Figure 10: schéma des différents variants de la translocation EML4-ALK avec leurs fréquences respectives.	35
Figure 11: schéma de la protéine EML4-ALK a l'origine de la modification de la fonction du récepteur ALK.	36
Figure 12: schéma montrant les étapes de la FISH.	37
Figure 13: schéma montrant la différence entre l'ALK réarrangé et non réarrangé après marquage aux fluochromes rouge et vert.....	38
Figure 14: image de CBNPC avec ALK réarrangé (b) et non réarrangé (a) au microscope a fluorescence (FISH).....	38
Figure 15: schéma montrant les anomalies des voies des RTK.	41
Figure 16: des images de la Fibroscopie bronchique.....	48
Figure 17: les différents niveaux d'interférence des thérapies ciblés avec les cellules cancéreuses.	63
Figure 18: L'étude de phase III PROFILE 1014	67
Figure 19: Etude de phase III PROFILE 1007	67
Figure 20: Estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression des cas traités (par chimiothérapie ou crizotinib) dans les études de phase III PROFILE 1007 (A) et PROFILE 1014[87] (B).....	68

Figure 21: L'étude ASCEND 4	73
Figure 22: diagramme de Kaplan-Meier comparant entre la SSP médiane et la survie globale du Ceritinib et la Chimiothérapie.....	73
Figure 23: Etude Alex de la phase III	77
Figure 24: les résultats de l'étude de phase III ALEX.....	78
Figure 25: courbe de comparaison de la SSP médiane de l'Alectinib et Crizotinib dans la mise a jour de l'étude ALEX[.....	79
Figure 26: Comparaison de la SSP médiane de l'Alectinib du Crizotinib chez les patients avec et sans métastases cérébrales dans l'étude ALEX de phase III	80
Figure 27: Etude de phase III ALTA1-L.....	84
Figure 28: comparaison entre le taux de survie sans progression a 12 mois et de la SSP médiane du Brigatinib et Crizotinib dans l'atude ALTA1-L	84
Figure 29: courbes de comparaison des résultats des principales études (essais cliniques) ayant porté sur l'efficacité du Crizotinib, Ceritinib, Alectinib et Brigatinib.....	86
Figure 30: Etude randomisée de phase III Exalt 3.....	88
Figure 31: Courbe comparant entre la SSP médiane du groupe Ensartinib et du group Crizotinib dans l'étude de phase 3 (Exalt 3).	88
Figure 32: Le taux de survie objective et intracrânien du Lorlatinib vs Crizotinib dans l'étude CROWN.	92
Figure 33: L'incidence cumulative de la progression du CBNPC au SNC sous Lorlatinib vs Crizotinib.	92
Figure 34: Algorithme des recommandations du NCCN pour le traitement de première ligne des CBNPC ALK-positifs par ITK.	105
Figure 35: Algorithme proposé par NCCN pour Traitement après progression sous ITK de Crizotinib.....	106
Figure 36: Algorithme proposé par NCCN pour Traitement après progression sous ITK de deuxième ou troisième génération.	106
Figure 37: Algorithme de traitement du carcinome pulmonaire de stade IV avec translocation ALK.....	109

Liste des Tableaux

Tableau 1: Répartition (en %) des cas de cancer pulmonaire selon le sexe à travers le monde en 2020	11
Tableau 2: « Agents cancérigènes pour l'homme » (le groupe 1) par l'agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC).....	16
Tableau 3: Classification des CBP de l'OMS de 2015.....	23
Tableau 4: tableau sur les performances de l'IHC ayant comme standard de référence FISH dans différentes séries.	26
Tableau 5: Indice de Performance Status selon l'ECOG et l'OMS	57
Tableau 6: Comparaison entre le taux de réponse objective, la SSP médiane et la survie a 12 mois des différentes études des phases I, II et III du Crizotinib	69
Tableau 7: Résultats des principaux essais cliniques sur les inhibiteurs d'ALK pour le traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules à mutation ALK.....	94
Tableau 8: Principaux essais cliniques sur les inhibiteurs d'ALK pour le traitement de deuxième et de troisième ligne du CBNPC avec réarrangement ALK.....	95
Tableau 9: Principaux mécanismes de résistance aux inhibiteurs de l'ALK de différentes générations.	96



Sommaire



Introduction	1
Rappel anatomique	3
1. Les poumons	4
Epidémiologie.....	9
A. Descriptive	10
1. Incidence et répartition géographique du CBP à travers le monde	10
1.1. A l'échelle mondiale	10
1.2. A l'échelle nationale	10
2. Répartition du cancer bronchique selon le sexe.....	11
3. Répartition du CBP selon l'Age	12
B. Facteurs de risques	13
1. Toxiques	13
1.1. Tabagisme	13
a. Tabagisme actif	13
b. Tabagisme passif	14
c. Tabagisme sevré	14
1.2. Cannabisme	14
1.3. Ethylisme	15
2. Professionnels	15
3. Affections respiratoires.....	17
4. Autres	17
4.1. Radiations ionisantes	17
4.2. Pollution atmosphérique	17
4.3. Facteurs hormonaux	18
4.4. Susceptibilité génétique	18
C. Le cancer bronchique avec réarrangement ALK : +++	19
Anatomopathologie	20

A. Les types histologiques des cancers bronchiques.....	21
1. Le cancer bronchique à petite cellules (CBPC).....	21
2. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	21
2.1. Carcinome épidermoïde.....	21
2.2. Adénocarcinomes	22
2.3. Carcinome à grandes cellules	22
B. Les caractéristiques histologiques des CBNPC ALK réarrangé : +++.....	24
C. Immunohistochimie	24
D. La biologie moléculaire	27
1. Présentation générale des RTK	27
2. Mutations et Recherche de l'EGFR et de KRAS	30
2.1. Mutations de l'EGFR	30
2.2. Mutations de KRAS	31
2.3. Recherche de mutations d'EGFR et de KRAS	32
3. Le réarrangement ALK : +++	33
3.1. Description	33
3.2. Recherche du réarrangement ALK	37
3.3. Réarrangement ROS1	40
Diagnostic	42
A. Circonstance de découverte	43
1. Symptômes respiratoires	43
2. Les signes locorégionaux	43
2.1. Le syndrome cave supérieur (atteinte veineuse)	43
2.2. La dysphonie : paralysie du nerf récurrent gauche	44
2.3. Syndrome de Pancoast Tobias	44
2.4. Le syndrome de Claude Bernard-Horner	44
2.5. Le hoquet : en rapport avec l'atteinte du nerf phrénique.....	44

2.6. La dysphagie : en rapport avec une compression ou un envahissement tumoral de l'œsophage.	44
2.7. L'épanchement péricardique et troubles du rythmes	44
2.8. L'épanchement pleural.	44
2.9. Les Adénopathies périphériques	44
3. Extension à distance : les métastases	45
4. Les symptômes généraux	45
5. Le syndrome paranéoplasique	45
6. Découverte fortuite	46
B. L'examen physique	46
C. Présentations radiologiques	46
D. Diagnostic positif	47
1. La fibroscopie bronchique	47
2. Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille	49
3. Ponction et biopsie pleurale	49
4. Biopsie des métastases	50
5. Autres moyens diagnostiques	50
5.1. Echo-endoscopie bronchique (EBUS) et Écho- endoscopie œsophagienne	50
5.1.1. Echo-endoscopie bronchique (EBUS)	50
5.1.2. Écho-endoscopie œsophagienne (EUS)	50
5.2. La cryobiopsie	50
5.3. La biopsie liquide	51
5.4. Les techniques chirurgicales	51
6. Recherche d'altérations moléculaires (voir la partie de la biologie moléculaire)	52
Classifications des cancers bronchique	53
A. Classification TNM 8 ^{ème} édition	54

B. Classification par stade du cancer du poumon	55
Facteurs pronostics des CBNPC.....	56
A. Stadification et classification TNM].....	57
B. Facteurs liés au patient	57
1. L'indice de performance status (PS)	57
2. L'Age et le sexe	58
3. Les facteurs biologiques (sanguins)	58
3.1. Les éléments figurés du sang	58
3.2. Les ions sanguins	58
3.3. La protéine C réactive (CRP) et l'albumine	58
4. Les facteurs histo-pronostiques et biologiques tumoraux	59
5. Les facteurs métaboliques.....	59
Prise en charge thérapeutique des CBNPC avec réarrangement ALK.....	60
A. But	61
B. Moyens	61
1. Traitement médical.....	61
1.1. Chimiothérapie	61
1.2. Thérapies ciblées	62
1.2.1. Définition	62
1.2.2. Généralités et avantages des thérapies ciblées	62
1.2.3. Mode d'action des ITK	64
1.2.4. Inhibiteurs de la tyrosine kinases d'ALK	64
1.2.4.1. ITK d'ALK de première génération : Crizotinib	64
a. Généralité	64
b. Efficacité	65
c. Problématiques et résistances	69
1.2.4.2. ITK d'ALK de deuxième génération	71
a. Ceritinib (LDK 378)	71

b. Alectinib (AF-001JP)	75
c. Brigatinib	81
d. Ensartinib	87
1.2.4.3. ITK de troisième génération : Lorlatinib	89
1.3. Immunothérapie	96
2. Radiothérapie	98
3. Soins de support	100
3.1. L'appréciation de l'état nutritionnel	101
3.2. Le sevrage tabagique	101
3.3. La prise en charge de la douleur	102
3.4. La prise en charge de la dyspnée	103
3.5. La prise en charge des nausées et des vomissements	103
3.6. La prise en charge psychologique	103
C. Indications	104
1. Les recommandations Américaines : NCCN 2021	104
2. Recommandations Européennes : ESMO 2020	107
2.1. Traitement de première ligne	107
2.2. Progression sous traitement de première ligne	108
Pronostic	110
Conclusion	112
Résumé	114
Bibliographie	118



Introduction



Le cancer broncho-pulmonaire est responsable de la plus grande mortalité par cancer dans le monde. Il constitue un véritable problème de santé publique.

Dans la grande majorité des cas, les cancers du poumon sont causés par le tabagisme. Cependant, d'autres facteurs environnementaux peuvent contribuer à la carcinogénèse agissant souvent comme facteurs synergique avec le tabac.

Découvert fortuitement sur imagerie ou suspecté devant des symptômes respiratoires, le cancer broncho-pulmonaire primitif est souvent diagnostiqué tardivement. Seul L'examen anatomopathologique permet de poser le Diagnostic avec certitude.

Le cancer du poumon est divisé en deux grandes entités histologiques : Les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), environ 15% des cas et les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), environ 85% des cas.

Durant la dernière décennie, la compréhension des aspects moléculaires et biologiques de la croissance du cancer a conduit à la découverte de plusieurs mutations et altérations génétiques. Parmi les modifications moléculaires du cancer bronchique on retrouve le réarrangement ALK (anaplastic lymphoma kinase) qui représente environ 3%-7% des CBNPC.

Ainsi, la caractérisation moléculaire a permis de modifier radicalement le paradigme de la prise en charge des CBNPC au stade avancé. : de la chimiothérapie, longtemps considérée comme la pierre angulaire du traitement, aux thérapies ciblées, permettant une amélioration significativement la qualité de vie et la durée de survie.



Rappel anatomique



1. Les poumons :[1]

✚ Anatomie descriptive :

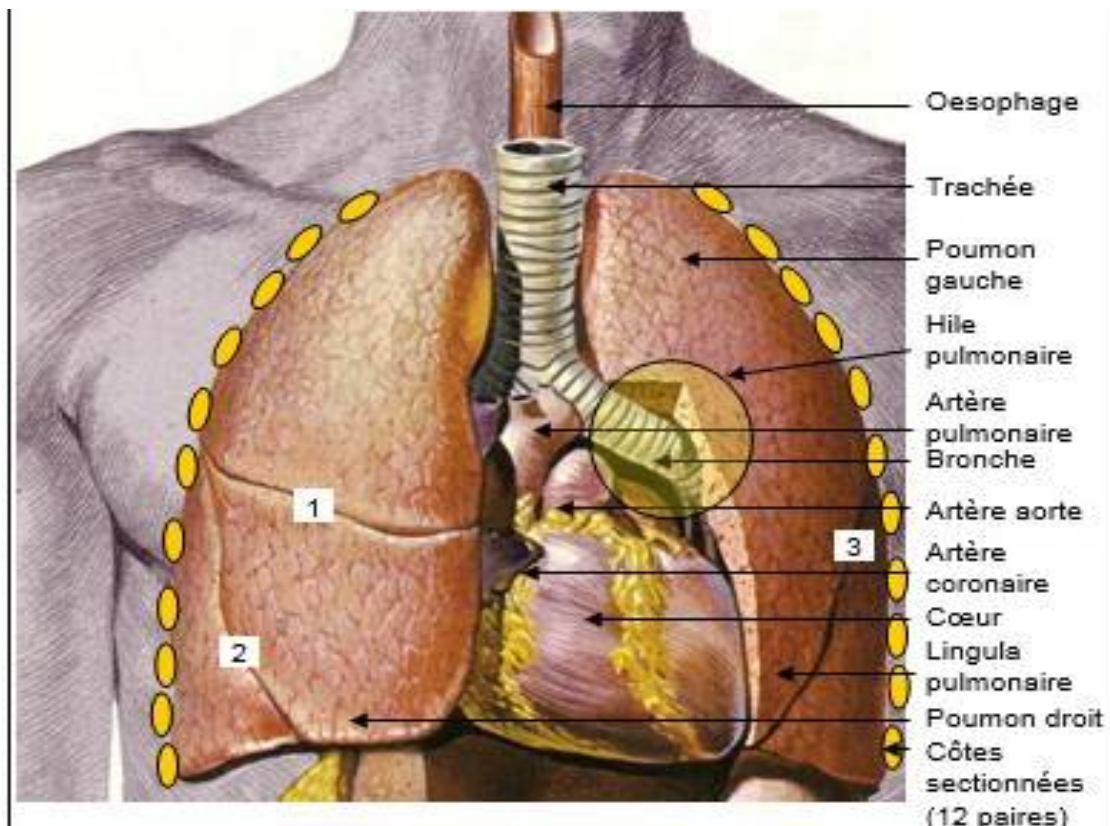


Figure 1: Schéma en vue antérieure de la localisation des deux poumons et du médiastin

- ❖ **Aspect extérieur** : Lisse, brillant et rosé. Il est Bleuâtre chez sujet âgé par : accumulation pollution.
- ❖ **Consistance** : molle et spongieuse, sa résistance aux phénomènes de distension-rétraction (compliance) peut être mesurée et modifiée en cas de pathologie.
- ❖ **Mesure** : le poumon droit (650 g) est plus volumineux que le que le poumon gauche (550g). La capacité respiratoire moyenne = 5 L.

❖ CONFIGURATION EXTERNE :

De forme conique : Trois faces, trois bords, un apex et une base :

- a) Face costale : Se moule sur la paroi thoracique latérale, elle est interrompue par les scissures inter lobaires. Elle est recouverte de la plèvre costale.
- b) Face diaphragmatique : Moulée sur le diaphragme et séparée de ce dernier par la plèvre diaphragmatique.
- c) Face médiale : présente trois parties :
 - Partie postérieure en rapport avec colonne thoracique.
 - Partie médiastinale présentant le hile pulmonaire.
 - Partie médiastinale du poumon droit :
 - En avant et en bas du hile : l'empreinte cardiaque qui se prolonge en haut par le sillon de la Veine cave supérieure.
 - Au-dessus du hile : le sillon de la Veine azygos surmontée de 3 sillons : la Veine brachio-céphalique droite, l'aire trachéale et Sillon de l'œsophage.
 - En arrière du hile : sillon de l'œsophage.
 - Partie médiastinale du poumon gauche :
 - En avant et en bas : empreinte cardiaque.
 - En haut et en arrière : sillon de l'aorte.
 - Au-dessus du hile le sillon de l'aorte est surmonté par : le sillon de la 1^{ère} côte, le sillon de la veine brachio-céphalique gauche, le sillon de l'artère sous-clavière gauche et de l'aire trachéale.

d) Bords :

- Bords antérieur et postérieur : Séparent les faces costales et médiales.
- Bord inférieur : Circonscriit la base.

e) Apex ou sommet : Arrondi, il fait saillie au-dessus de l'ouverture supérieure du thorax. La limite inférieure marquée par le sillon 1^{ère} côte.

f) Base : Se moule au diaphragme et Répond :

- À droite au lobe droit du foie.
- À gauche : au lobe gauche du foie, au fundus de l'estomac, la rate et l'angle colique gauche.

❖ **SCISSURES** : Chaque poumon est divisé en lobes par des scissures. Dans les scissures, s'insinue la plèvre viscérale. On distingue la scissure oblique qui sépare à droite le lobe supérieure et moyen du lobe inférieur, et à gauche le lobe supérieur du lobe inférieur. Et la scissure horizontale (propre au poumon droit) qui naît de la scissure oblique au niveau de la ligne axillaire et suit le 5^{ème} espace intercostal.

❖ **Vascularisation pulmonaire** : Les poumons ont une double circulation sanguine :

a) Fonctionnelle : les vaisseaux pulmonaires :

- Le Tronc de l'artère pulmonaire : Transporte le sang désoxygéné du ventricule droit aux poumons. Il se divise en 2 branches droite et gauche, chacune est destiné à un des deux hiles pulomnaires.

- Veines pulmonaires : transporte le sang oxygéné.

- 4 veines pulmonaires sortent du hile et se jettent dans l'oreillette gauche : supérieure droite, inférieure droite, supérieure gauche, inférieure gauche.

b) Nourricière : les vaisseaux bronchiques :

- Artères bronchiques : au nombre de deux ou trois à droite, une ou deux à gauche. Proviennent de l'aorte ascendante.
- Veines bronchiques : sont satellites des artères et se jette à droite dans la grande veine azygos et à gauche dans la veine hémi-azygos supérieure.

❖ Les lymphatiques :

Trois collecteurs principaux de chaque côté :

- Nœuds lymphatiques médiastinaux antérieurs droit et latéro-trachéaux droit pour le poumon droit.
- Nœuds lymphatiques médiastinaux antérieurs gauches et latéro-trachéaux droits pour le poumon droit.
- Nœuds lymphatiques trachéo-bronchique inférieurs qui est un groupe commun aux deux poumons, drainé par les ganglions lymphatiques latéro-trachéaux droit (notion importante en chirurgie carcinologique)

Deux collecteurs accessoires de chaque côté : médiastinaux postérieurs et du ligament triangulaire.

Les nœuds lymphatique censés être concernés par le cancer bronchique sont actuellement représentés sous forme d'une cartographie qui sert de référence internationale. (Figure 2)

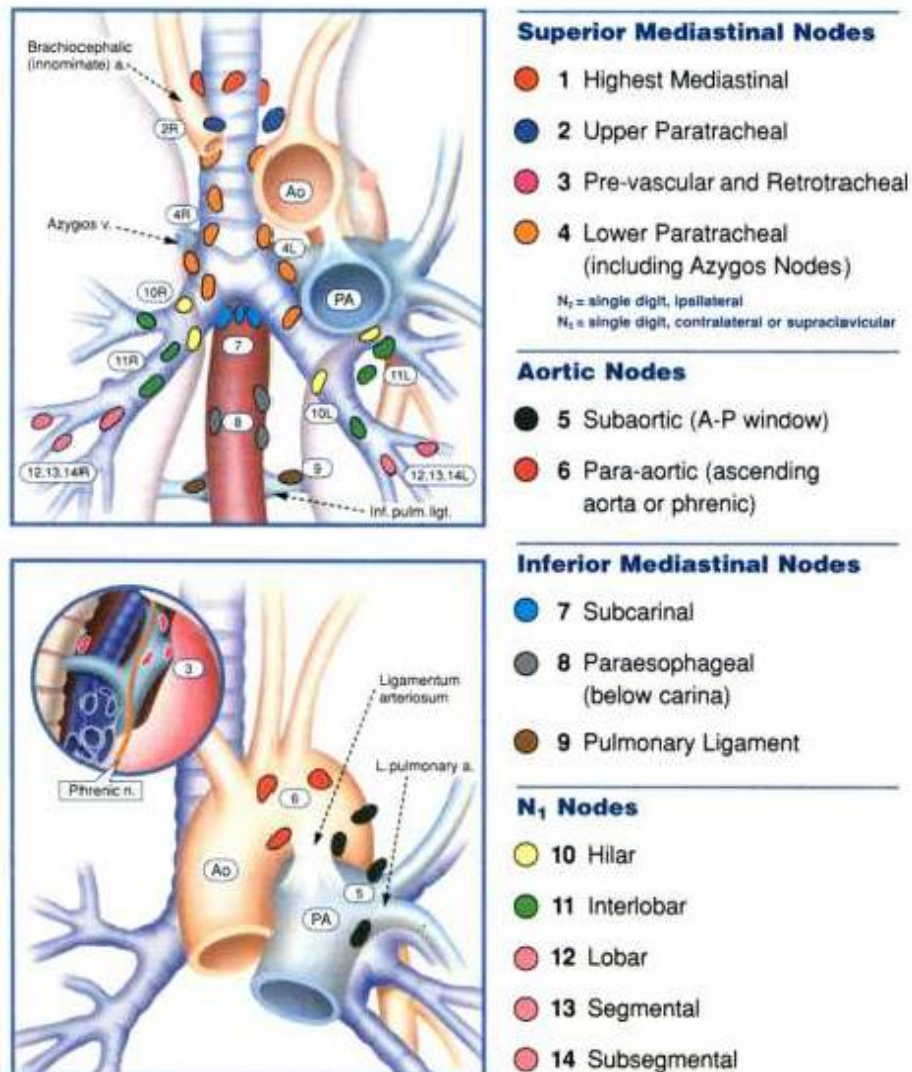


Figure 2: Nœuds lymphatiques concernés par le cancer bronchique selon la classification internationale de Mountain et Dresle



Epidémiologie



A. Descriptive :

1. Incidence et répartition géographique du CBP à travers le monde :

1.1. A l'échelle mondiale :

En se basant sur les données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2020 (International Agency For Research on Cancer : IARC), le cancer du poumon, détrôné par le cancer du sein, vient en seconde position en termes d'incidence avec environ 2 206 771 de nouveaux cas, soit 11.4% du total des cancers. Cependant, il est bien installé à la première position en termes de mortalité avec environ 1 796 144 de décès, soit environ 18% du total des décès par cancer. Il est plus fréquent en pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique du nord. [2], [3]

1.2. A l'échelle nationale :

Le Maroc a enregistré 7 353 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire selon la base de données de Globocan 2020. En termes d'incidence totale des deux sexes, il est toujours le deuxième après le cancer du sein représentant 12.4% du total des cancers. Il est responsable de 6551 décès qui représente 18.6 % du nombre total de décès par cancer occupant ainsi le premier rang en termes de mortalité par cancer. [2]

Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2008-2012 (édition 2016) a noté 2762 nouveaux cas de cancer bronchique, soit 11.4% du total des cancers[4]. Celui des années 2005-2007 (édition 2012) a noté 1290 nouveaux cas de cancer bronchique, soit 12,3% du total des cancers [5].

Le Registre du cancer de Rabat (RCR) 2009-2012 a enregistré 389 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire [6].

2. Répartition du cancer bronchique selon le sexe : [2], [3],[7],[8], [9]

Selon les données de Globocan 2020 : le cancer bronchique est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes, tandis qu'il est le premier cancer en incidence et en mortalité chez l'homme. Il faut tout de même notifier que dans la majorité des pays européens (comme la France) et aux Etats-Unis, l'incidence et la mortalité du cancer bronchique continue d'augmenter chez les femmes.

Tableau 1: Répartition (en %) des cas de cancer pulmonaire selon le sexe à travers le monde en 2020 [2], [7]

Région	Hommes (en %)	Femmes (en %)	Sex-ratio
USA	51,05	48.95	1.01
France	68,31	31,69	2,15
Chine	66.11	33.89	1,95
Inde	71,26	28,74	2,48
Tunisie	87.12	12,88	6.76
Algérie	87,11	12.89	6.76
Maroc	89,4	10,6	7.64

Au Maroc, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire restent plus basse chez les femmes comparées aux hommes. Elle est également plus basse (surtout chez les femmes) que dans d'autres pays en Amérique du nord ou en Europe. Ceci s'applique autant sur les autres pays du grand Maghreb et de l'Afrique du nord. [9]

Selon le Registre de la Région de Rabat des années 2009-2012 : le cancer bronchique était sept fois plus fréquent chez l'homme et constituait la première cause de cancer chez le sexe masculin avec une incidence de 19.8%.[6]

Selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca (RCRC) : il s'agit de la première cause de cancer chez l'homme, avec une incidence estimée à 22,1%.[4], [5]

3. Répartition du CBP selon l'Age :

L'âge moyen de la découverte du cancer broncho-pulmonaire chez les sujets varie en fonction du pays et de son niveau de développement économique, la qualité des soins proposés et le niveau de santé, la consommation tabagique et les accoutumances toxiques des populations en plus de l'efficacité des mesures de lutte contre leurs consommations.

Selon le RCRC des années 2008-2012 (édition 2016) : La tranche d'âge avec le plus grand nombre de cas chez les hommes était comprise Entre 55 et 59 ans, suivie de celle entre 60 et 64 ans.[4] Le taux d'incidence augmentait proportionnellement avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme, tandis qu'il était rare chez le sujet jeune avant l'âge de 30 ans.[4]

Selon le RCRC des années 2005-2007 (édition 2012) : La médiane d'âge pour le cancer broncho-pulmonaire chez le sexe masculin était de 59,5 ans.[5]

Selon le Registre de la Région de Rabat des années 2009-2012 : La majorité des cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués entre 45 et 75 ans ; ce taux d'incidence augmente considérablement avec l'âge, passant de 30 /100 000 cas avant l'âge de 65 ans à 200 /100 000 cas après 65 ans. La médiane d'âge a été estimé à 61 ans. [6]

B. Facteurs de risques :

1. Toxiques :

1.1. Tabagisme :

La première fois que la relation causale entre le Tabac et le cancer pulmonaire fut proposée était en 1898. Cette relation a ensuite été explicitement prouvée depuis les années cinquante grâce aux travaux de Doll et Peto.[10]

Il s'agit clairement du principal facteur de risque des cancers bronchiques :

a. Tabagisme actif : [11]–[13]

Le tabac, par ses nombreux carcinogènes présents dans la fumée de cigarette, est responsable d'environ 90% des cancers de poumon.[11]

Chez le fumeur le risque de développer un cancer bronchique est multiplié par 10 à 15.[12], [13]

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) : 8 cas de cancer de poumon sur 10 chez l'homme et 7 sur 10 chez la femme serait liés au Tabac.[12], [13]

Sur 1000 décès par cancer bronchique, seul 30 décès ne sont pas liés au tabac.

En termes de carcinogénèse liée au tabagisme, les facteurs principaux sont la durée du tabagisme et la quantité de tabac consommé pendant celle-ci.[11] Ces deux paramètres sont ainsi représentés dans la notion de paquet année (PA = nombre de paquets de cigarettes par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme).[11] Il faut noter qu'il n'y a pas un seuil au-dessous duquel l'exposition aux risques de tabac (liés à sa consommation) est nul.[11]

b. Tabagisme passif :[11], [14], [15]

L'Agence International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a reconnu en 2004 que le tabagisme passif est un carcinogène certain en ce qui concerne le poumon. L'exposition à la fumée du tabac de manière passive augmenterait le risque de cancer de poumon de 30% et est responsable d'environ 25% de ce cancer chez les non-fumeurs.

c. Tabagisme sevré :

Le risque de cancer du poumon diminue avec l'arrêt du tabac mais ne rejoint jamais celui d'un sujet non-fumeur du même âge, même à long terme.[11]

Plus le sevrage se fait précocement, plus ses bénéfices sont meilleurs.[16] Après une durée de sevrage de plus de 10 ans, le risque de cancer bronchique est réduit de 30 à 50 %. [16]

Cependant, le sevrage tabagique chez un patient atteint de cancer bronchique à un stade avancé n'améliore ni la réponse au traitement ni la probabilité de survie de ce patient.[17]

1.2. Cannabisme :[18]

Les effets appropriés du cannabis sont difficiles à distinguer de ceux du tabac et difficiles à évaluer avec précision car les deux substances sont souvent fumées mélangées. En effet, la concentration en hydrocarbures polycycliques de la fumée de cannabis correspond au double de celle présente dans le tabac ; toutefois, elle est qualitativement similaire à la fumée du tabac en dehors des cannabinoïdes.

La fumée du cannabis semble directement liée à des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la cancérogenèse bronchique.

Le fait de Fumer du cannabis augmente au moins deux fois le risque de cancer du poumon, et donc sa consommation doit être recherchée systématiquement chez le patient en plus du tabagisme.

1.3. Ethylisme : [19]

La consommation d'alcool associé au tabac est très fréquente, il est donc difficile d'établir le rapport de l'alcool et du cancer bronchique.

Des études ont montré que les fumeurs alcooliques avaient un risque accru de cancer bronchique, tandis d'autres études n'approuvent pas cette augmentation du risque.

Une méta-analyse concernant les consommateurs d'alcool seul (sans consommation de Tabac) n'a pas noté d'augmentation du risque de cancer bronchique.

Une autre étude a révélé qu'il existait une relation négative et dose-dépendante entre la consommation d'alcool et le cancer.

2. Professionnels :

Dans environ 15% de cancers bronchiques, on retrouve une exposition professionnelle (notamment à l'amiante qui représente de loin le facteur de risque le plus fréquent pour les cancers de poumon d'origine professionnelle), mais son rôle dans le cancer de poumon reste le plus souvent sous-estimé du fait de la présence d'un facteur confondant qui est le tabac.[11] En effet, L'association du tabagisme et de l'exposition professionnelle a l'amiante entraînent une multiplication du risque de cancer bronchique (RR=53 chez le consommateur de tabac exposé à l'amiante).[20]

Dans une étude italienne (cas-témoins), le taux de cancers de poumon primitifs d'origine professionnelle a été évaluée à 9,5 %.[21]

De nombreuses professions sont concernées rendant légitime une enquête professionnelle après tout diagnostic du cancer bronchique. (**Tableau 2**)

Tableau 2: « Agents cancérigènes pour l'homme » (le groupe 1) par l'agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC)

Produits chimiques et mélange	Gaz d'échappement des moteurs diesel
	Émissions intérieures émanant de la combustion domestique de Charbon
	Pollution de l'air extérieur et matières particulaires (PM)
	Gaz moutarde
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (braie de houille, Suie)
Métaux	Arsenic et arsenic inorganique et composés d'arsenic
	Béryllium et composés du béryllium
	Cadmium et composés du cadmium
	Composés du chrome VI
	Composés du nickel
Poussières et fibres	Amiante (toutes formes)
	Poussières de silice, silice cristalline (sous forme de quartz ou de cristobalite)
Professions	Production d'aluminium
	Gazéification du charbon
	Production de coke
	Extraction d'hématite (souterraine)
	Fonderie fer et acier
	Peinture
	Industrie du caoutchouc

3. Affections respiratoires :[22], [23]

De nombreuses pathologies de l'appareil respiratoire ont été corrélées au risque accru du cancer bronchique :

- La bronchite chronique obstructive avec un risque relatif (RR) qui varie entre 2.5-5 en fonction du degré de l'obstruction bronchique.
- La Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) rendrait le cancer bronchique encore plus difficile à gérer sur le plan thérapeutique.[23]
- La fibrose interstitielle diffuse (surtout la fibrose Asbestosique) multiplierait le risque de cancer bronchique par 8.25.
- Les antécédents de tuberculose pulmonaire avec un OR (Odd's ratio) estimé à 1.5 (entre 1.2 et 1.8).

4. Autres :

4.1. Radiations ionisantes :

Des études ont montré que le risque de développer un cancer bronchique suite à l'exposition aux radiations ionisantes est bien significatif avec un rapport dose-effet.[24]

Le risque de cancer pulmonaire radio-induit après traitement d'un cancer du sein par des radiations ionisantes a été établie par de grandes études, il survient une dizaine d'année après l'irradiation.[25]

4.2. Pollution atmosphérique :

En France, l'expertise collective de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) et de l'Institut National de la Santé

et de la Recherche Médicale (INSERM) a montré que la pollution d'origine automobile et industrielle est un facteur favorisant le cancer pulmonaire.[26]

La pollution atmosphérique a été reconnue comme un facteur cancérigène majeur.[27]

4.3. Facteurs hormonaux :

Le risque de développer le cancer du poumon a été corrélé aux facteurs hormonaux par plusieurs études épidémiologiques rétrospectives : le nombre de grossesses inférieur à trois, des cycles courts, traitement hormonal substitutif, ménopause précoce, antécédents de cancers hormono-dépendants dans la famille.[28]

4.4. Susceptibilité génétique :

Le rapport entre le tabac et le carcinome bronchique a été nettement établie. Cependant, seuls 10 à 15% des habitués du tabac développeront des cancers pulmonaires, voire même des personnes qui n'ont jamais été fumeurs. Afin de justifier ce constat, une certaine sensibilité génétique aux agents cancérigènes de l'environnement est évoquée. La notion de susceptibilité génétique est envisagée.[29]

En outre, des enquêtes épidémiologiques ont indiqué qu'une histoire familiale de cancer du poumon était prédictive d'un risque accru de ce dernier[30]. Depuis quelques années, un locus de susceptibilité a été identifié à (6q23-25) [31].

C. Le cancer bronchique avec réarrangement ALK : +++ [32]

Le cancer bronchique non à petites cellules avec réarrangement ALK représente environ 5 % des CBNPC (entre 3% et 7%).[32]

Son incidence a été estimée à 40 000 cas par an dans le monde.[32]

Les caractéristiques épidémiologiques des patients avec cette altération génétique sont globalement différentes de celles des autres patients avec un cancer bronchique : il s'agit généralement de sujets plus jeunes (l'âge médian est estimé à 50 ans) peu ou non-fumeurs sans prédominance ethnique.[32] Ceci a été approuvé par de larges études rétrospectives réalisées à travers le monde.[32]



Anatomopathologie



A. Les types histologiques des cancers bronchiques

On distingue deux grands types histologiques : le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et en contrepartie le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui se subdivise en trois principaux groupes : les cancers épidermoïdes, les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules.[33]

1. Le cancer bronchique à petite cellules (CBPC) :[11], [20], [34]

Le CBPC représente environ 15 % des cancers de poumon. La grande majorité de ce type de cancer (environ 95%) est liés au tabac.

Il se caractérise par des cellules de petite taille (comme son nom l'indique) avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique.

Il s'agit d'une tumeur neuroendocrine (se développe aux dépens des cellules neuroendocrines de l'épithélium pulmonaire) qui est sensible à l'immunomarquage par la Neuron Specific Enolase (NSE).

Le CBPC est le plus agressif avec un haut risque de métastase (généralement vers l'os, le foie, les surrénales et les cellules nerveuses). Il est le plus souvent découvert à un stade tardif. Il est radio/Chimio sensible.

2. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :[20], [34]

Les CBNPC représente plus de 80 % des cancers bronchiques. Divisés en :

2.1. Carcinome épidermoïde : [20], [34]

Il représente environ 30 à 35% % des carcinomes non à petites cellules. Il est fortement lié au tabac.

Il s'agit d'un cancer bien différencié se développant généralement au dépend de la partie proximale du poumon ou d'un épithélium malpighien bronchique métaplastique.

Il est sensible à l'immunomarquage au p40 (ou p63) ; Il se caractérise par la production de kératine de la part des cellules cancéreuses et par la mise en place de ponts intercellulaires.

2.2. Adénocarcinomes : [11], [34]

Ils représentent environ 45% des Carcinomes non à petites cellules (les plus fréquents). Il peut être lié au tabac comme il peut se voir chez le non-fumeur et chez la femme.

Il s'agit de tumeurs glandulaires qui se développent dans les parties distales du poumon et produisent des mucosités intracytoplasmiques.

Ils sont sensibles à l'immunomarquage par le Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1).

2.3. Carcinome à grandes cellules :[11], [34]

Il représente environ 5 à 10% des carcinomes non à petites cellules. Il englobe les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et les carcinomes à grandes cellules indifférenciés.

Il s'agit d'un carcinome agressif, le plus souvent de pronostic sombre, lié au tabac dans la grande majorité des cas (environ 90 %) et dont La croissance tumorale est beaucoup plus rapide que pour les autres types de carcinomes non à petites cellules.

Tableau 3: Classification des CBP de l'OMS de 2015.[35]

❖	Adénocarcinome : • Lésions pré invasives : ✓ Hyperplasie adénomateuse atypique AAH ✓ Adénocarcinome in situ AIS (ancien carcinome bronchoalvéolaire ≤ 3 cm) non mucineux, mucineux • Adénocarcinome à invasion minime MIA (tumeur à prédominance lépidique : ≤ 3 cm, avec une invasion estimée à ≤ 5 mm ou moins de 10% de la tumeur) : non mucineux, mucineux • Adénocarcinome invasif ✓ Adénocarcinome lépidique ✓ Adénocarcinome acineux ✓ Adénocarcinome papillaire ✓ Adénocarcinome micro-papillaire ✓ Adénocarcinome solide (avec mucines ou TTF 1 positif) • Variantes : ✓ Adénocarcinome mucineux invasif ✓ Adénocarcinome colloïde ✓ Adénocarcinome fœtal ✓ Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)
❖	Carcinome épidermoïde ▪ Lésion pré invasive : carcinome épidermoïde in situ ▪ Carcinome épidermoïde kératinisant ▪ Carcinome épidermoïde non kératinisant ▪ Variante : carcinome épidermoïde basaloïde
❖	Tumeurs neuroendocrines ▪ Carcinome à petites cellules ✓ Variante : carcinome à petites cellules combiné ▪ Carcinome neuroendocrine à grandes cellules ✓ Variante : carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné ▪ Tumeurs carcinoïdes ✓ Lésion pré invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire ✓ Carcinoïde typique ✓ Carcinoïde atypique
❖	Carcinomes à grandes cellules ▪ A phénotype nul et sans mucines ▪ A phénotype non conclusif ▪ A phénotype recherché
❖	Carcinome adénosquameux
❖	Carcinome pléomorphe, à cellules fusiformes et cellules géantes
❖	Carcinosarcome
❖	Blastome pulmonaire
❖	Autres et carcinomes non classés ▪ Carcinome de type lymphoépithélial ▪ Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t (15; 9)
	Carcinome de type glande salivaire ▪ Carcinome muco-épidermoïde ▪ Carcinome adénoïde kystique ▪ Carcinome épithélial-myoépithélial

B. Les caractéristiques histologiques des CBNPC ALK réarrangé : +++[36]

Comme nous l'avons précédemment précisé, Les cancers bronchiques non à petites cellules porteurs de la fusion EML4-ALK intéressent surtout des patients jeunes, non ou peu fumeurs. Sur le plan histologique, Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome de petite taille et de sous-type histologique acineux avec généralement des cellules en bague à chaton ou solide.[36]

C. Immunohistochimie : [37]–[42]

Principe :

L'immunohistochimie (IHC) est une technique qui permet de mettre en évidence la présence de certains antigènes (protéines) spécifiques dans des tissus en utilisant des anticorps marqués dirigés contre des épitopes de l'antigène cible. Le complexe antigène-anticorps formé est alors visualisé grâce au marqueur de l'anticorps (un colorant fluorescent, un traceur radioactif...).

La fixation de l'anticorps peut se faire de deux méthodes différentes (figure 3) : soit directe par fixation de l'anticorps marqué à sa cible, soit indirecte, en mettant l'anticorps primaire au contact de sa cible, et en suite en rajoutant l'anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire.

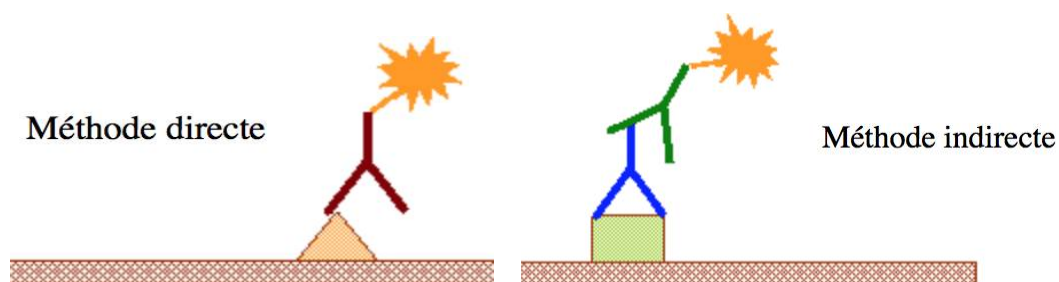


Figure 3: schémas représentatifs des deux méthodes de l'IHC.

L'immunohistochimie se fait grâce à différents anticorps (Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1), cytokératine 5/6 et 7, p40, p63...) qui sont utilisés sur des frottis cytologiques préalablement colorés et/ou sur des cell-blocks.

Dans le cas du cancer bronchique, Les adénocarcinomes sont sensibles (positifs) au marquage par le Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1) et par les cytokératines 7 et ils sont insensibles (négatifs) au marquage par P40 (ou P63) et par les cytokératines 5/6. [41] L'immunomarquage des carcinomes épidermoïdes est l'inverse de celui des adénocarcinomes. [41]

L'IHC permet de détecter les réarrangements du gène ALK en procédant à l'analyse de l'expression de la protéine ALK dans les CBNPC avancées ou métastatiques (figure 4). En effet, elle permet d'évaluer qualitativement l'intensité du marquage provoqué par l'anticorps ciblant la protéine ALK. Classiquement, un immunomarquage positif montre une coloration cytoplasmique.

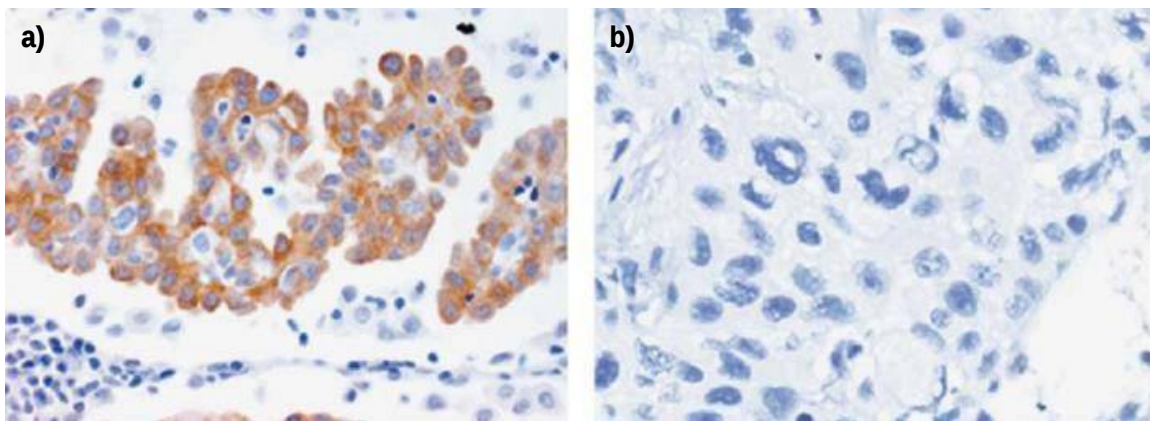


Figure 4: marquage de la protéine ALK par immunohistochimie : a) ALK positif, b) ALK négatif.[37]

Plusieurs études ont été réalisées portant sur l'efficacité de l'IHC, ayant comme standard de référence la FISH, en termes de détection du réarrangement ALK (**Tableau 4**).

Dans les sept séries citées dans le tableau 4 (ci-dessous), l'objectif était de déceler l'expression de la protéine ALK dans les CPNPC à un stade avancé ou métastatiques par IHC, le taux de concordance des résultats des différentes séries est de l'ordre de 100 %. La sensibilité de l'IHC a été estimée entre 93-100 % et la spécificité a été estimée entre 96-100 %. Il faut noter que L'étude de Savic et Al. A fourni une VPP (valeur prédictive positive) de l'ordre de 93 % et une VPN (valeur prédictive négative) de 96 %.[37]

Tableau 4: tableau sur les performances de l'IHC ayant comme standard de référence FISH dans différentes séries.[37]

ÉTUDE	NOMBRE DE CAS ANALYSÉS	PERFORMANCE ANALYTIQUE DE L'IHC (FISH COMME STANDARD DE RÉFÉRENCE)			
		SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	VPP	VPN
Cutz <i>et al.</i> , 2014	411	100	100	Sans objet	Sans objet
McLeer-Florin <i>et al.</i> , 2012	100	95	100	Sans objet	Sans objet
Paik <i>et al.</i> , 2011	465	100	98	Sans objet	Sans objet
Park <i>et al.</i> , 2012	262	100	98	Sans objet	Sans objet
Savic <i>et al.</i> , 2013	40	93	96	93	96
Selinger <i>et al.</i> , 2013	594	93	100	Sans objet	Sans objet
Sholl <i>et al.</i> , 2013	186	100	98	Sans objet	Sans objet

D. La biologie moléculaire :

Dans le CBNPC, Les gènes les plus fréquemment concernés par Les altérations génétiques sont représentés dans la (figure 5) [41]:

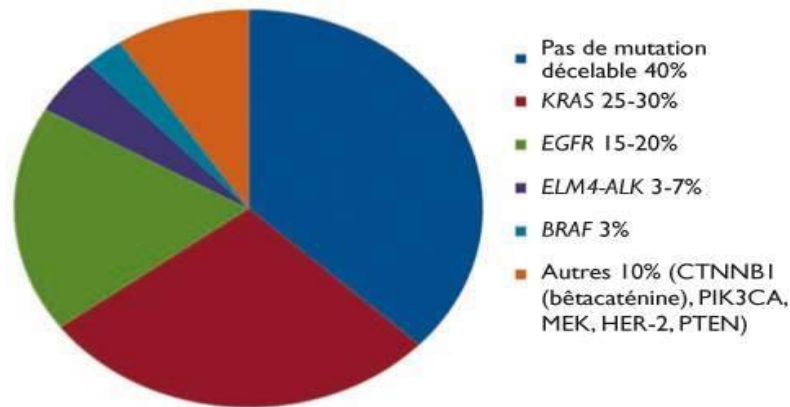


Figure 5: les gènes les plus concernés par les mutations génétiques dans le CBNPC[41]

Ces altérations sont majoritairement activatrices et exclusives (un seul gène muté est retrouvé)[41]. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux mutations les plus fréquentes des gènes codant des récepteurs à activité tyrosine Kinase (RTK) et les principaux tests moléculaires permettant leurs détections tout en détaillant plus spécifiquement le réarrangement ALK.

1. Présentation générale des RTK :[43], [44]

Les gènes de KRAS, EGFR, ALK et ROS1 codent des récepteurs à activité tyrosine kinase, ces récepteurs sont normalement présents dans l'organisme.

Ils comportent une partie extracellulaire glycosylée, une partie transmembranaire, et une extrémité intracytoplasmique qui porte l'activité tyrosine kinase. Ils sont inactifs en état monomérique et agissent le plus souvent sous forme de dimère. Leurs ligands sont essentiellement des facteurs de croissance ou l'insuline.

La fixation du ligand sur le site extracellulaire entraîne une dimérisation du récepteur déclenchant ainsi une phosphorylation de la partie intracellulaire qui possèdent l'activité tyrosine kinase au niveau de son extrémité. Ce qui va permettre la transduction de signaux en cascade enzymatique pour réguler la fonction des protéines qui se trouvent en aval. (figure 6)

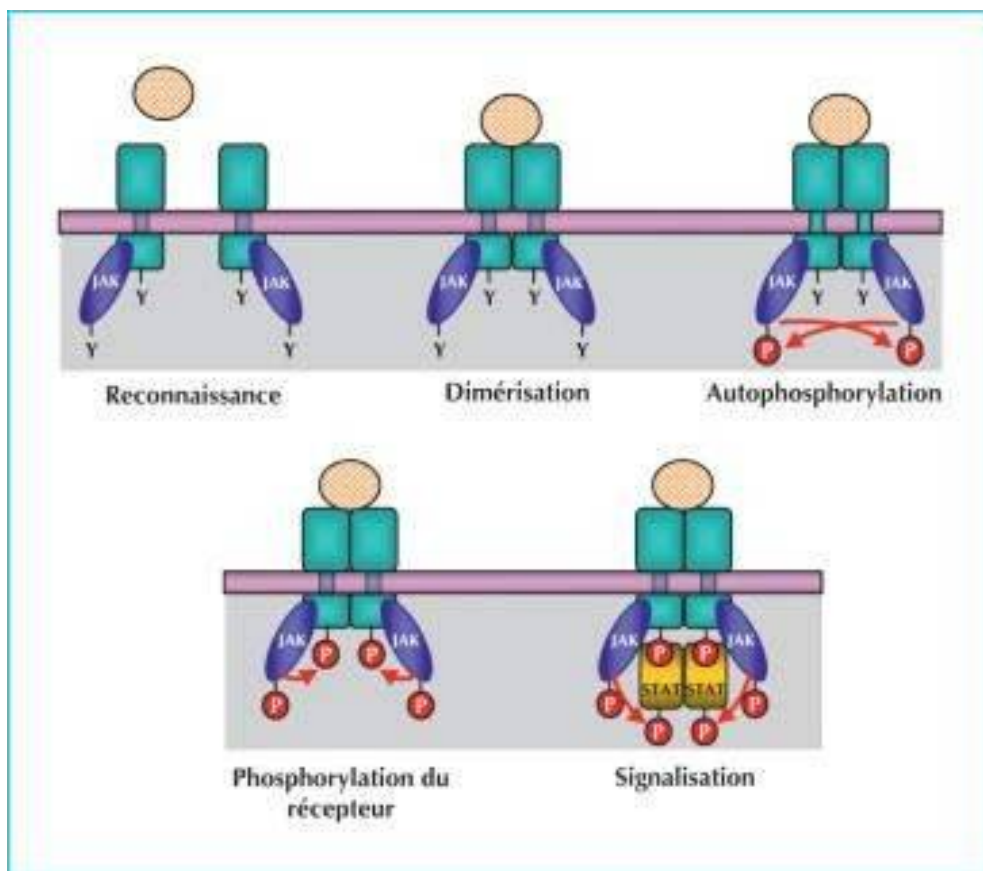


Figure 6: Etape de l'activation du Récepteur tyrosine kinase.[45]

Pour mieux éclaircir la cascade enzymatique d'activation des RTK, nous allons prendre comme modèle la voie RAS/MAP kinase (figure 7) : Le Récepteur active la protéine G 'Ras' (protéine monomérique transmembranaire) qui permet de transmettre des signaux extracellulaires aux unités effectrices de la cellule. Elle est présente sous deux formes : la forme activée couplée au GTP et la forme non activée couplée au GDP. Cette protéine est activée par une autre protéine 'Ras-GEF' (elle-même déclenchée par une protéine intermédiaire phosphorylée par l'activation du récepteur) qui permet de catalyser l'échange du GDP avec le GTP. Une fois la protéine RAS activée elle entraîne une cascade d'activation de protéines kinases permettant ainsi la régulation de la différenciation, la prolifération et la survie des cellules.

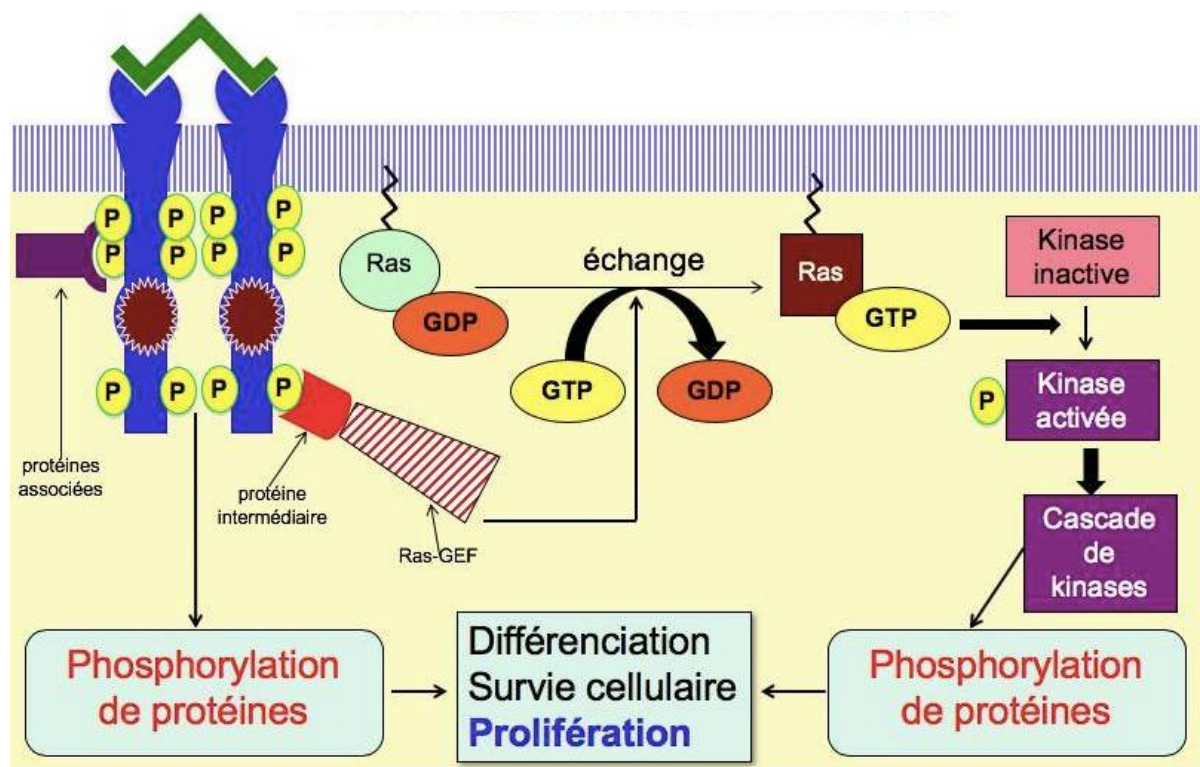


Figure 7: schéma montrant les étapes de l'activation de la voie RAS/MAP kinase.

2. Mutations et Recherche de l'EGFR et de KRAS :

2.1. Mutations de l'EGFR :[41], [46], [47]

Le gène de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ou récepteur du facteur de croissance épidermique) se trouve sur le bras court du chromosome 7 et contient 28 exons. Le récepteur de l'EGF fait partie de la famille HER comportant 4 types de récepteurs : L'ErB1 (ou HER1 ou EGFR), L'ErB2 (ou HER2 /nue), ErB3 (HER3) et ErB4 (HER4).

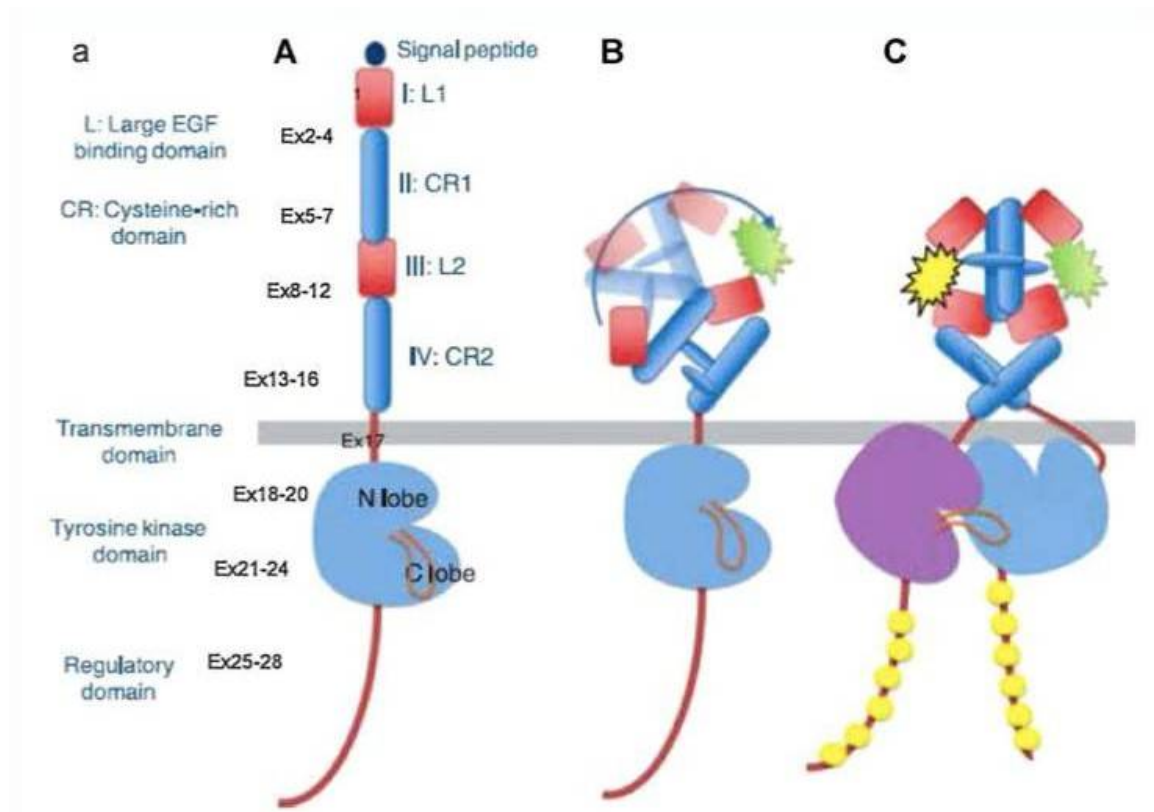


Figure 8: schéma de la structure et l'activation de l'EGFR.[46]

Les mutations oncogéniques activatrices de l'EGFR peuvent entraîner une modulation de son activité. Elles sont présentes dans environ 15 à 20% des Carcinomes bronchiques non à petites cellules (plus fréquemment dans les adénocarcinomes), surtout chez les sujets non-fumeurs, d'origine asiatique et de sexe féminin (40-50%).

Les mutations intéressent le plus souvent les exons de 18 à 21 avec dans la majorité des cas des délétions de l'exon 19 ou des mutations ponctuelles dans l'exon 21. Il s'agit en général de mutations mutuellement exclusives de la présence d'anomalies oncogéniques dans d'autres gènes comme ALK, ROS1, BRAF ou KRAS.

Leur présence est souvent associée à un bon pronostic avec une survie moyenne estimé à 37 mois.

Elles entraînent une activation du récepteur malgré l'absence du ligand ce qui aboutit à un signal abusif et incontrôlé de prolifération et de survie des cellules.

2.2. Mutations de KRAS :[41], [46], [48]

Les RAS sont des protéines appartenant à la famille des GTPases, elles jouent un rôle essentiel dans la transduction du signal provenant des récepteurs (comme l'EGFR) vers le noyau.

On retrouve 4 isoformes (codées par 3 gènes) : KRAS (Kristen RAS), HRAS (Harvey RAS), et NRAS (Neuroblastoma RAS).

Elles sont présentes en deux formes : la forme active couplée au GTP et la forme inactive couplée au GDP.

Les protéines RAS activées permettent la régulation de la croissance et la prolifération des cellules via l'activation de la voie des MAP Kinases (mitogen-Activated Protein Kinase). Leurs désactivations se font grâce à la fonction GTPasique.

Les mutations du gène codant pour la protéine KRAS intéressent environ 25%-30% des CBNPC et il s'agit le plus souvent des mutations ponctuelles qui intéressent les codons 12 et 13 responsables de l'inhibition de l'activité GTPasique (perte du rétrocontrôle négatif de la protéine KRAS), ce qui provoque l'activation permanente de la protéine même en l'absence du ligand, il en résulte alors une prolifération cellulaire.

2.3. Recherche de mutations d'EGFR et de KRAS :

La méthode de choix pour la détection de mutations d'EGFR et de KRAS est le séquençage de nouvelle génération (NGS). Il peut être réalisé à partir de prélèvements histologiques, cytologiques ou de pièces de résection chirurgicale. Ce terme regroupe de nombreuses nouvelles technologies de séquençage. [49]

Également nommé séquençage à haut débit, il permet une lecture en parallèle de millions de fragments d'ADN en un temps beaucoup plus bref que les anciennes techniques de première génération.[49] Cependant Le diagnostic moléculaire du CBNPC peut également être réalisé par la PCR quantitative (qPCR) qui fournit une sensibilité et une spécificité suffisantes, mais a un faible débit d'échantillons et ne permet qu'une analyse parallèle d'un nombre réduit de fragments.[50]

3. Le réarrangement ALK : +++

3.1. Description :

Le récepteur ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) fait également partie de la famille des RTK, le gène codant pour ce récepteur se trouve au niveau du bras court du chromosome 2 (2p23). Il est préférentiellement exprimé dans le système nerveux (central et périphérique) et joue un rôle dans son développement.[32], [46], [51]

Le réarrangement ALK a été découvert pour la première fois en 1990 chez un nombre réduit de cas de lymphomes anaplasiques a grandes cellules, puis dans des tumeurs inflammatoires myofibroblastiques et ce n'est qu'en 2007 que cette anomalie a été décrite (par M. Soda et al[52]) chez des patients avec un CBNPC. [32], [51]

Les carcinomes ALK réarrangés intéressent environ 5% (entre 3- 7%) des carcinomes bronchiques non à petites cellules et sont majoritairement des adénocarcinomes diagnostiqués à un stade tardif ou métastatique.[32], [46], [51], [53]

Il s'agit principalement d'une translocation EML4 (Echinoderm Microtubules-Associated Protein Like 4) -ALK (figure 9) : c'est une inversion et une fusion qui se déroule au niveau du bras court du chromosomes 2, entre le domaine codant pour la partie intracellulaire du récepteur ALK et le domaine codant pour la portion N-terminal de la protéine EML4.[32], [51]

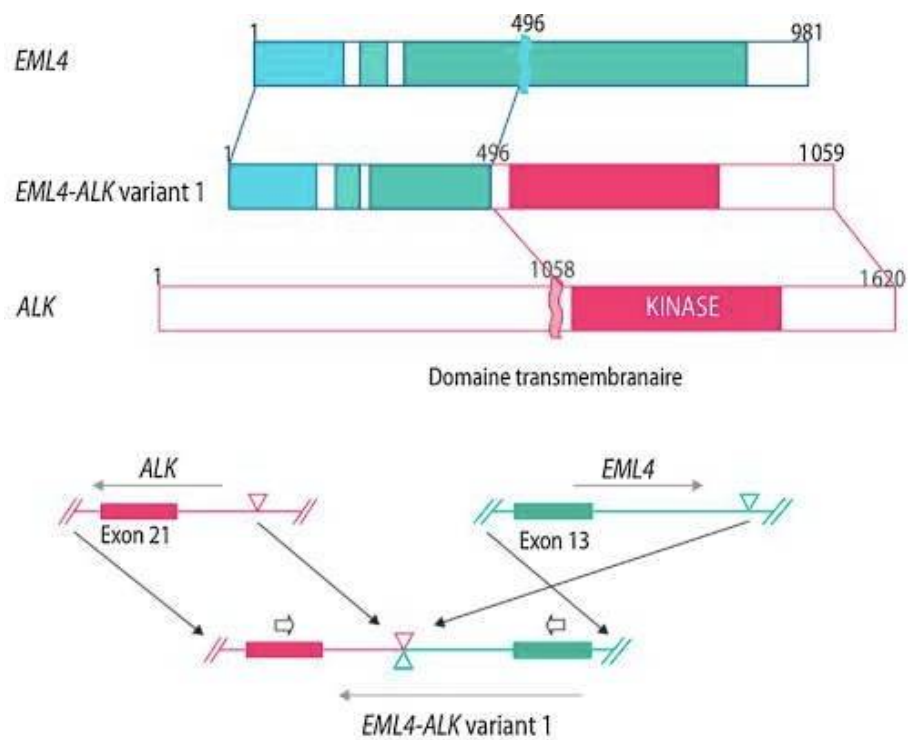


Figure 9: schéma montrant La translocation EML4-ALK.[51]

Plusieurs variants de la translocation EML4-ALK ont été identifiés et sont représentés dans la figure 10 ci-dessous :

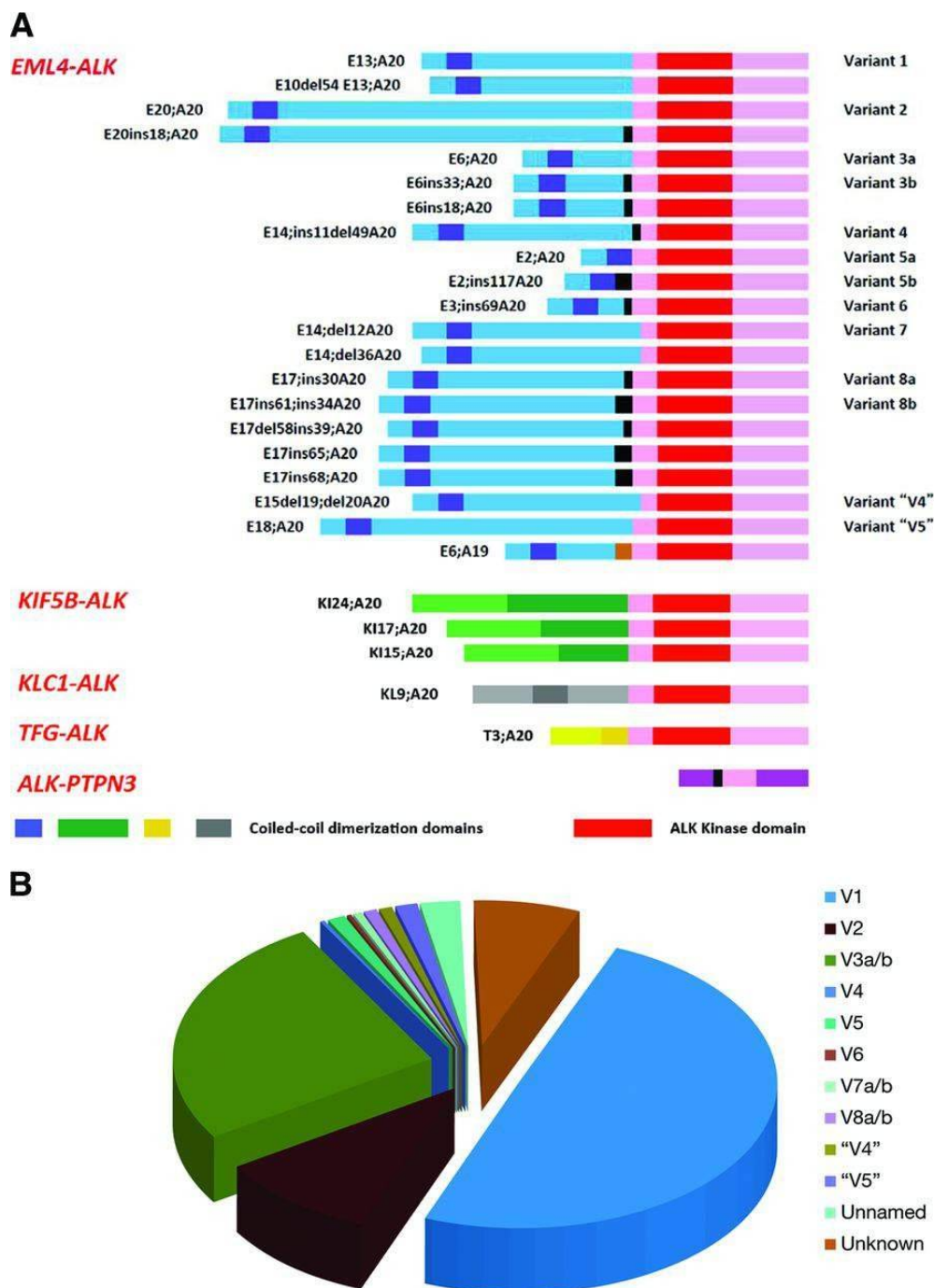


Figure 10: schéma des différents variants de la translocation EML4-ALK avec leurs fréquences respectives.[54]

La translocation EML4-ALK entraîne l'expression d'une protéine constituée d'une partie de la protéine EML4 en N-terminal et du domaine intracellulaire du récepteur ALK en C-terminal. Cette protéine, en l'absence du ligand, a la capacité d'activer en permanence les cascades enzymatiques impliquées dans la prolifération et la survie des cellules.[51]

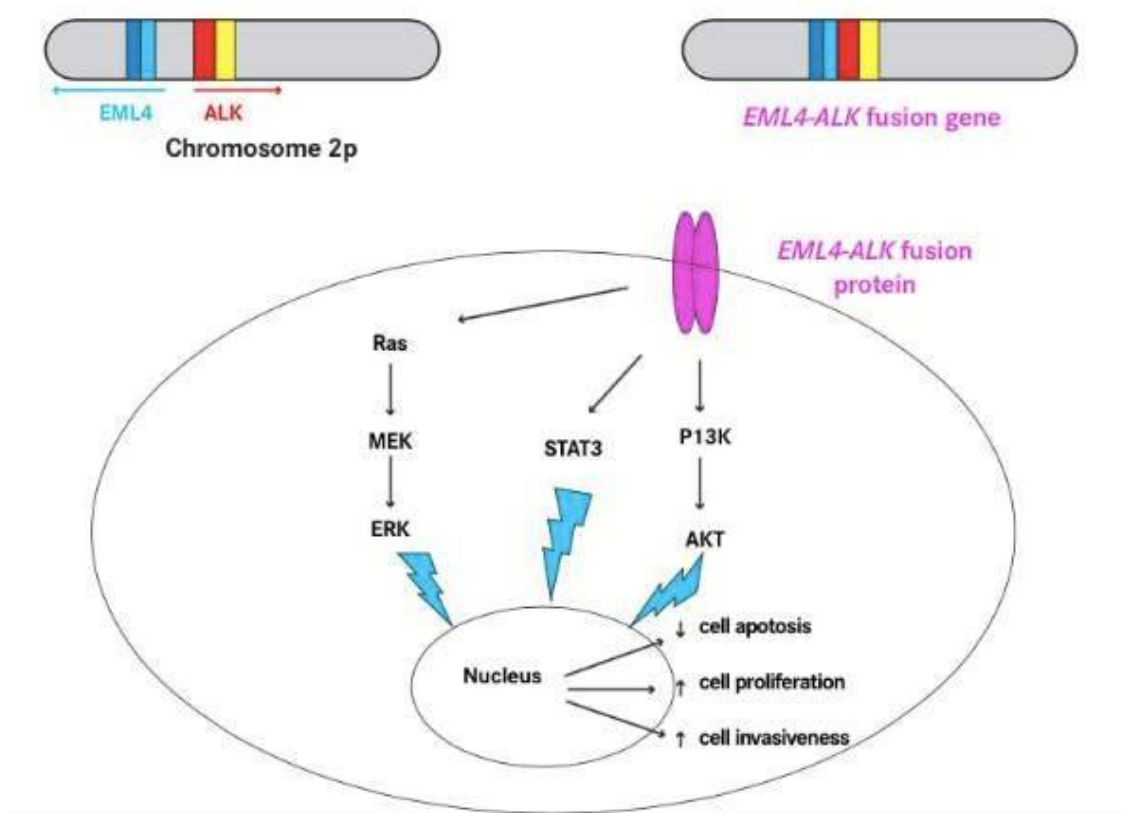


Figure 11: schéma de la protéine EML4-ALK a l'origine de la modification de la fonction du récepteur ALK.

3.2. Recherche du réarrangement ALK :

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) est la méthode de référence pour détecter les réarrangements ALK, à laquelle se rajoute l'immunohistochimie (IHC) lorsqu'elle est correctement validée. Cependant, des recommandations mises à jour en 2018 (par «the Association for the Study of Lung Cancer » et «the Association for Molecular Pathology ») stipulent que l'IHC de l'ALK peut être considérée comme une alternative acceptable au test FISH.[42], [53]

La FISH est une technique de biologie moléculaire qui permet de mettre en évidence les anomalies structurales des chromosomes en se basant sur le principe d'hybridation par complémentarité entre les sondes d'ADN tout en utilisant leurs propriétés de dénaturation/renaturation et d'appariement nucléotidique.[42] Les sondes d'ADN, utilisées dans cette technique et qui sont complémentaires au fragment étudié, comportent un nucléotide couplé à un marqueur fluorescent, ce qui permet d'interpréter les résultats au microscope à fluorescence. [42]

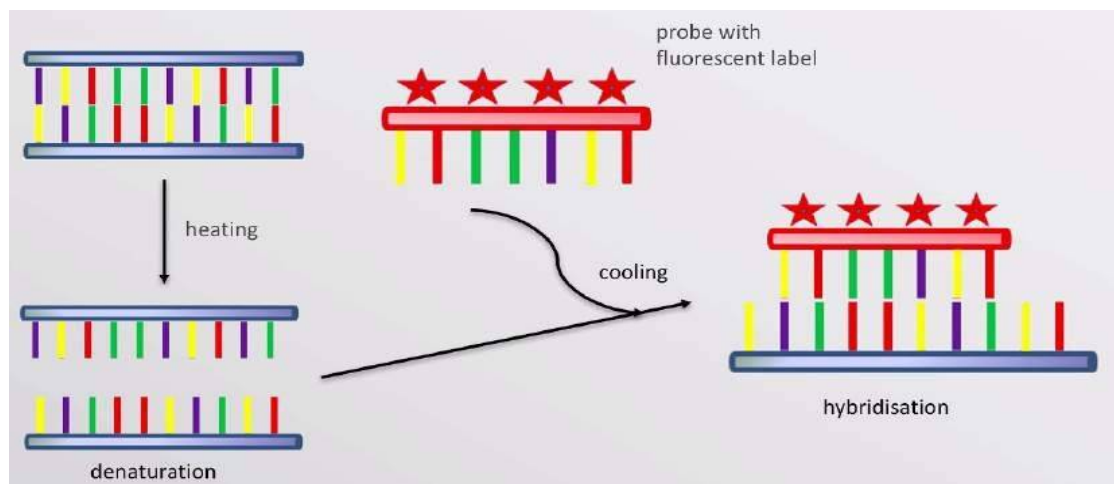


Figure 12: schéma montrant les étapes de la FISH.

Dans le cas du réarrangement *ALK*, les sondes utilisées sont marquées par deux couleurs différentes et vont se placer de part et d'autre de la cassure : Une sonde marquée d'un fluorochrome vert qui va se placer du côté centromérique du gène codant (l'extrémité 5') et une autre marquée d'un fluorochrome rouge qui va se placer du côté télomérique d'*ALK* (l'extrémité 3').[55]

Si l'anomalie est présente, les deux signaux (rouge et vert) sont bien distincts puisqu'ils seront séparés par la translocation (figures 13, 14). Si l'anomalie est absente, les sondes paraissent l'une à côté de l'autre donnant des signaux rouges/verts juxtaposés (ou un seul signal jaune orangé), parfois il s'agit d'un seul signal rouge (perte de du centromère lors du réarrangement).[55]

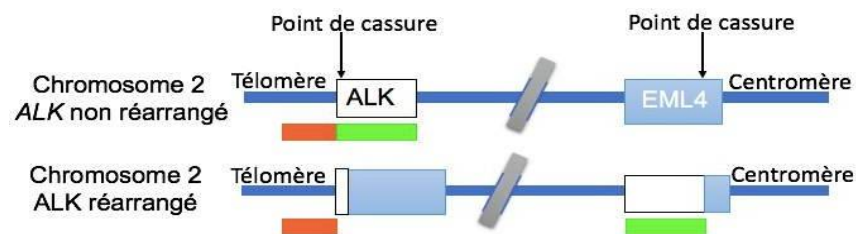


Figure 13: schéma montrant la différence entre l'ALK réarrangé et non réarrangé après marquage aux fluorochromes rouge et vert.

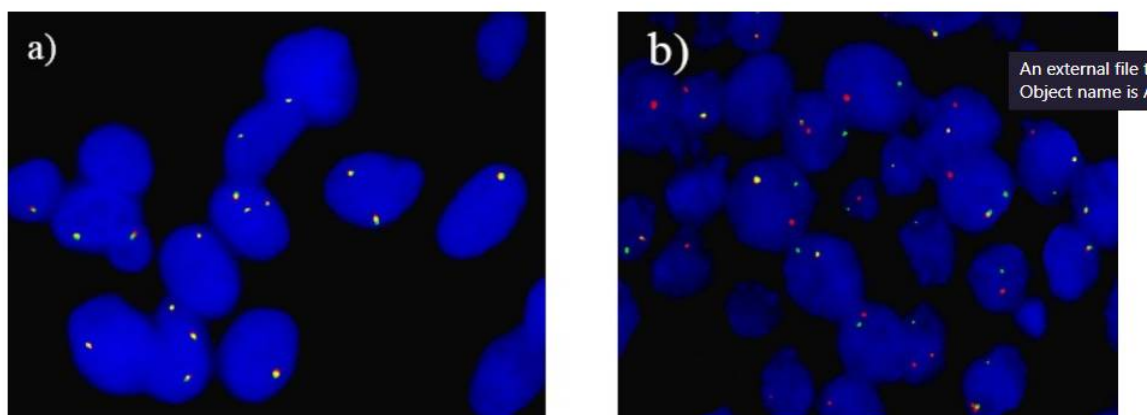


Figure 14: image de CBNPC avec ALK réarrangé (b) et non réarrangé (a) au microscope à fluorescence (FISH)

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer les performances de la FISH en termes de détection des CBNPC ALK-réarrangé en comparaison avec l'IHC, les résultats étaient discordants [53]: des études confirmaient la nécessité d'effectuer des tests combinés pour optimiser la détection des réarrangement ALK, c'est le cas de l'étude de Cabilic et al qui est l'une des plus grandes séries réalisées portant sur la détection du réarrangement ALK par FISH et IHC chez 3244 cas consécutifs de CBNPC[56]. Des résultats FISH-positifs et/ou IHC-positifs ont été retrouvés chez 150 des 3244 cas (4,6%) ; Seuls 80 des 150 cas ont été classés comme ALK positifs par les deux techniques ; les sujets qui avaient des résultats FISH et IHC discordants ont été repartitionnés en : 36 cas avec FISH positifs et IHC négatifs, 19 FISH négatifs et IHC positifs, 15 cas avec FISH non contributif et IHC-positif.[56]

Tandis que d'autres séries affirmaient que dans le cadre du CBNPC ALK-réarrangés, les performances de l'IHC dépassent celles du test FISH en termes de prédiction de la réponse aux ALK-inhibiteurs (thérapie ciblée).[53]

Cependant, d'autres techniques peuvent être utilisées pour détecter cette anomalie comme le séquençage de nouvelle génération (NGS précédemment décrit).[49]

3.3. Réarrangement ROS1 :

Le récepteur ROS1 fait partie de la famille des RTK, ses séquences d'ADN sont homologues à celle de l'ALK d'environ 77% en ce qui concerne la poche a ATP et d'environ 49% dans le domaine Kinase.

Le gène qui code pour le récepteur ROS1 est localisé au niveau du bras long du chromosome 6 (6q22).

Le réarrangement ROS1 concerne environ 1% à 3% des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Il s'agit d'une fusion entre la partie du gène ROS1 qui code le domaine Tyrosine Kinase avec d'autres gènes adjoints.

Le réarrangement ROS1, comme pour l'ALK, se voit chez le sujet jeune peu ou non tabagique, sans aucune prédominance ethnique. La protéine réarrangée est responsable d'une activation permanente des voies de signalisations ce qui permet aux cellules de se multiplier, de migrer et de survivre de manière incontrôlée et excessive.

L'IHC et la FISH, comme pour l'ALK, sont les méthodes de choix pour La recherche du gène ROS1 réarrangé.

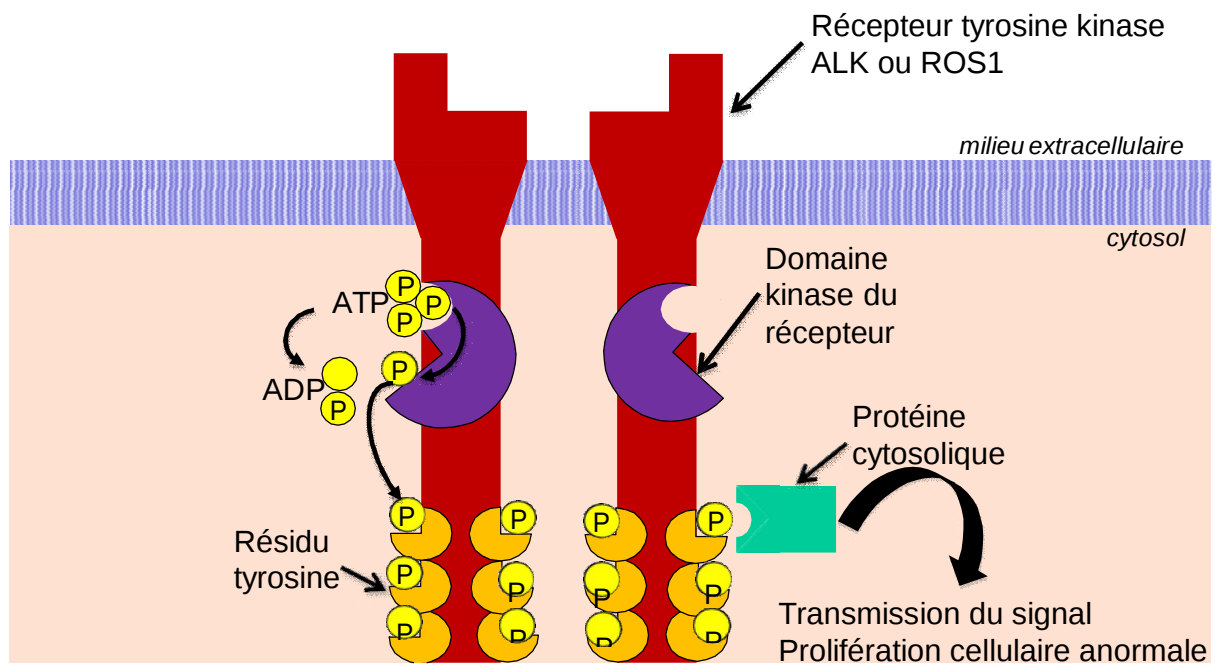


Figure 15: schéma montrant les anomalies des voies des RTK.



Diagnostic



A. Circonstance de découverte :

Plus des 75% de cancers bronchiques sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique

1. Symptômes respiratoires : [11], [57]–[59]

La toux : fréquente et le plus souvent révélatrice. Son caractère chronique et quinteux, son exacerbation ou modification récente, et sa résistance aux traitements ordinaires constituent des facteurs alarmants.[58]

La dyspnée : avec Wheezing qui témoigne d'une atteinte proximale, elle est fréquente motivant le plus souvent une consultation aux urgences et peut être révélatrice de la maladie. Sa présence atteste de l'évolutivité de la maladie et constitue donc un facteur de mauvais pronostic.[59]

La douleur thoracique : peut également être révélatrice. Elle témoigne d'un envahissement pariétal et/ou pleural, ou de la présence d'un épanchement pleural satellite de la tumeur.

L'hémoptysie : qui constitue un symptôme alarmant qui pousse les patients à consulter et dont il faut quantifier l'abondance.

Les épisodes inhabituels et répétitifs d'infections respiratoire aigues basses chez un fumeur ou ex-fumeur qui persistent plus de deux semaines répondants mal au traitement et/ou récidivants au même territoire pulmonaire.[57]

2. Les signes locorégionaux :[11]

2.1. Le syndrome cave supérieur (atteinte veineuse) :[11], [60]

C'est un syndrome qui, dans la grande majorité des cas (environ 90%), est de source néoplasique. Fréquemment du a une compression ganglionnaire et/ou tumorale externe, il peut aussi être causé par une progression tumorale ou par la présence d'un thrombus de la veine cave supérieur.

2.2. La dysphonie : paralysie du nerf récurrent gauche : [11]

Elle est secondaire à une compression ganglionnaire et/ou tumorale sous la crosse aortique.

2.3. Syndrome de Pancoast Tobias [11], [61] :

Lié la présence de la tumeur au niveau l'apex du poumon. Il se manifeste par des névralgies cervico-brachiales avec radiculalgies (entre C8 et D1) et un syndrome de Claude Bernard-Horner.

2.4. Le syndrome de Claude Bernard-Horner :[11], [59]

Il peut être en rapport avec une compression externe ganglionnaire et/ou tumorale ou dans certains cas (rare) d'un envahissement néoplasique vasculaire. Il se caractérise par la présence de quatre symptômes cliniques : Ptosis, myosis, énophtalmie, absence de sudation (anhidrose) au niveau du cou et du visage.

2.5. Le hoquet : en rapport avec l'atteinte du nerf phrénique.

2.6. La dysphagie : en rapport avec une compression ou un envahissement tumoral de l'œsophage.

2.7. L'épanchement péricardique et troubles du rythmes :[62]

L'atteinte péricardique en cas de cancer bronchopulmonaire est rarement symptomatique, sauf dans le cas de la tamponnade.

2.8. L'épanchement pleural.

2.9. Les Adénopathies périphériques :

Les adénopathies périphériques sont d'allure tumorale (taille variable de contour irrégulier, de consistance dure pierreuse, immobile par rapport au plan superficiel et profond).

3. Extension à distance : les métastases :

Dans environ la moitié (45%-50%) des carcinomes bronchiques non à petites cellules, des métastases constituent la principale cause de découverte de la maladie. Les métastases osseuse, cérébrales, surrénaliennes et hépatiques sont les plus fréquentes.

4. Les symptômes généraux :

L'altération de l'état général (évalué par l'indice de performance status de l'OMS) est représentée par des symptômes non spécifique mais dont la présence est témoin du mauvais pronostic : L'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement et la fièvre.

5. Le syndrome paranéoplasique : [63], [64]

Les SPN sont présents dans environ 10% des cancers bronchiques et sont plus fréquent dans les CBPC. Ils peuvent être regroupés en manifestations endocriniennes, cutanées, système nerveux central (SNC), hématologiques, ostéoarticulaire et rénales.

Les manifestations les plus communes dans le cancer de poumon et qui s'inscrit dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique :

- Ostéoarticulaires (fréquente) : l'hippocratisme digital et l'osteoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie.
- Endocrinienne : Le syndrome de Schwartz-Bartter par sécrétion inappropriée d'ADH, le syndrome de Cushing par sécrétion excessive d'ACTH et/ou de ses précurseurs et L'hypercalcémie qui peut être causée par la sécrétion accru de la parathormone related-peptide (peptide dont l'action est proche de celle de la parathormone) ou par l'invasion tumorale de l'os.

- Neurologique (chez environ 2% des cancers broncho-pulmonaires) : le syndrome de Lambert-Eaton et les polyencéphalites subaiguës (la neuropathie sensitive de Denny-Brown, rhombencéphalite, la dégénérescence cérébelleuse, la myélopathie subaiguë).

6. Découverte fortuite :

Retrouvé par des examens paracliniques réalisés dans le cadre d'une autre pathologie (radiologique, anatomopathologique...). Il faut noter qu'environ 25% des cancers bronchiques sont asymptomatiques au moment du diagnostic. [57]

B. L'examen physique : [11]

L'examen clinique joue un rôle beaucoup plus important dans l'évaluation du pronostic que dans le diagnostic de la maladie, Il permet d'évaluer l'état général du patient, son état nutritionnel et le retentissement pondéral. Il permet également de rechercher des tares associées ainsi que l'extension locorégionale et à distance (métastases). Il contribue donc au dressage du bilan pré-thérapeutique (bilan d'opérabilité et de résécabilité) du patient.

C. Présentations radiologiques :[57], [65]

Si une radiographie standard du thorax (de face et de profil) constitue l'examen radiologique initial de première intention, c'est le scanner thoracique avec injection du produit de contraste qui est considéré comme l'examen de choix. Une radiographie pulmonaire normale ne devrait pas exclure un diagnostic de cancer du poumon.

La tomodensitométrie thoracique fournit des informations plus précises sur la tumeur, sa localisation (centrale ou périphérique), sa topographie, son caractère rétractile ou non et sur ses rapports avec les entités de voisinage (la plèvre, la paroi du thorax et le médiastin).

Les aspects radiographiques du cancer de poumon sont très variables et inconstants, mais ils permettent le souvent d'évoquer le diagnostic : Les cancers à localisation central se présentent généralement comme des opacités hilaires polycycliques associées ou non des atélectasies ou à des troubles ventilatoires d'intensité variable. Dans certain cas, une opacité latéro-trachéale (ou un aspect en cheminé) se rajoute à l'opacité hilare témoignant ainsi d'une invasion des ganglions lymphatiques médiastinaux. Quant aux cancers périphériques, ils peuvent parfois se présenter sous forme d'un nodule solitaire, globulaire à limites flous et contours spiculés (il s'agit d'un adénocarcinome dans la majorité des cas). Cependant, il existe d'autres aspects radiologiques qui peuvent correspondre au CBP comme les images de pseudo-abcédations, les opacités alvéolaires non systématisé avec bronchogramme aérien, les épanchements pleuraux, les lyses costales, les images cavitaires avec des niveaux hydro-aérique ou totalement excavé... etc.

D. Diagnostic positif : [33], [66], [67]

Le diagnostic de cancer du poumon ne peut être confirmé que par les résultats des examens histologiques (anatomopathologiques).

1. La fibroscopie bronchique :

La fibroscopie permet la visualisation de l'arbre bronchique jusqu'à la partie sous-segmentaire. Cette technique, faite sous anesthésie locale, permet de réaliser des biopsies bronchiques toutes anomalies suspectes observées.[11]

Si la tumeur est centrale avec un profil ganglionnaire non concluant, une bronchoscopie souple doit être réalisée, sa sensibilité varie entre 43% et 93% en fonction des résultats des différentes études. [65] En ce qui concerne le nombre

de biopsie, l'European Expert Group a indiqué que la réalisation de cinq biopsies minimum pour le diagnostic et de cinq autres biopsies pour le *phénotypage* et le *génotypage*. [33], [67]

En cas de carcinome localisé ou localement avancé, la réalisation de la fibroscopie bronchique doit être systématique. En revanche, pour les cancers significativement métastatiques, la fibroscopie bronchique n'est pas systématiquement imposée, en particulier si le diagnostic a déjà été posé grâce à une autre technique. Cependant, la bronchoscopie reste la méthode de diagnostic la plus largement utilisée [66].

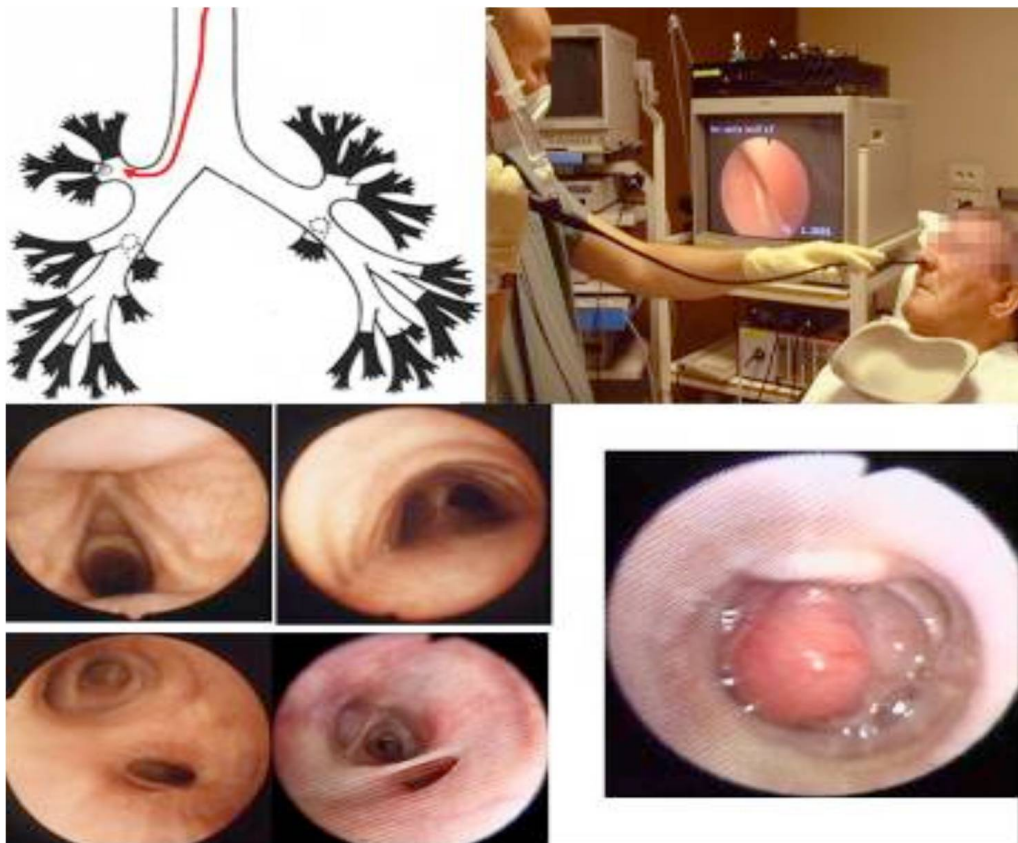


Figure 16: des images de la Fibroscopie bronchique.

Cytologie :

Les résultats des examens cytologiques réalisés par Brossage/lavage/aspiration bronchique, par ponction pleurale ou ganglionnaire ne permettent généralement que de confirmer la présence d'une prolifération de cellules cancéreuses sans pour autant préciser le type histologique.[67]

L'association de biopsies à un brossage/Lavage/aspiration bronchique augmenterait le rendement diagnostique de la fibroscopie bronchique.[33], [67]

2. Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille :[66]

Si le résultat de la fibroscopie bronchique est négatif et la lésion est accessible, des biopsies (2 à 3 échantillons) par ponction transpariétale peuvent être proposées (le plus souvent scanno-guidée).

Lorsque les lésions suspectes sont de localisation périphérique, la biopsie par ponction transpariétale à l'aiguille peut être d'emblée proposée. Sa sensibilité est de l'ordre de 90 % et sa spécificité est de l'ordre de 97 %. Cependant, L'absence de cellules cancéreuse ou l'absence d'autre diagnostic à la biopsie n'excluent pas le diagnostic de cancer.

3. Ponction et biopsie pleurale :

Dans le cas d'une pleurésie facilement explorable, on peut privilégier une ponction pleurale avec de préférence un échoguidage échographique, sa sensibilité varie entre 65% et 92 % selon les études[68]. Cependant, si les résultats de 2 ponctions pleurales reviennent négatifs alors une thoracoscopie pour biopsies pleurales doit être envisagée.[66]

4. Biopsie des métastases :

La biopsie des métastases, lorsqu'elles sont accessibles peut permettre de confirmer le diagnostic.

5. Autres moyens diagnostiques :

5.1. Echo-endoscopie bronchique (EBUS) et Écho- endoscopie œsophagienne :

5.1.1. Echo-endoscopie bronchique (EBUS) :[33]

La principale indication de l'écho endoscopie bronchique est le diagnostic et le staging des cancers bronchiques non à petites cellules avec une sensibilité qui varie entre 46% et 97% selon les études. Sa valeur prédictive négative a été estimée à 91%.[33]

Cette technique permet, selon différentes études, d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'endoscopie bronchique souple dans l'évaluation des nodules et des lésions périphériques pulmonaires tout en diminuant le risque de pneumothorax.[69]

5.1.2. Écho-endoscopie œsophagienne (EUS) :

L'échoendoscopie œsophagienne, une fois réalisée pour compléter l'échoendoscopie bronchique, va permettre un staging complet du médiastin, cette association améliorerait le rendement diagnostique d'environ 13%.[33]

5.2. La cryobiopsie :

La cryobiopsie est intéressante en termes de diagnostic des nodules situés à la région périphérique des poumons, sa sensibilité diagnostique est supérieure à celle de la ponction biopsie transpariétale, Ses complications les plus fréquentes sont le pneumothorax et les hémorragies.

Son taux d'efficacité diagnostique est estimé à 77%. La cryobiopsie peut éviter environ 80 % des drainages thoraciques, réduire le nombre de complications et raccourcir la durée des hospitalisations.[70]

5.3. La biopsie liquide :[71], [72]

La biopsie liquide permet de rechercher des signes du patrimoine tumoral dans un liquide corporel : le plus souvent dans le sang mais peut aussi être réalisé dans d'autres fluides comme la salive, le LCR ou les urines. L'accessibilité du liquide qui est généralement collecté rapidement et de manière non invasive lui procure un grand avantage par rapport à d'autres techniques.

Actuellement, elle est surtout utilisée dans les tumeurs préalablement étiquetées d'un diagnostic, mais elle pourrait également être appliquée pour détecter précocement voire même dépister le cancer. Dans les cancers déjà diagnostiqués, son intérêt réside dans La surveillance de l'évolutivité de la tumeur et la détection des altérations génétiques.

5.4. Les techniques chirurgicales:

Le recours aux techniques chirurgicales se fait lorsque le diagnostic n'a pas pu être posé de manière peu ou moins invasive chez un patient avec un risque accru de cancer.

La Thoracoscopie :

La thoracoscopie vidéo-assistée permet un accès à la plèvre, aux lésions du parenchyme sous-pleurale ainsi que certaines zones ganglionnaires. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [73] indique que si la probabilité de cancer bronchique est élevée et que le risque de chirurgie n'est pas grand, il n'est pas nécessaire de prouver le diagnostic de cancer avant la résection chirurgicale.[66]

La Médiastinoscopie :

La vidéomédiastinoscopie de la région cervicale était l'examen de choix pour reconnaître la nature maligne des ganglions médiastinaux suspects sur une imagerie scannographique grâce à la réalisation de biopsies. Actuellement, elle est surtout incluse dans le bilan d'extension.[66]

6. Recherche d'altérations moléculaires (voir la partie de la biologie moléculaire) +++ :[66] [67]

Dans le cas des CBNPC non épidermoïdes et des carcinomes bronchiques épidermoïdes des sujets non tabagiques diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique, il est recommandé de rechercher systématiquement des altérations moléculaires PDGF-1, EGFR, BRAF et les réarrangements ALK et ROS1.

Le réarrangement ALK (ainsi que ROS1) est habituellement recherché par IHC puis confirmé par FISH ou par un NGS. Cependant, on peut se contenter de l'IHC ALK pour poser le diagnostic en cas de respect des critères de qualité.[67]

Dans le cas où le matériel tumoral est insuffisant, il est souhaitable de rechercher des altérations du génome tumoral circulant par des biopsies liquides.



Classifications des cancers bronchiques



Les cancers bronchiques non à petites cellules avec réarrangement ALK sont habituellement diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique[67].

A. Classification TNM 8^{ème} édition : [67]

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

B. Classification par stade du cancer du poumon : [67]

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



Facteurs pronostiques des CBNPC



Les facteurs pronostics permettent d'identifier les patients avec un risque accru de rechute locale ou à distance, et donc d'optimiser les thérapeutiques ainsi que le suivi.

A. Stadification et classification TNM :[74]

Le stade du CBNPC est considéré comme le facteur pronostic le plus objectif et le plus reproductible, il prend en considération les éléments inclus dans la classification TNM (Voir la partie classification).[74]

B. Facteurs liés au patient :

1. L'indice de performance status (PS) :[74]

L'indice de performance status serait considéré comme le second facteur en termes de reproductibilité, il permet une évaluation clinique du patient ainsi que son aptitude à réaliser les tâches quotidiennes grâce à 3 échelles : de Karnofsky, de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et de l'organisation mondiale de la santé (OMS). [74]

Tableau 5: Indice de Performance Status selon l'ECOG et l'OMS [74]

PS	ECOG*/WHO
0	Pleinement actif. Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique fatigante restreinte, mais ambulatoire et capable d'exécuter un travail léger (par ex. ménage, bureau).
2	Ambulatoire et capable de satisfaire à ses propres besoins, mais incapable d'exécuter un travail. Debout plus de 50 % du temps.
3	Capable uniquement de satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit plus de 50 % du temps.
4	Complètement invalide, ne pouvant plus satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit ou sur une chaise toute la journée.
5*	Sujet décédé

2. L'Age et le sexe :[74]

Dans les CBNPC à des stades avancés ou métastatiques, l'âge serait considéré comme un facteur de mauvais pronostic.[74]

Le sexe serait également considéré comme un facteur pronostique de bonne fiabilité puisque le taux de survie des femmes serait plus élevé comparé aux hommes, et donc le sexe féminin pourrait être un facteur de bon pronostic malgré la discordance qui règne sur les résultats des différentes études portant sur les stades de CBNPC abordables par chirurgie.[74]

3. Les facteurs biologiques (sanguins) :

3.1. Les éléments figurés du sang :[74]

La présence d'une anémie, d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose aurait un impact négatif sur le pronostic quel que soit le stade de la maladie. [74]

3.2. Les ions sanguins :

L'hypercalcémie et l'hyponatrémie serait deux facteurs de mauvais pronostic.[74]

3.3. La protéine C réactive (CRP) et l'albumine :[74]

La CRP serait un facteur pronostique pour les stades précoces des CBNPC Et son élévation témoigne de l'expansion volumique de la tumeur.[74]

La réaction inflammatoire systémique serait également un facteur de mauvais pronostic en ce qui concerne les CBNPC.[74]

Un taux d'albumine bas dans le sang pourrait être lié à une rechute précoce et une moyenne de survie plus basse chez des patients ayant déjà été opérés.[74]

4. Les facteurs histo-pronostiques et biologiques tumoraux :[74]

Ces facteurs concernent surtout les CBNPC à des stades précoces (opérables) :

- Les Types, les sous-types histologiques et le degré de différenciation. [74]
- L'invasion pleurale et lympho-vasculaire. [74]
- Les altérations moléculaires : La présence des marqueurs biologiques tumoraux dans les CBNPC tels que le réarrangement ALK, le statut P53 et les mutations de KRAS, et de l'EGFR et leurs implications dans le pronostic de la maladie est souvent discuté dans la littérature. Une surexpression du B-Cell Lymphoma (BCL-2) serait un facteur de bon pronostic. [74]

5. Les facteurs métaboliques:[74]

Des études ont montré que les paramètres incluant la taille tumorale dans l'activité métabolique sont plus efficaces en termes de pronostic, le « Metabolic Tumoral Volume » (MTV) et le « Total Lesion Glycolysis» (TLG) semblent mieux traduire la charge et l'agressivité de la tumeur et peuvent donc être estimé comme des facteurs pronostiques dans les carcinomes a petites cellules.[74]



Prise en charge thérapeutique des CBNPC avec réarrangement ALK



Au cours de la dernière décennie, le traitement du CBNPC à un stade avancé ou métastatique a connu un développement très important. En effet, La caractérisation moléculaire de la maladie a conduit au développement rapide de la médecine personnalisée (adresser la bonne prise en charge thérapeutique aux bons patients et au bon moment) et a mis à disposition des thérapies ciblées pour les patients.[32]

A. But :

Améliorer la qualité de vie.

Retarder la progression de la maladie.

Prolonger la survie.

B. Moyens :

1. Traitement médical

1.1. Chimiothérapie :

Avant la découverte de la protéine de fusion EML4-ALK, la chimiothérapie conventionnelle a longtemps été utilisée comme traitement de première ligne pour tous les CPNPC avancés ou métastatiques.[32] Le standard était 4 à 6 cures d'une association de sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) avec une molécule de troisième génération (Gemcitabine, Docétaxel, Paclitaxel ou Vinorebine), la survie médiane était entre 8 et 12 mois.[75]

En effet, l'avènement des ITK d'ALK a complètement changé la prise en charge thérapeutique ce qui a considérablement amélioré la durée de survie des patients atteints de CBNPC ALK-positif, avec une moyenne de survie globale allant jusqu'à 7,5 ans.[76]

Le traitement séquentiel par les inhibiteurs d'ALK dépend largement de la thérapie que le patient a reçu en première ligne. En général, les patients peuvent recevoir successivement 2 à 3 lignes de traitement par les inhibiteurs d'ALK avant de passer à d'autres options thérapeutiques telles que la chimiothérapie. [76]

Cependant, bien que les ITK de l'ALK de deuxièmes et troisièmes générations aient été approuvés après le Crizotinib, les analyses du monde réel montrent qu'environ 50 % des patients chez qui la maladie progresse sous Crizotinib reçoivent une chimiothérapie ou un autre traitement en deuxième ligne.[76]

1.2. Thérapies ciblées :

1.2.1. Définition :[77]

La thérapie ciblée est un groupe de traitements qui s'inscrivent dans des protocoles thérapeutiques dits de précision permettant d'empêcher la croissance et la dissémination tumorale en ciblant et en interférant avec les anomalies ou les mécanismes moléculaires qui en sont responsables.[77]

1.2.2. Généralités et avantages des thérapies ciblées : [77]–[80]

Actuellement, les thérapies ciblées sont largement utilisées en oncologie notamment dans le cancer ne répondant pas à la chimiothérapie conventionnelle, il existe différentes familles réparties selon leurs modalités d'action[78]. Ces thérapies ciblées peuvent interagir avec différentes composantes cellulaires (figure 17) : des éléments intracellulaires, des facteurs de croissances ou sur des récepteurs, ce qui va bloquer la prolifération cellulaire. D'autres sont capables d'empêcher l'angiogenèse tumorale (les anti-angiogéniques) et donc d'entraver la croissance tumorale.[77]

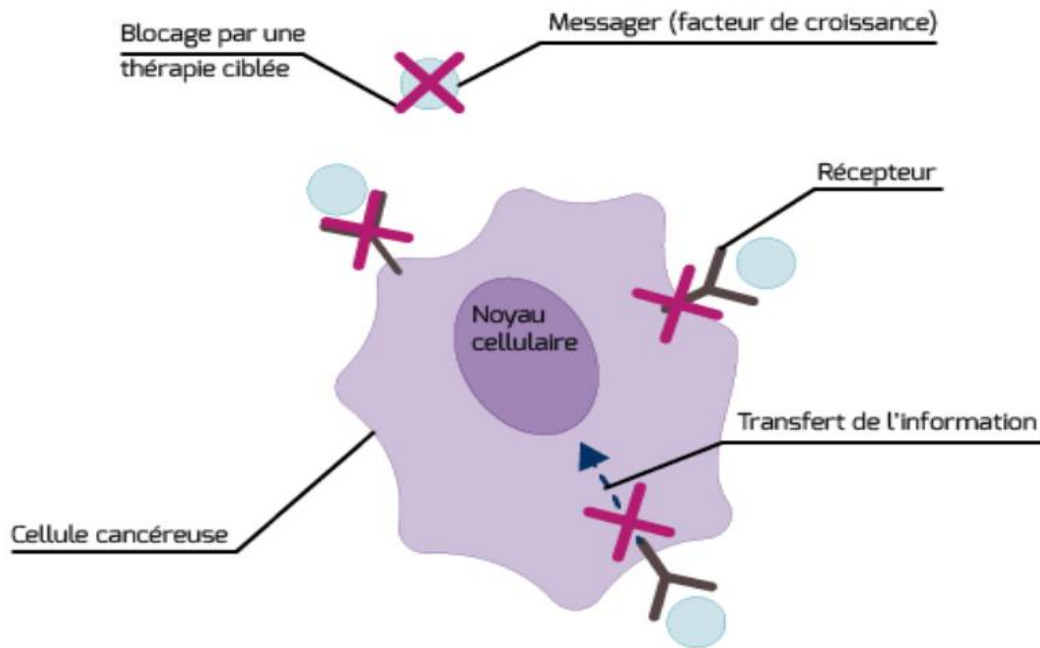


Figure 17: les différents niveaux d'interférence des thérapies ciblées avec les cellules cancéreuses.

Les thérapies ciblées peuvent avoir différents avantages comparés à d'autres thérapeutiques anticancéreuses comme la chimiothérapie : La voie d'administration (per os) qui est plus facile et procure une certaine autonomie au patient. Ceci a été approuvé par l'étude de Jensen et al qui précise qu'il y aurait une préférence pour la voie orale par rapport à la voie intraveineuse chez les patients en phase palliative d'un cancer bronchique non à petites cellules.[79] Cette facilité d'administration permet aux patients d'échapper à la voie intraveineuse et ses complications (surtout l'infection) ou celles en rapport avec un geste invasif tel que la mise en place d'un cathéter veineux central dans un but thérapeutique. Un autre point important à notifier est que ces thérapies dites de précision ont des cibles bien distinctes contrairement à la chimiothérapie qui peut cibler à la fois des cellules tumorales et des cellules saines à multiplication rapide[80].

Dans notre travail nous allons nous intéresser à la famille des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) conçues pour bloquer les récepteurs à activité tyrosine kinase surexprimés dans les cellules cancéreuses des CBNPC ALK réarrangé.

1.2.3. Mode d'action des ITK :

Les ITK (Tyrosine Kinase Inhibitor) sont des molécules synthétiques de faible poids moléculaire (entre 3 et 10 kilo-daltons) qui sont dirigées contre le domaine intracellulaire des récepteurs à activité tyrosine kinase (voire la partie structure générale des RTK), Ils ont une grande correspondance structurale avec l'adénosine triphosphate (ATP) ce qui leur permet de se lier, grâce au principe de compétitivité, au domaine tyrosine kinase de sorte à ce que la molécule d'ATP ne puisse pas atteindre le site d'action. Par conséquent, les cascades enzymatiques des RTK sont bloquées du fait de l'absence de la phosphorylation des protéines et donc la multiplication cellulaire n'est plus possible.[81]

1.2.4. Inhibiteurs de la tyrosine kinases d'ALK :

1.2.4.1. ITK d'ALK de première génération : Crizotinib :

a. Généralités :[82]

Le Crizotinib est un inhibiteur moléculaire du réarrangement ALK (mais également de c-MET et ROS1) initialement identifié en 2005 et développé pour cibler l'altération c-MET. Cependant, un an après le début des essais cliniques, l'anomalie ALK a été reconnue comme une cible moléculaire dans les CBNPC et donc l'évaluation de l'effet du Crizotinib sur cette altération a été inclus dans ces études. Le premier patient avec réarrangement ALK-positif a été traité par Crizotinib en décembre 2007 entraînant ainsi une amélioration rapide des symptômes, ce qui a suscité des efforts de dépistage à grande échelle et un recrutement de patients ALK-positifs supplémentaires dans une étude de phase I.[82]

b. Efficacité :[82]–[87]

Afin d'évaluer l'efficacité potentielle du crizotinib, plusieurs études ont été réalisées dans les différentes phases de l'essai clinique du Crizotinib.

Les études des phases I et II : dans la série de Kwak et al. qui a été réalisée chez 1500 patients atteints de CBNPC a stade avancé ou métastatique, 82 patients étaient ALK-positifs et la plupart d'entre eux avaient reçu un traitement antérieur[83]. Ces patients ont ensuite été recrutés dans une large étude (de phase I) de cohorte (PROFILE 1001). Ils ont reçu du crizotinib à raison de 250 mg deux fois par jour pendant 28 jours. Ceci a permis d'établir le taux de réponse objective qui était de l'ordre de 57 %[83]. Une mise à jour de l'analyse réalisée par l'étude PROFILE 1001 a été apportée par Camidge et al (un recrutement supplémentaire a permis d'obtenir une population de 143 patients évaluable) qui a fourni des preuves supplémentaires sur les avantages du crizotinib chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif a un stade avancé ou métastatique et qui a fournis un taux de réponse objective de l'ordre de 61 % avec une survie médiane sans progression (SSP) estimée à 9,7 mois et une survie globale a 12 mois de l'ordre de 75%[84]. Pour évaluer d'avantage l'efficacité du crizotinib dans les CBNPC une étude de phase II multicentrique (PROFILE 1005) qui a intéressé 901 cas de CBNPC ALK-positif à un stade avancé ou métastatique. Cette fois-ci, Les patients ont reçu 250 mg de crizotinib deux fois par jour jusqu'à progression ou apparition des effets indésirables non tolérés. Le taux de réponse objective a été estimé à 60%, la SSP médiane était de 8,1 mois[85]. Suite à la réponse rapide et durable observée dans les études de phase I et II crizotinib a reçu une approbation accélérée de la FDA en 2011 ce qui a conduit à l'initiation des études de phase III.[82]

Les études de la phase III : Deux études se sont intéressées à l'évaluation du crizotinib en tant que traitement pour des patients préalablement traités (PROFILE 1007[86]) et non traités (PROFILE 1014[87]). En effet, L'étude de Shaw et al (PROFILE 1007)(figure 19)[86] a comparé le crizotinib (250 mg deux fois par jour tous les 21 jours) à la chimiothérapie intraveineuse (Pemetrexed 500 mg/m² ou Docetaxel 75 mg/m² tous les 21 jours) chez 318 cas de CBNPC ALK-réarrangé au stade avancé ou métastatique et chez qui la maladie avait progressé après un précédent traitement par chimiothérapie à base de sels platine. Les patients recevant une chimiothérapie (après randomisation de l'administration) ont été autorisés à passer au crizotinib (cross over) après la progression de la maladie dans le cadre de l'étude PROFILE 1005. Le taux de réponse objective était significativement plus élevé chez les patients recevant du crizotinib (65%) que chez ceux recevant une chimiothérapie (20%). La SSP médiane était également plus élevée pour le crizotinib (7.7 mois). Cependant Il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale entre les deux groupes de traitement[86]. Concernant l'étude de Solomon et al (PROFILE 1014)(figure 18)[87], la population étudiée était composée de 172 cas pour le crizotinib (suivie pendant une durée moyenne de 17.4 mois) et 171 cas pour la chimiothérapie (suivie pendant une durée moyenne de 16.7 mois) . La SSP médiane était significativement plus élevée avec le crizotinib (10.9 mois) qu'avec la chimiothérapie (7.0 mois) et Le taux de réponse objective était également plus élevé dans le groupe crizotinib (74 %) que dans le groupe chimiothérapie (45%)[87]. Comme dans l'étude PROFILE 1007, il n'y avait pas de différence de survie globale entre les groupes, ceci serait probablement lié au taux relativement faible de décès (toutes causes confondues) et du taux élevé de passage (cross over) de la chimiothérapie au crizotinib.[82], [87]

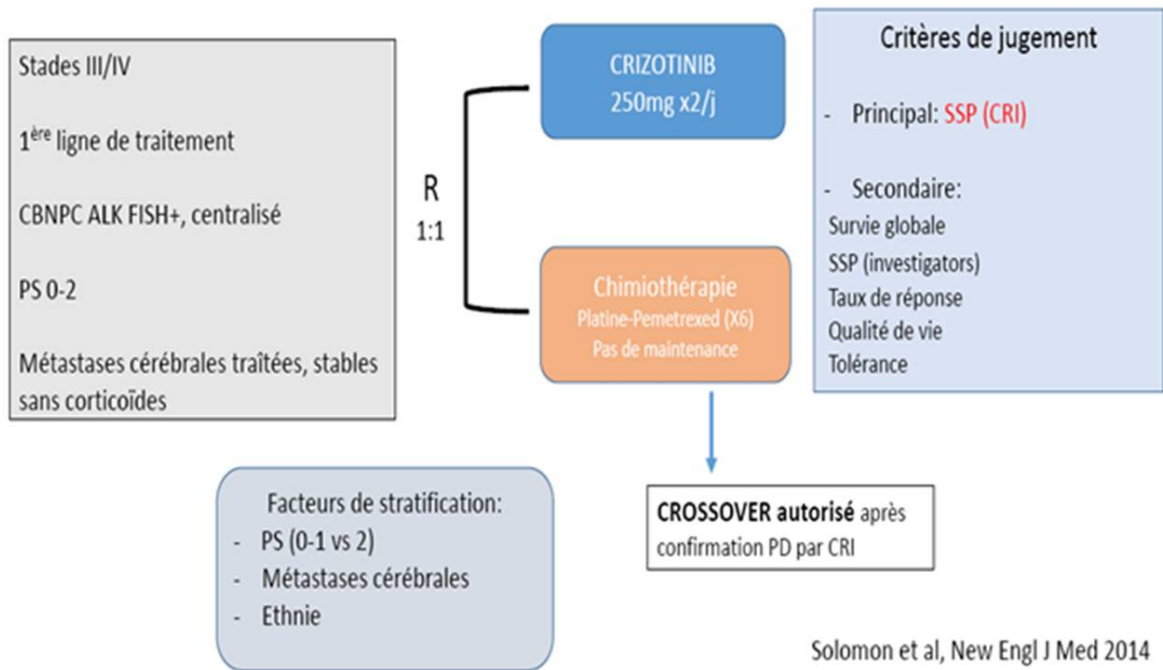


Figure 18: L'étude de phase III PROFILE 1014 [87].

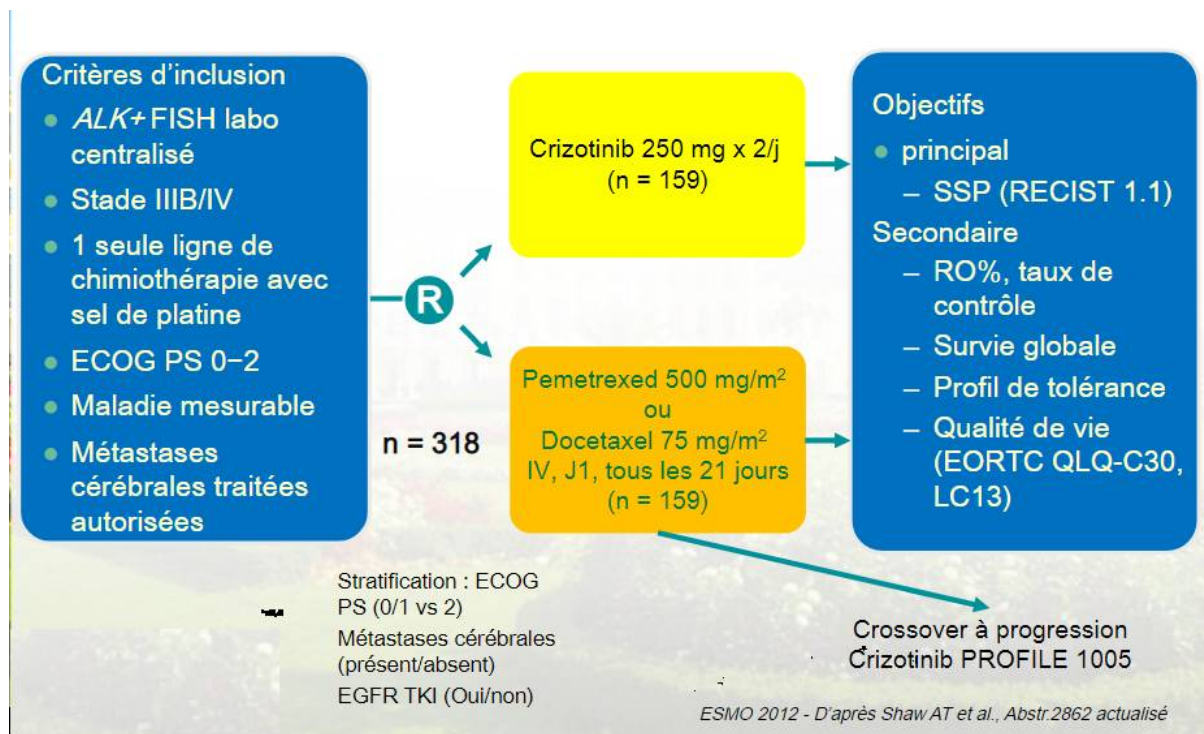


Figure 19: Etude de phase III PROFILE 1007

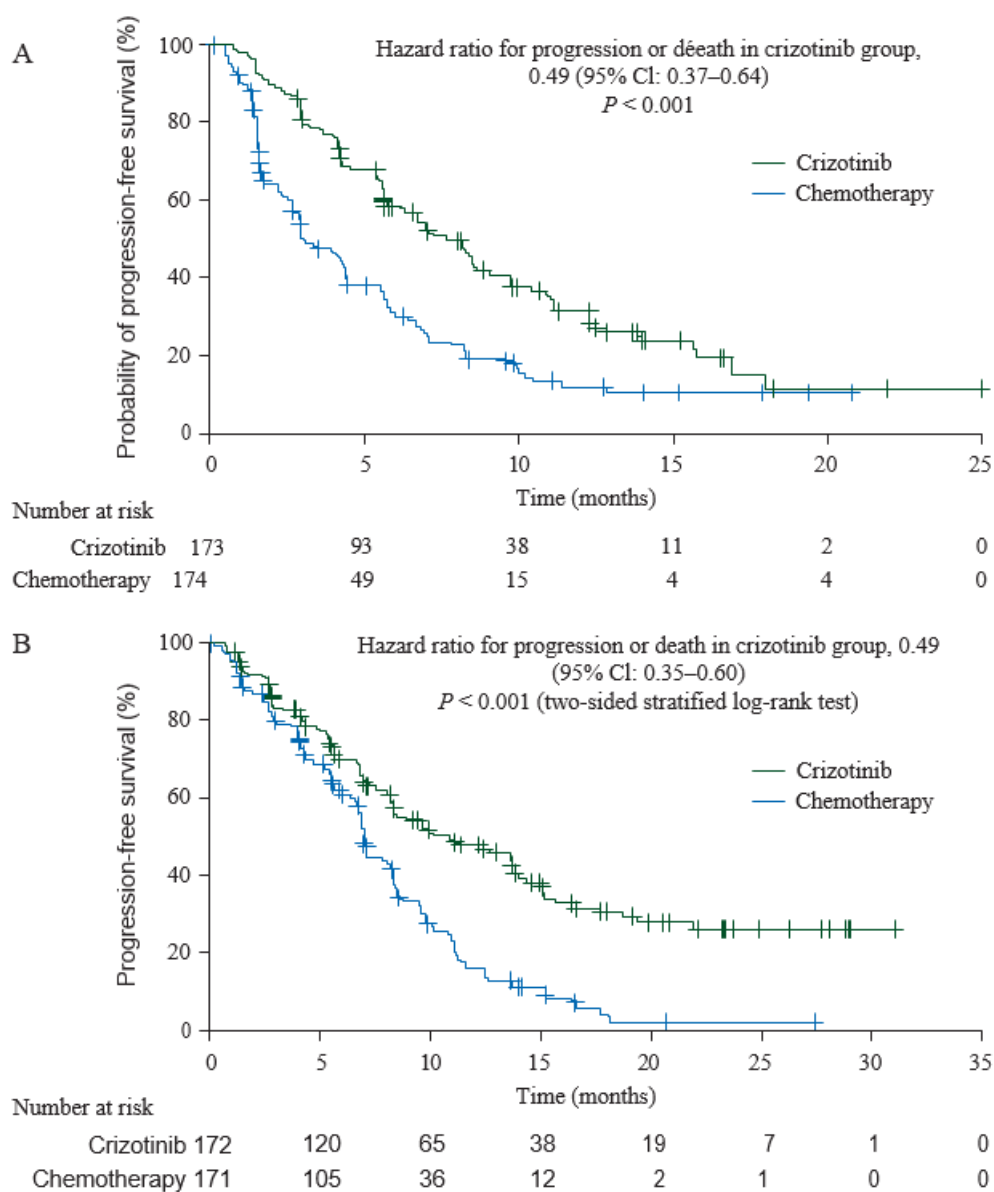


Figure 20: Estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression des cas traités (par chimiothérapie ou crizotinib) dans les études de phase III PROFILE 1007 [86](A) et PROFILE 1014[87] (B).[82]

	PROFILE 1001¹ (n=143)	PROFILE 1005² (n=259)	PROFILE 1007^{3,4} (n=173)	PROFILE 1014⁵ (n=172)
Phase	1	2	3	3
Line of therapy	Any line	Second-line and beyond	Second-line	First-line
ORR	61%	60%	65%	74%
Median PFS, months	9.7	8.1	7.7	10.9
Survival probability at 12 months	75%	NR	70%	84%

Tableau 6: Comparaison entre le taux de réponse objective, la SSP médiane et la survie a 12 mois des différentes études des phases I, II et III du Crizotinib.[82]

c. Problématiques et résistances :[45], [88]

Chez les patients traités par Crizotinib, des métastases cérébrales peuvent apparaitre alors que la maladie est contrôlée. En effet, ces métastases peuvent s'observer chez 20% des patients sous Crizotinib, ceci a été démontré par l'étude rétrospective de Costa et al[88]. De plus, la pénétration du médicament au niveau cérébral et sa détection à des faibles concentrations dans le Liquide Céphalo-rachidien (LCR) doivent faire l'objet d'investigations complémentaires.[45]

Outre que le problème de métastases cérébrales, des effets indésirables en rapport avec la toxicité du Crizotinib qui n'ont pas été signalés dans les essais initiaux et qui ont été observés chez des patients sous traitement, on en cite l'érythème polymorphe, la pneumopathie interstitielle aiguë, la polykystose rénale, l'œsophagite de contact, la diminution du DFG et ainsi que des réactions d'hypersensibilité.[89]

Cependant, même si les résultats du traitement des CBNPC ALK-positifs par le Crizotinib sont très bons en termes de SSP médiane et de taux de réponse objective, L'échappement thérapeutique s'observe dès la première année du traitement, ceci est expliqué par l'acquisition de résistance au Crizotinib.[45]

La résistance aux inhibiteurs d'ALK peuvent être soit primaire soit secondaire : La résistance primaire est observée lorsque la tumeur est considérée comme réfractaire à l'agent au début du traitement, ceci a été rapporté dans les leucémies myéloïdes chroniques. Dans le cas du CBNPC ALK+, la résistance primaire peut être attribuée aux différents variants de fusion d'EML4 avec ALK ou d'autres gènes partenaires. Il a été démontré que des sensibilités différentes au Crizotinib dépendent du variant ALK ou du gène partenaire de fusion.[89]

Les mécanismes de résistances secondaires peuvent être scindés en deux groupes : *le premier qui comprend la survenue d'une mutation ou d'une amplification du gène ALK. Les mutations de la partie du gène ALK codant le domaine Kinase constituent environ 30% des mutations secondaires. En effet, plusieurs mutations de résistance du domaine kinase ont été identifiées (comme G1202R, S1206Y, F1174L, L1193M, I1171T et C1156Y) dont la principale est le remplacement de la Leucine par la méthionine (L1196M)[45]. *Et le deuxième groupe comprend l'activation des voies de signalisation alternes qui sont responsable de la perte de la dépendance des cellules cancéreuse à la voie ALK [45]. Ceci se fait par l'activation d'autres voies de signalisation dans les cellules cancéreuses résistantes (la voie de l'EGFR, KRAS ou de c-KIT) qui sont responsables d'une prolifération néoplasique indépendante de la voie de signalisation ALK inhibée par le crizotinib[45]. Ainsi, les CBNPC ALK-résistants peuvent être scindés en deux groupes : un groupe ALK-dominant qui représente 46 % des cas réparti en mutations du domaine Kinase chez 28% des

cas et amplification du gène ALK chez 18% des cas et un groupe ALK non dominant qui représente environ 36% comportant l'activation d'une voie de signalisation alterne. Ils faut tout de même notifier que certains mécanismes de résistances ne sont pas encore élucidés.[45]

1.2.4.2. ITK d'ALK de deuxième génération :[32]

En vue des problématiques et des résistances rencontrées avec l'utilisation du Crizotinib dans les CBNPC ALK-positif, une deuxième génération des ITK a été développée.

a. Ceritinib (LDK 378) : [32]

🚦Efficacité :

Le Ceritinib est un ITK de deuxième génération puissant et sélectif qui cible l'anomalie ALK[45].en effet, des études enzymatiques in vitro ont démontré que le Ceritinib est environ 20 fois plus puissant que le crizotinib. Cette molécule, en plus des propriétés inhibitrices contre des kinases telles que ROS1 et IGF-1R, a démontré une activité et une efficacité importante non seulement contre des mutations du gène ALK survenant après l'exposition au Crizotinib (L1196M, G1269A, I1171T et S1206Y) mais aussi contre les CBNPC ALK-positif non préalablement traités par un inhibiteur d'ALK. [32]

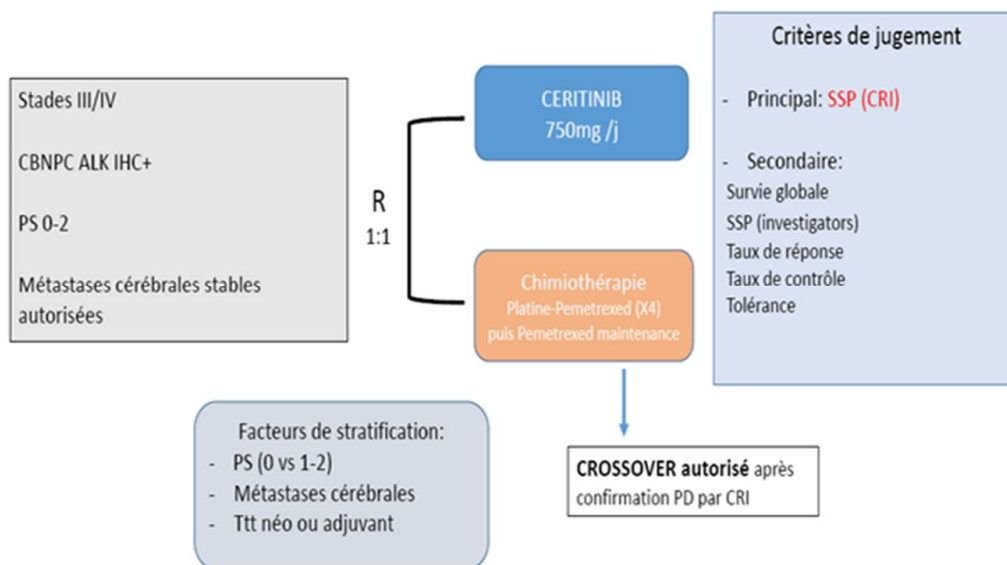
L'étude de phase I de Kim et al (ASCEND-1) [90], qui a inclus 255 cas de CBNPC a un stade avancé ou métastatique ayant au moins reçus une dose de Ceritinib (750mg par jour en continu), a montré que la réponse antitumorale de cette molécule était cliniquement significatives, rapides et durables chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteurs d'ALK (ALK-naïfs) et ceux ayant déjà reçu un anti-ALK. Dans les cas d'ALK-naïfs (n=83), le taux de réponse objective était de l'ordre de 72 % avec une durée moyenne de réponse

de 17 mois et une SSP médiane de 18.4 mois. Dans la cohorte des cas préalablement traité par un inhibiteur d'ALK (n=163), le taux de réponse objective était de 56% avec une durée moyenne de la réponse de 8,3 mois et une SSP médiane a 6.9 mois.[32], [90]

Une étude de la phase II ASCEND-2 qui a inclus 140 cas de CBNPC ALK-réarrangés préalablement traités par au moins une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et qui avaient présenté une progression pendant le traitement par crizotinib. Les résultats de cette étude étaient conformes à ceux obtenus dans l'étude ASCEND-1 avec une durée moyenne de réponse de 9.7 mois et une SSP médian de 5.7 mois.[32], [91]

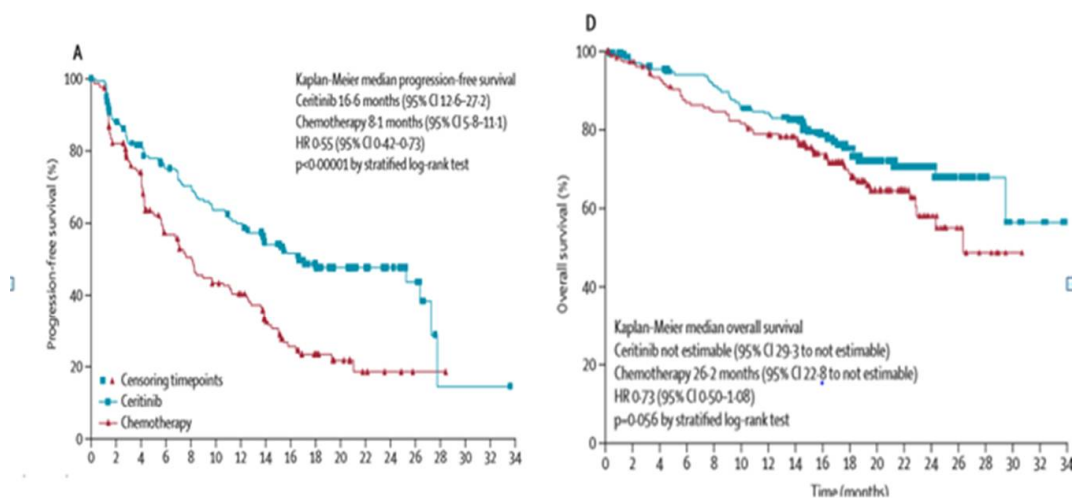
Dans l'étude de phase III de Shaw et al (ASCEND-5) qui a évalué l'efficacité du Ceritinib par rapport à la chimiothérapie intraveineuse (Pemetrexed ou Docetaxel) chez 231 patients dont la maladie avait progressé sous chimiothérapie ou Crizotinib, Le Ceritinib a permis une nette amélioration de la SSP médianes (5.4 mois) comparé à la chimiothérapie (1.6 mois) avec un HR (hazard ratio) de 0.49 ([0-36-0-67] ; $p < 0.0001$)[32], [92]. Ainsi, cette étude montre que le Ceritinib est une option thérapeutique plus efficace que la chimiothérapie et que les patients peuvent tirer un bénéfice clinique significatif d'un inhibiteur d'ALK plus puissant après l'échec du Crizotinib[92].

En 2017, une large étude de phase III de Soria et al (ASCEND-4)(figure 21) [93] a comparé l'efficacité du Ceritinib a celle d'une association de chimiothérapie à base de sels de platine et de Pemetrexed chez 376 cas nouvellement étiquetés de CBNPC métastatiques ALK-positifs, démontrant ainsi une amélioration significative de la SSP médiane chez les patients qui avaient reçu le Ceritinib (16,6 mois) par rapport à ceux qui avaient reçu l'association de chimiothérapie (8,1 mois) (HR de 0,55 ; $p < 0,00001$)[32], [93].



Soria JC, Lancet Oncol, Jan 2017

Figure 21: L'étude ASCEND 4 [93]



Soria JC, Lancet Oncol, Jan 2017

Figure 22: diagramme de Kaplan-Meier comparant entre la SSP médiane et la survie globale du Ceritinib et la Chimiothérapie.[93]

Suite aux résultats convaincants de l'étude ASCEND-4, le Ceritinib a obtenu en 2017 une approbation par la FDA américaine pour une dose de 750 mg par jour en tant traitement de première ligne dans les CBNPC ALK réarrangés. Par la suite, la dose approuvée initialement a été réduite à 450 mg par jour (à prendre au milieu des repas) par la FDA sur la base de l'étude ASCEND-8 (une étude de phase I randomisée entre le Ceritinib à 450 mg ou 600 mg pris avec un repas à faible teneur en graisses et le Ceritinib à 750 mg à jeun). En effet, Le Ceritinib à 450 mg par jour pris pendant le repas présentait des concentrations plasmatiques similaires et un profil de sécurité gastro-intestinal plus favorable que le Ceritinib à 750 mg par jour à jeun.[32], [94]

Le Ceritinib, en plus d'être efficace chez la plupart des patients résistants au Crizotinib, est plus rentable que ce dernier dans le traitement des métastases cérébrales[32]. Ceci a été mis en évidence dans les essais de phase I (ASCEND-1) et II (ASCEND-2), avec un taux de réponse objective de l'ordre de 63% chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur d'ALK (ASCEND-1) et un taux de réponse objective de 45% chez les patients traités par Crizotinib (ASCEND-2).[32] Outre, L'étude ASCEND-7 a été spécialement réalisée pour évaluer les effets intracrâniens du Ceritinib, elle a permis de confirmer l'efficacité et la tolérance de Ceritinib chez les patients présentant des métastases cérébrales actives avec ou sans exposition préalable au Crizotinib.[32]

Effets indésirables :

Des effets indésirables ont été observés dans différentes études : Altérations de la fonction hépatique ,l'anémie, la constipation, la diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, la fatigue, l'anoréxie, les nausées, le Rash, les vomissements.[75]

Résistances :

Comme pour le Crizotinib, l'efficacité du Ceritinib peut également être entravée par l'émergence de résistances secondaires suite à la survenue de mutations. La G1202R (mutation trouvée dans seulement 2 % des cas déjà traités par Crizotinib) est le mécanisme de résistance prédominant après traitement par le Ceritinib, l'Alectinib ou le Brigatinib (fréquence entre 21 % et 43 %)[32]. La mutation F1174C confère également une résistance au Ceritinib[32]. De plus, La réactivation de la voie de signalisation MEK est un mécanisme de résistance important et indépendant de la voie d'ALK survenant après traitement par le Ceritinib, ainsi que l'amplification du gène c-MET et les mutations du PIK3CA.[32]

b. Alectinib (AF-001JP) : [32]

Efficacité :

L'Alectinib est un ITK de deuxième génération très puissant et spécifique de l'ALK, il présente aussi une activité suppressive contre la kinase RET ainsi qu'une faible activité contre la kinase ROS1.[32]

Au Japon, une étude des phases I et II portant sur l'efficacité de l'Alectinib dans les CBNPC ALK-naïfs a recruté 24 patients dans la partie de l'étude qui concerne la phase I[32], [95] ; Une dose de 300 mg deux fois par jour a été considérée comme appropriée dans cette partie de l'étude (pas de toxicité limitant la dose ou d'effets indésirables non tolérés avec la dose maximale) et donc a été recommandée pour la phase II[32], [95]. Un taux de réponse objective de 93.5% a été démontré chez les 46 cas recrutés dans la partie de l'étude qui concerne la phase II avec un taux de survie globale de 78% et une

survie sans progression de 62% des patients (évalués lors du suivi des trois ans de cette étude), par contre la SSP médiane n'a pas été évaluée.[32], [96] Dans les études qui ont suivi, 600 mg deux fois par jour ont été recommandé pour la phase II sur la base de l'activité, de la tolérabilité, et les données de la pharmacocinétiques.[32], [97]

L'efficacité de l'Alectinib à raison de 600 mg deux fois par jour a été évaluée dans deux importantes études de phase II chez des patients avec des CBNPC ALK-résistants au Crizotinib[32]. La première (NP28673) a recruté 138 patients et a montré un taux de réponse objective de 50 % avec une SSP médiane de 8.9 mois[98]. La deuxième (l'étude nord-américaine NP28761) a donné des résultats similaires, dans laquelle 87 patients atteints de CBNPC ALK-résistants au crizotinib ont été recrutés, et a montré un taux de réponse objective de 48% et une SSP médiane de 8.1 mois[32], [99]. Les résultats de ces deux études ont conduit à l'approbation accélérée par la FDA américaine de l'Alectinib pour les patients atteints de CBNPC ALK-résistants au Crizotinib en décembre 2015.[32]

Après les bénéfices mis en évidence par les études de la phase II, des résultats plus prometteurs pour l'Alectinib sont apparus en tant que traitement de première ligne[32]. L'étude randomisée de phase III de J-ALEX a inclus des patients japonais atteints de CBNPC ALK-positifs n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de l'ALK et qui ont aléatoirement reçu soit l'Alectinib (300 mg deux fois par jour) soit le Crizotinib (250 mg deux fois par jour) comme traitement de première ligne[32], [100]. Cette étude a inclus 207 cas et la SSP médiane était de 34,1 mois pour l'Alectinib contre 10,2 mois pour le Crizotinib[32], [101].

Une autre étude similaire de phase III ALEX (figure 23), réalisée à l'échelle mondiale, a comparé l'Alectinib au Crizotinib chez des patients atteints de CBNPC ALK-naïfs[32], [102]. Cette étude randomisée a recruté un total de 303 patients qui ont reçu, de manière aléatoire, soit 600 mg d'Alectinib deux fois par jour, soit 250 mg de Crizotinib deux fois par jour[32], [102].

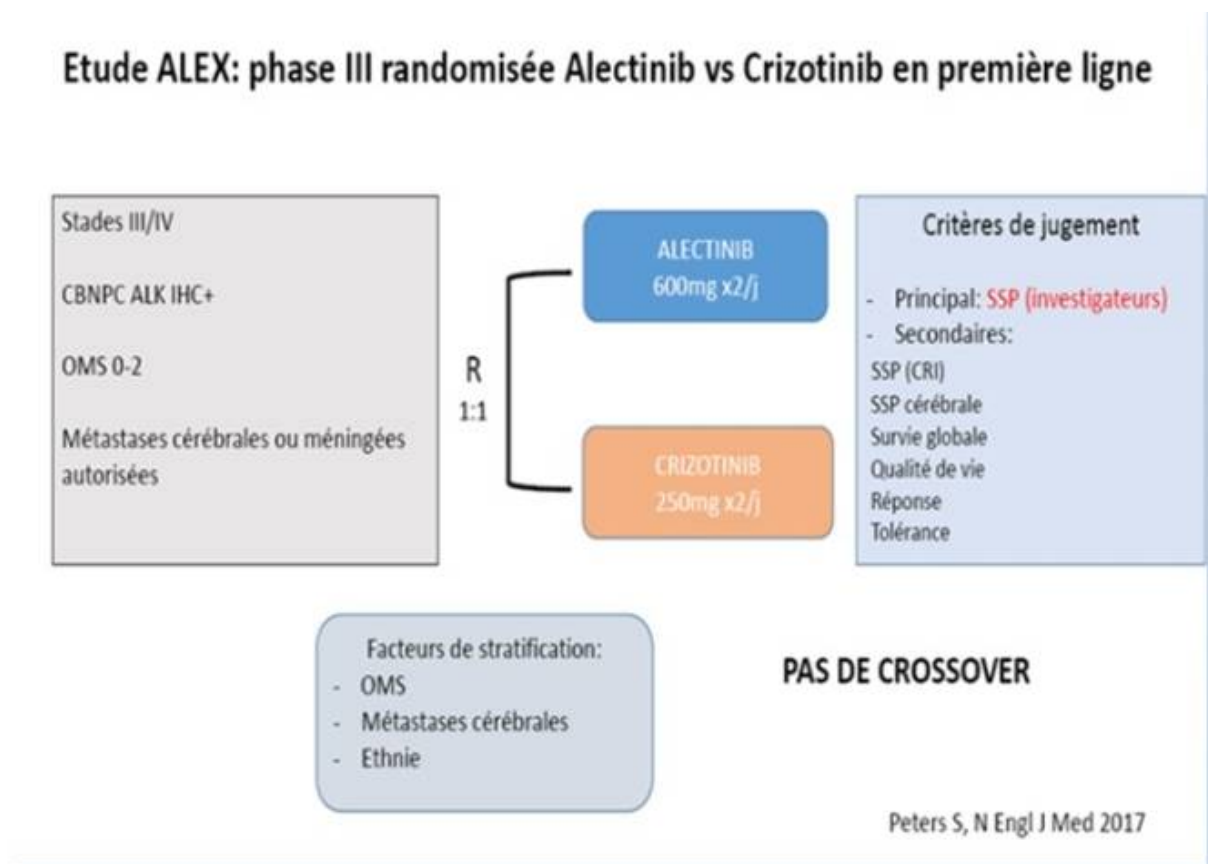


Figure 23: Etude Alex de la phase III [102]

Dans une mise à jour récente de 2020 de l'étude ALEX, La SSP médiane dans le groupe ayant reçu l'Alectinib (34,8 mois) était supérieure à celle du groupe ayant pris le Crizotinib (10,9 mois) et le taux de survie globale a 5 ans était de 62.5% [32], [103]. Malgré la différence de doses d'Alectinib dans les deux études d'ALEX, la supériorité de l'Alectinib sur le Crizotinib était évidente[32]. Par la suite, l'Alectinib a été approuvé par la FDA comme traitement de première ligne des CBNPC ALK-positifs en novembre 2017 à la dose 600 mg par voie orale deux fois par jour au milieu du repas.[32]

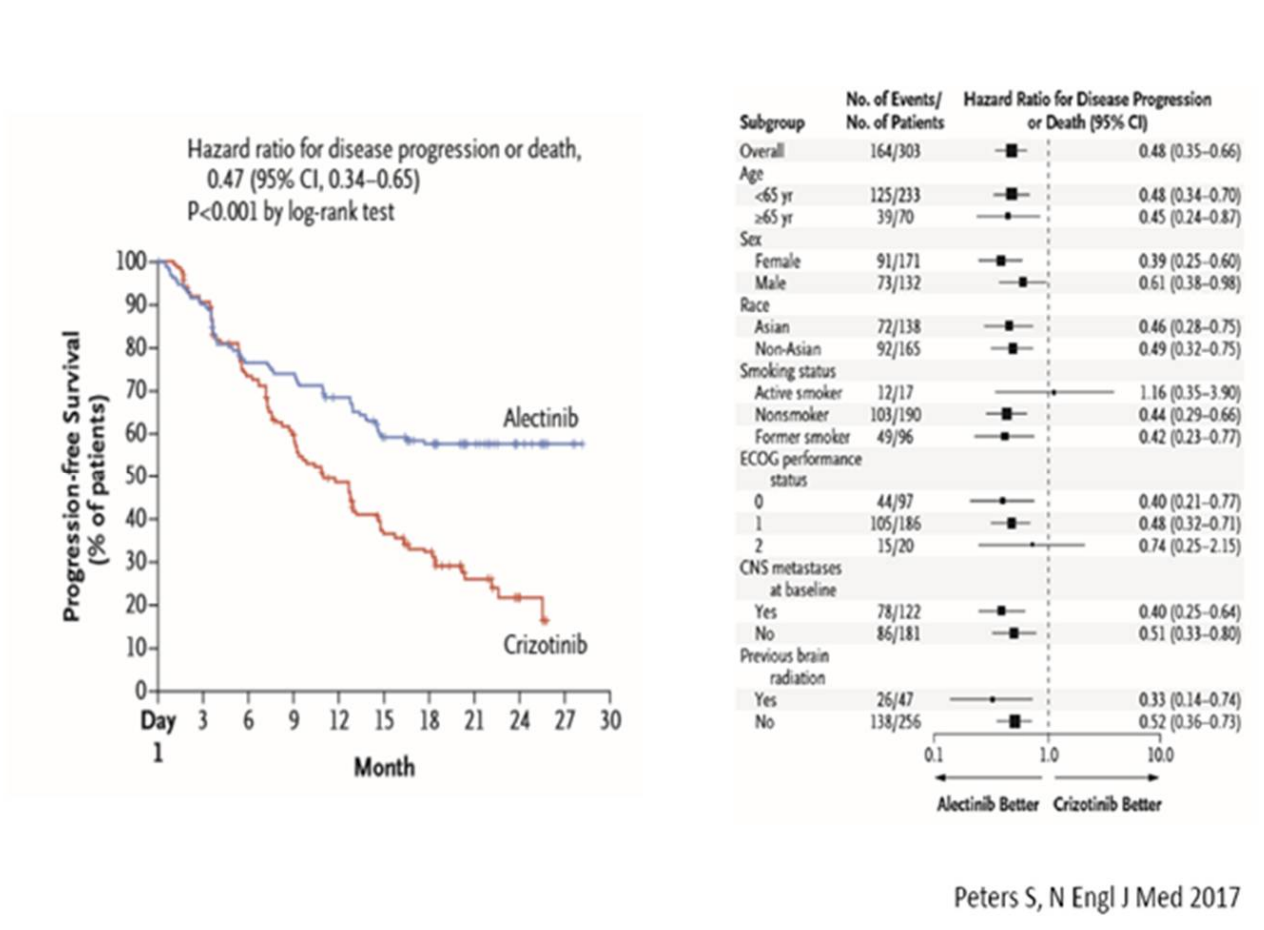


Figure 24: les résultats de l'étude de phase III ALEX.

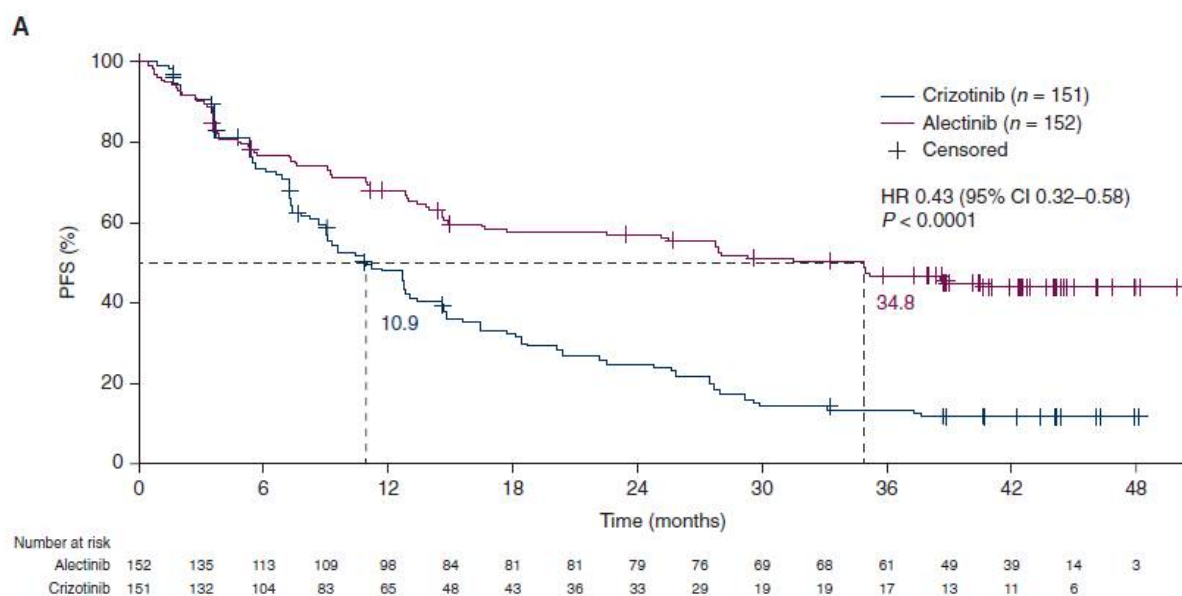


Figure 25: courbe de comparaison de la SSP médiane de l'Alectinib et Crizotinib dans la mise a jour de l'étude ALEX[103]

En matière d'activité contre les métastases cérébrales, l'Alectinib s'est révélé supérieur au Crizotinib et au Ceritinib[32]. En effet, l'Alectinib n'est pas un substrat de P-glycoprotéine (transporteur essentiel situé au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE)) contrairement aux deux autres molécules précédemment citées et donc il pourrait mieux traverser la BHE ; Une analyse combinée de deux études de phase II a montré un taux de réponse objective intracrânien de 64 % (avec 22% de réponse complète) observé chez 50 patients avec une atteinte du SNC. [32], [104]

Dans l'étude ALEX, la progression de la maladie au niveau du SNC était plus fréquente dans le groupe traité par Crizotinib que chez les patients avant le recrutement, ce qui a permis d'évaluer la réponse au traitement chez les patients présentant des métastases cérébrales au départ : la durée de réponse des

métastases cérébrales du groupe ayant reçu l'Alectinib était supérieure à 12 mois chez 59% des cas contre seulement 36% des patients du groupe ayant reçu le Crizotinib. Dans une récente mise à jour de cette étude, La SSP médiane était de 25,4 mois pour l'Alectinib contre 7,4 mois pour le Crizotinib.[32], [105]

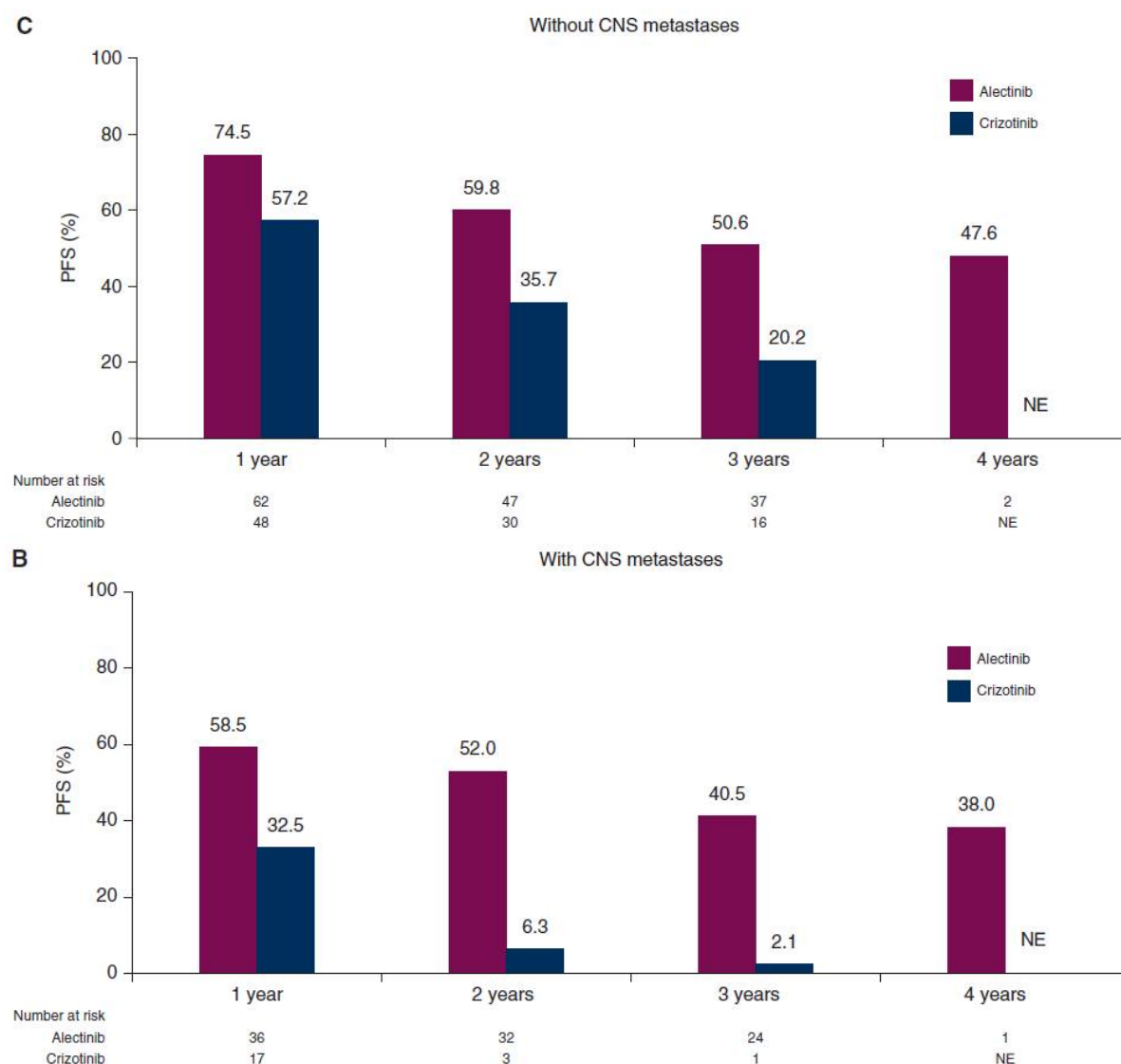


Figure 26: Comparaison de la SSP médiane de l'Alectinib du Crizotinib chez les patients avec et sans métastases cérébrales dans l'étude ALEX de phase III .[105]

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation de l'Alectinib sont la Constipation, la diarrhée, les myalgies, les nausées, les œdèmes, la toxicité hépatique, la bradycardie, les éruptions cutanées et la photosensibilité.[75], [97]

Résistances :[32], [106]

En plus de son activité contre la mutation L1196M, l'Alectinib est également actif contre d'autres mutations secondaires, telles que G1269A, F1174L et C1156Y. [32]Malheureusement, comme pour le Crizotinib et le Ceritinib, une résistance éventuelle à l'Alectinib est inévitable. Les mutations courantes observées après un traitement par Alectinib sont G1202R (comme pour le Ceritinib), I1171T/N/S (également observées après traitement par le Crizotinib dans 2 % des cas et par le Ceritinib dans 4 % des cas), d'autres sont moins fréquentes comme V1180L et L1196M.[32] En ce qui concerne les mécanismes de résistance indépendantes de l'ALK, on retrouve l'amplification du gène c-MET et les mutations du PIK3CA.[106]

c. Brigatinib :

Efficacité :

Le Brigatinib, un autre inhibiteur d'ALK de deuxième génération, se distingue des autres ITK par son large spectre d'activité inhibitrices sur les tumeurs présentant des résistances associées à des mutations[32]. En effet, Cette molécule ,dotée d'une grande sélectivité, est capable d'inhiber efficacement les réarrangements ALK et ROS1, et pourrait également jouer un rôle dans le traitement des CBNPC porteurs de mutation de l'EGFR réfractaires à

l'Osimertinib[32]. L'étude de Zhang et al, qui a comparé les effets des ITK de l'ALK en utilisant des lignées de cellules cancéreuses, a démontré que l'activité du Brigatinib (in vitro et in vivo) est significativement supérieure (12 fois) à celle du Crizotinib. [107]L'étude a également montré que le Brigatinib a un profil inhibiteur plus important contre toutes les mutations secondaires de l'ALK connues (y compris G1202R) grâce à ses propriétés inhibitrices qui sont supérieures par rapport au Crizotinib, au Ceritinib et à l'Alectinib. [107]

Après une étude antérieure des phases I et II,[108] L'étude randomisée de phase II (ALTA) avait recruté 222 patients atteints de CBNPC avec l'anomalie ALK résistante au Crizotinib dont 74 % avaient reçu une chimiothérapie antérieure.[32], [109] L'évaluation initiale du taux de réponse objective était de 54 % (similaire à celui du Ceritinib et de l'Alectinib) avec une SSP médiane de 12,9 mois (meilleure que celle du Ceritinib et de l'Alectinib).[32], [109] Bien que la controverse règne sur les résultats des différentes études, le Brigatinib semble présenter un avantage en termes de survie sans progression par rapport au Ceritinib et à l'Alectinib.[32], [109] Ceci peut être due aux propriétés inhibitrices importantes du Brigatinib contre des résistances secondaires de ALK, mais son efficacité après progression sous traitement par Alectinib ou Ceritinib reste à déterminer.[32] Dans une étude rétrospective multicentrique, le Brigatinib a démontré une activité clinique limitée dans le CBNPC ALK-positif réfractaire à l'Alectinib.[110] L'étude de phase II (J-ALTA) ,qui a évalué l'efficacité du Brigatinib chez des patients japonais (n=72) atteints d'un CBNPC ALK-positif précédemment traité par l'Alectinib ou d'autres ITK, a rapporté un taux de réponse objective de 34% avec une SSP médiane de 7.3 mois. [111]Néanmoins, une autre étude multicentrique (internationale) de phase II

ALTA-2 (NCT03535740) conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du Brigatinib chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif ayant progressés sous Alectinib ou Ceritinib et dont les résultats seront bientôt publiés (en 2021).[112]

En outre, le Brigatinib présente une activité notable sur le SNC bien qu'il soit un substrat de la P-glycoprotéine. Dans l'étude de phase II (ALTA) sus-mentionnée, 69 % des patients ayant déjà été traités par le Crizotinib présentaient des métastases cérébrales au départ. Cette étude a démontré un taux de réponse objective de 67 % et une durée moyenne de réponse du SNC de 16,6 mois. Chez ces mêmes patients, la SSP médiane intracrânienne évaluée par un comité d'examen indépendant était de 18,4 mois. Grace aux résultats des différentes études, le Brigatinib a reçu une approbation accélérée de la FDA en avril 2017 pour les CBNPC avec réarrangement ALK chez les patients qui ont progressé ou qui sont intolérants au Crizotinib.[32]

ALTA-1L (figure 27), l'étude de phase III, a comparé le Brigatinib (90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j) au Crizotinib (250mg x 2/j) chez 270 cas de CBNPC avec réarrangement de l'ALK et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'ALK, afin d'évaluer l'efficacité du Brigatinib en première ligne[32], [113]. Au moment de l'analyse des données, La SSP médiane n'a pas été atteint dans le groupe ayant reçu le Brigatinib (n= 135) et celle du bras de Crizotinib (n=135) était de 9,8 mois, LA SSP à 12 mois était à 67 % pour le Brigatinib contre 43 % pour le Crizotinib.[32], [113] En se basant de ces résultats, la FDA a récemment approuvé le Brigatinib pour le traitement de première ligne des patients avec un NSCLC métastatique ALK-positif en mai 2020.[32]

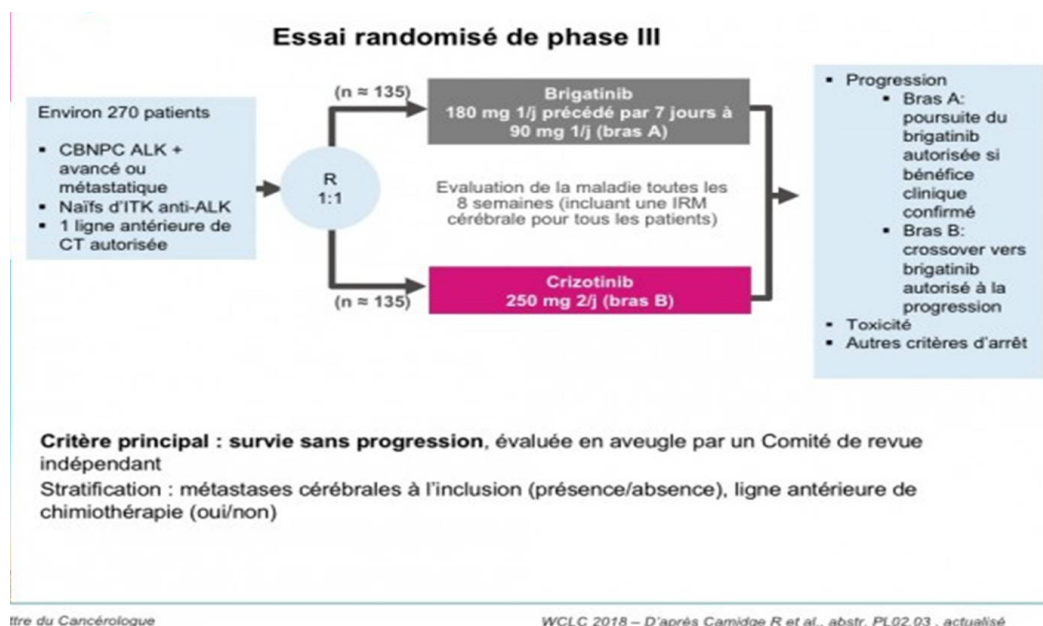


Figure 27: Etude de phase III ALTA1-L[113]

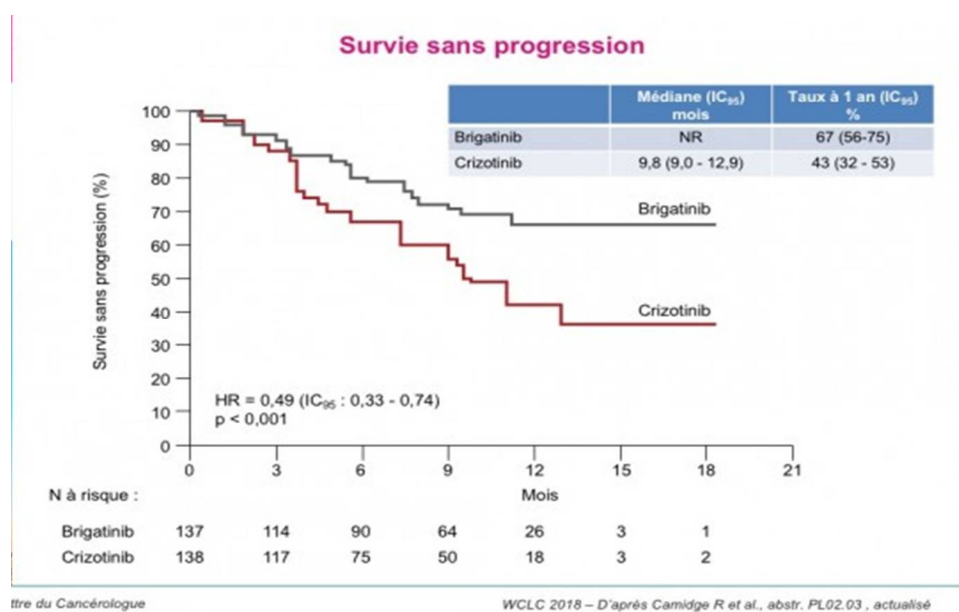


Figure 28: comparaison entre le taux de survie sans progression à 12 mois et de la SSP médiane du Brigatinib et Crizotinib dans l'étude ALTA1-L[113]

Effets secondaires :

Dans différentes études (comme l'étude ALTA), Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu le Brigatinib a la posologie recommandé étaient : l'hyperglycémie, l'augmentation des taux des ASAT/ALAT, l'anémie, les nausées, une élévation de la lipasémie et/ou de l'amylasémie, Lymphocytose, les diarrhées, l'asthénie, la toux, augmentation des CPK sanguines, augmentation des PAL, hypophosphorémie, l'augmentation du TCA, le Rash cutanée, les vomissements, la dyspnée et l'HTA.[108], [109]

Résistances :

Comme pour les autres molécules précédemment évoquées, le Brigatinib n'échappe pas aux résistances secondaires a des mutations. E1210K+ S1206C, E1210K+D1203N et G1202Ra sont les plus fréquentes.[32], [106]

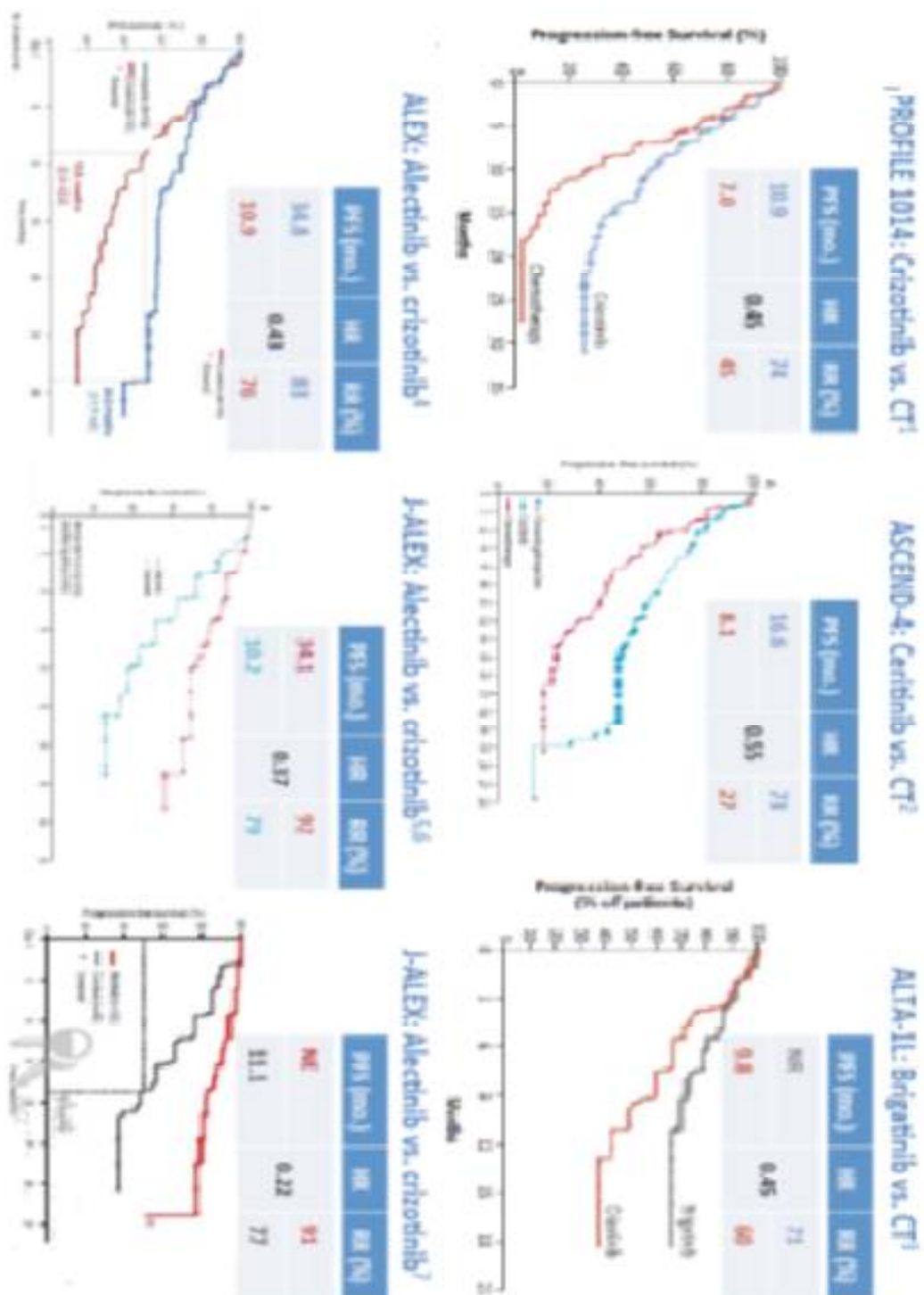


Figure 29: courbes de comparaison des résultats des principales études (essais cliniques) ayant porté sur l'efficacité du Crizotinib, Ceritinib, Alectinib et Brigatinib.[32]

d. Ensartinib :

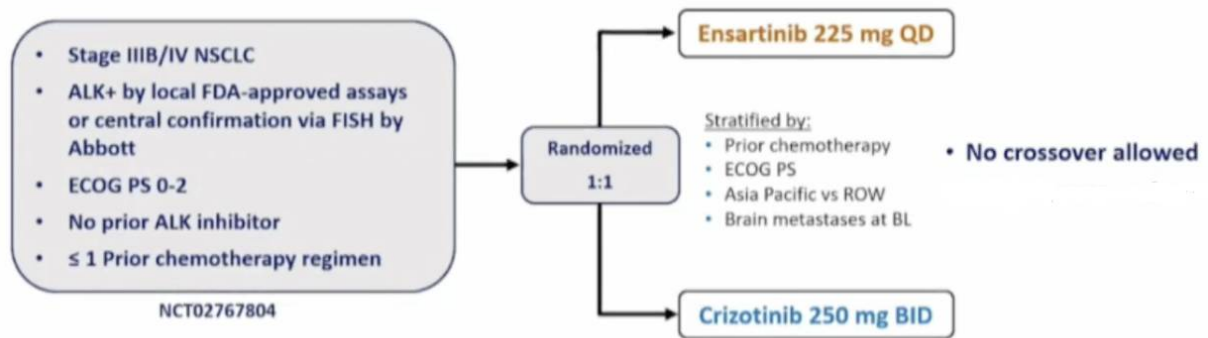
Efficacité :

L'Ensartinib (X-396) est un nouvel inhibiteur de l'ALK puissant et de faible poids moléculaire. Il possède également une activité contre MET, ABL, Axl, EPHA2, LTK, ROS1 et SLK.

Dans une étude des phase I et II, cette molécule a démontré une bonne activité (également sur les métastases cérébrales) ainsi qu'une bonne tolérance chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement ALK et ceux déjà traités, elle a aussi présenté un bon profil de tolérance : les patients atteints de CBNPC ALK-positifs avancés ou métastatiques dont certains avaient déjà reçu un ou plusieurs inhibiteurs de l'ALK et d'autres présentaient des métastases cérébrales, ont reçu 225 mg une fois par jour (dans le cadre de l'expansion de dose).[114] Le taux de réponse était de 60% et la SSP médiane de 9,2 mois.[114] Le taux de réponse objective chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de l'ALK était de 80% et la SSP médiane était de 26,2 mois.[114] Chez les patients ayant déjà reçu du Crizotinib uniquement, le taux de réponse était de 69 % et la SSP médiane était de 9,0 mois. Chez les patients présentant des métastases cérébrales, le taux de réponse intracrânien était de 64%. [114]

L'activité de l'Ensartinib en tant que traitement de première ligne a été évalué dans une étude internationale randomisée de phase III Exalt 3 (figure 30) qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'Ensartinib (225mg/jr) au Crizotinib (250mg deux fois par jour) chez 290 patients atteints de CBNPC ALK-positifs naïfs aux ITK (traités par chimiothérapie auparavant).[115]

eXalt3: Global Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter Study



Primary endpoint: blinded independent review committee (BIRC)–assessed median PFS (mPFS) per RECIST v1.1 in ITT population
Key secondary endpoints: OS, ORR/DOR (overall and brain), and TTF in the brain

L, baseline; DOR, duration of response; ITT, intent to treat; ROW, rest of world; TTF, time to treatment failure.

Figure 30: Etude randomisée de phase III Exalt 3.

Les résultats de l'analyse intérimaire de cette étude sont prometteurs avec une SSP médiane de 25.8 mois dans le groupe de l'Ensartinib (n=126) contre 12.7 mois dans le groupe Crizotinib (n=121) et un taux de réponse objective de 75% pour l'Ensartinib contre 67% pour le Crizotinib (évalué par un comité indépendant).[115]

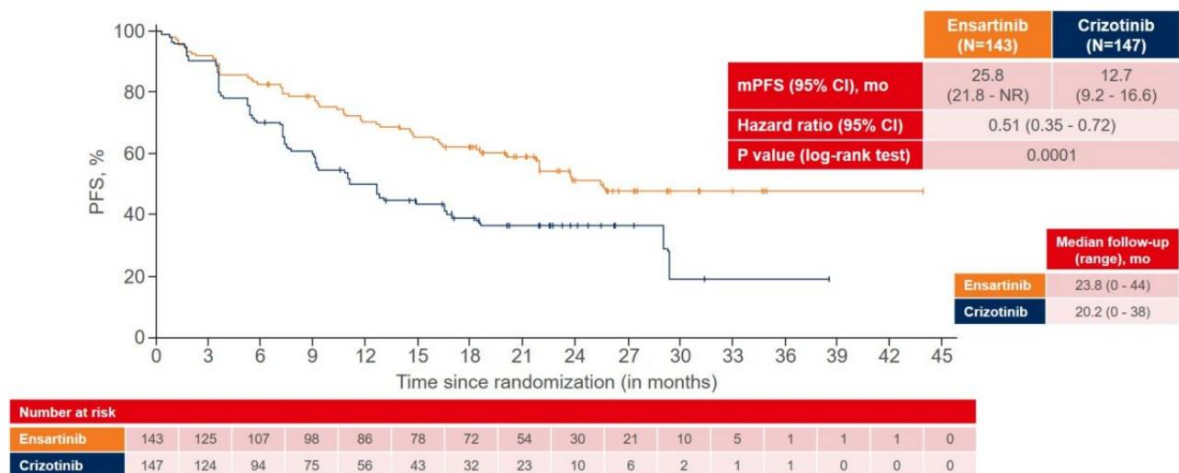


Figure 31: Courbe comparant entre la SSP médiane du groupe Ensartinib et du group Crizotinib dans l'étude de phase 3 (Exalt 3).

Effets indésirables :

Dans l'étude des phases I et II précédemment évoquées, les effets secondaires liés les plus fréquents lié à l'Ensartinib étaient les éruptions cutanées (56 %), les nausées (36 %), le prurit (28 %), les vomissements (26 %) et la fatigue (22 %), et 23 % des patients ont présenté une toxicité de grade 3-4 liée au traitement.[114]

1.2.4.3. ITK de troisième génération : Lorlatinib :

Efficacité :

Le Lorlatinib, inhibiteur de l'ALK de troisième génération, a été conçu spécifiquement pour cibler les mutations qui entraînent une résistance aux autres inhibiteurs de l'ALK et pour traverser la BHE. Cet inhibiteur macrocyclique de l'ALK et de ROS1 franchit efficacement la BHE tout conservant ses performances contre la majorité des mutations de résistance de l'ALK connues pour se développer au cours du traitement par les molécules de première et deuxième génération, notamment la G1202R.[32]

Dans la partie qui correspond à la phase I d'une étude des phases I et II[116], [117], le Lorlatinib a démontré une grande efficacité[116], [117]. 46 % des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif ayant obtenu des réponses objectives et durables (durée moyenne de réponse de 12,4 mois), dont beaucoup avaient déjà reçu plusieurs lignes de traitement et présentaient une atteinte du SNC. Les réponses ont été évaluées pour les patients qui avaient déjà reçu un ITK de deuxième génération, ainsi que pour ceux qui avaient déjà été exposés au Crizotinib uniquement[32], [116], [117]. En outre, l'analyse des échantillons appariés de LCR et de plasma a montré une forte pénétrance du médicament

dans le LCR. Ceci a été démontré par des analyses pharmacocinétiques du sang et du LCR, qui ont montré que le rapport moyen entre la concentration de Lorlatinib dans le LCR et dans le plasma était de 0,75 (75 %), ce qui est supérieur au rapport de 0,03 rapporté pour le Crizotinib[32], [117].

Sur la base des données de phase I et des données préliminaires de phase II, une autorisation accélérée de la FDA a été accordée au Lorlatinib en novembre 2018 pour le traitement des patients atteints de CBNPC ALK-positifs après progression sous Crizotinib et au moins un autre inhibiteur de l'ALK. [32]

Dans une étude internationale de phase II de Solomon et al, le Lorlatinib a démontré une activité intracrânienne élevée chez des patients atteints de CBNPC ALK-positif à un stade avancé ou métastatique qui avaient reçu du Crizotinib ou d'autres inhibiteurs de l'ALK, ou qui n'avaient jamais été traités.[32], [116] L'étude a recruté 276 patients atteints de CBNPC ALK ou ROS1-positifs avec ou sans métastases cérébrales, et les a répartis en six cohortes expérimentales (EXP1-6) en fonction du traitement antérieur et de la positivité ALK/ROS1.[32], [116] Les principaux critères d'évaluation étaient la réponse globale et intracrânienne. Chez les patients jamais traités (EXP1), une réponse objective a été obtenue chez 27 des 30 patients ; trois patients de cette cohorte présentaient des métastases cérébrales au début et une réponse tumorale intracrânienne a été observée chez deux d'entre eux (66,7%).[32], [116] Le taux de réponse objective était de 69 % chez les patients traités par Crizotinib, de 33 % chez ceux traités par un autre inhibiteur de l'ALK que le Crizotinib et de 39 % chez ceux traités par deux ou trois inhibiteurs de l'ALK. [32], [116]

Il existe donc une place évidente pour le Lorlatinib dans le traitement des CBNPC ALK-réarrangés précédemment traitées et réfractaires[32]. Le rôle du Lorlatinib en tant qu'inhibiteur puissant d'ALK est prometteur. Cependant, Le rôle du lorlatinib en tant que traitement de première ligne n'a pas trouvé de réponse dans les premières études présentées.[32]

L'étude internationale de phase III (CROWN) comparant le Lorlatinib au Crizotinib en tant que traitement de première ligne est toujours en cours (NCT03052608)[32]. Néanmoins, une analyse intérimaire de cette étude a été récemment publiée : 296 patients, atteints de CBNPC ALK-positif avancés ou métastatiques et n'ayant jamais reçu un traitement systémique de métastases, ont été recrutés[118]. Le critère d'évaluation principal était le taux survie sans progression et les critères secondaires comprenaient les taux de réponse objective et intracrânienne. Le taux de SSP a 12 mois était significativement supérieur dans le groupe Lorlatinib (78%) par rapport à celui du groupe Crizotinib (39%)[118]. Le taux de réponse objective était également plus élevé dans le groupe Lorlatinib (76%) par rapport au groupe Crizotinib (58%). Parmi les patients présentant des métastases cérébrales, le taux de réponse intracrânienne avec Lorlatinib était de 82 % contre seulement 23 % avec Crizotinib[118]. Il est important de noter que 71 % des patients ayant reçu le Lorlatinib ont présenté une réponse complète intracrânienne[118]. Cependant cette analyse a noté une fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 plus élevée avec le Lorlatinib qu'avec le Crizotinib.[118]

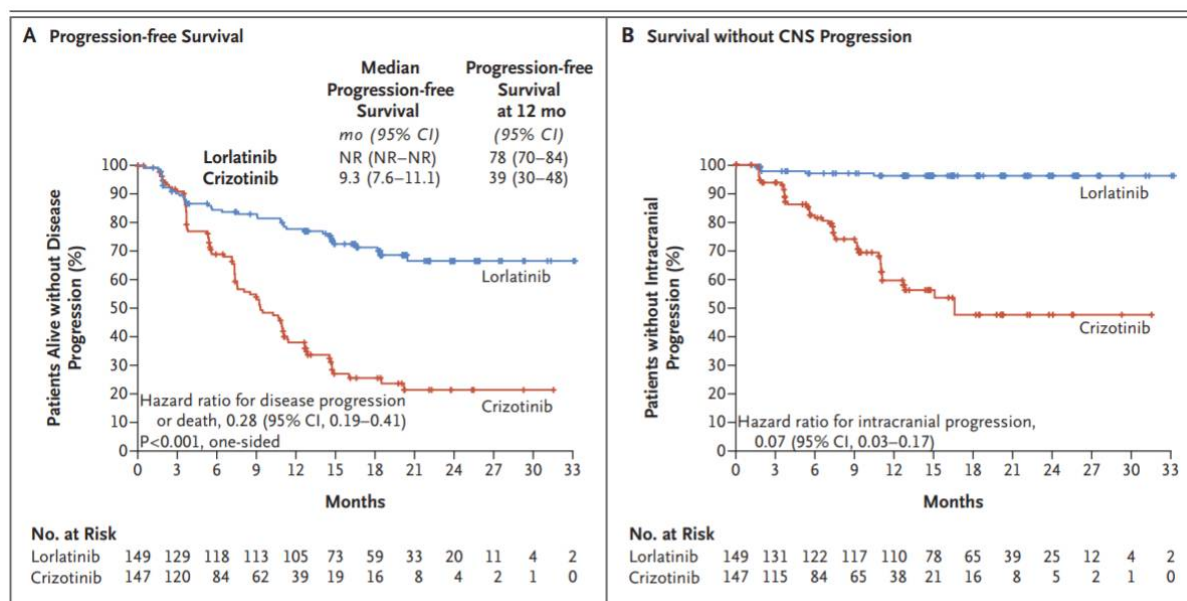


Figure 32: Le taux de survie objective et intracrânien du Lorlatinib vs Crizotinib dans l'étude CROWN.[118]

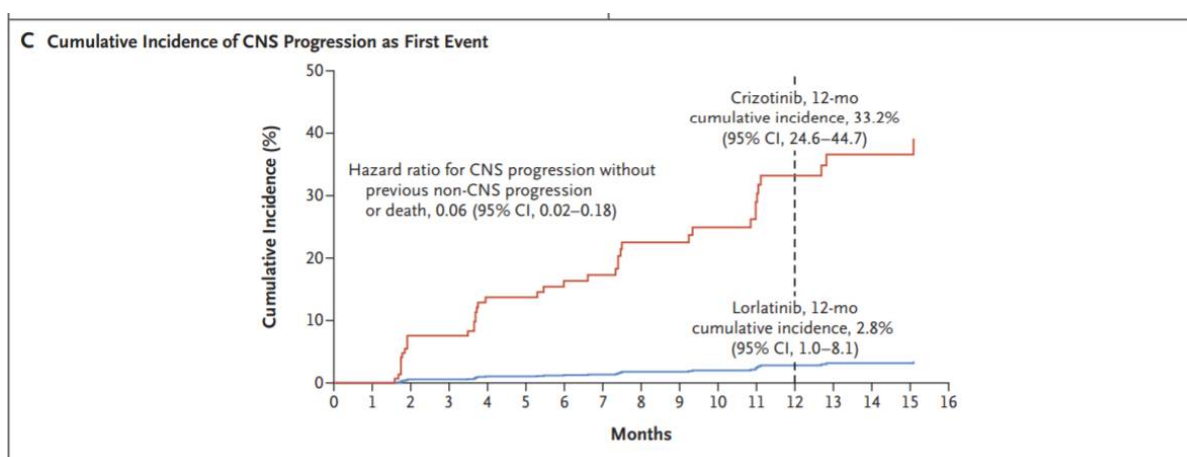


Figure 33: L'incidence cumulative de la progression du CBNPC au SNC sous Lorlatinib vs Crizotinib.[118]

Effets indésirables : [119]

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu le Lorlatinib sont : Anémie, thrombopénie, neutropénie, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, neuropathie périphérique, céphalées, troubles de l'humeur, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, allongement de l'intervalle PR, bloc auriculo-ventriculaire, nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, éruptions cutanées, dermites acnéiformes, photosensibilité, trouble de la vision, pneumopathie interstitielle, arthralgies, myalgies, œdèmes, prise de poids, Fatigue, élévation de l'amylase et de la lipase.

Resistance :

Des résistances secondaires ont des mutations pu aussi apparaître après traitement des CBNPC ALK-positif par Lorlatinib, les principales anomalies sont : L1198F + C1156Yc, L1196M/D1203N, F1174L/G1202R, C1156Y/G1269A. La survenue de mutations inhibant la fonction de la NF2 représente un mécanisme d'acquisition de résistances indépendant de la voie de l'ALK.[32], [120]

Tableau 7: Résultats des principaux essais cliniques sur les inhibiteurs d'ALK pour le traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules à mutation ALK.[32]

Etudes	PROFILE 1014[86]	ASCEND-4[92]	J-ALEX[99]	ALEX[101]	ALTA-1L[112]
ALK Inhibiteur	Crizotinib (n=172)	Ceritinib (n=189)	Alectinib (n=103)	Alectinib (n=152)	Brigatinib (n=137)
Comparateur	Chimiothérapie à base de sels de platine (n=171)	Chimiothérapie à base de sels de platine (n=187)	Crizotinib (n=104)	Crizotinib (n=151)	Crizotinib (n=138)
Principal critère d'évaluation	DDS médiane (mois)	DDS médiane (mois)	DDS médiane (mois)	DDS médiane (mois)	DDS médiane (mois)
Taux de réponse (%)	74 contre 45	72.5 contre 26.7	Non rapporté	82.9 contre 75.5	71 contre 60
DDS médiane (mois)	10.9 contre 7 (HR 0.45, 95% CI 0.35–0.60; $p<0.001$)	16.6 contre 8.1 (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73; $p<0.00001$)	34.1 contre 10.2 (HR 0.37, 95% CI 0.26–0.52; $p<0.0001$)	34.8 contre 10.9 (HR 0.43, 95% CI 0.32–0.58; $p<0.01$)	Non atteinte contre 9.8 (HR 0.49, 95% CI 0.33–0.74; $p=0.0007$)
Taux moyen de Survie (mois)	Non atteint contre 47.5 (HR 0.76, 95% CI 0.548–1.05; $p=0.0978$)	Non atteint contre 26.2 (HR 0.73, 95% CI 0.5–1.08; $p=0.056$)	—	Non atteint (HR 0.76, 95% CI 0.50–1.15)	—

Tableau 8: Principaux essais cliniques sur les inhibiteurs d'ALK pour le traitement de deuxième et de troisième ligne du CBNPC avec réarrangement ALK.[32]

Etudes	PROFILE 1007[87]	ASCEND-5[91]	ASCEND-8 [93, p. 8]	NP28673[97]	ALTA[108]	Solomon et al[117]
ALK Inhibiteurs	Crizotinib (n=173)	Ceritinib (n=115)	Ceritinib 450 mg with low-fat meal (n=108)	Alectinib (n=138)	Brigatinib 90 mg; arm A (n=112)	Lorlatinib 100 mg (n=276)
Comparateur	Chemothérapie – pemetrexed ou docetaxel (n=174)	Chemothérapie – pemetrexed ou docetaxel (n=116)	Ceritinib 750 mg, (n=111)	Etude A un seul bras	Brigatinib 180 mg; arm B (n=110)	étude a un seul bras
Principal critère d'évaluation	DDS médiane	DDS médiane	Taux de réponse objective	Taux de réponse objective	Taux de réponse objective	Taux de réponse objective
Taux de réponse (%)	65 contre 20	39.1 contre 6.9	78.1% contre 75.7%	50	45 contre 54	EXP (2–3A) 69.5; EXP3B 32.1; EXP (4–5) 38.7
DDS médiane (mois)	7.7 contre 3 (HR 0.49, 95% CI 0.37–0.64; $p<0.001$)	5.4 contre 1.6 (HR 0.49, 95% CI 0.36–0.67; $p<0.0001$)	NE (95% CI 11.8–NE) vs 12.2 (8.2–NE); HR and p -value — NR	8.9 (95% CI 5.6–11.3)	9.2 contre 12.9 (HR 0.55, 95% CI 0.35–0.86, arm B vs A)	SSP médiane regroupée (EXP2–5): 7.3 (95% CI 5.6–11.0)
Taux moyen de survie (mois)	21.9 vs 21.7 (HR 0.85, 95% CI 0.66–1.10; $p=0.11$)	18.1 vs 20.1 (HR 1.00, 95% CI 0.67–1.49; $p=0.50$)	Non atteint	Analyse groupée avec une autre étude (NP28761) mOS 29.1 (95% CI 21.3–39.0)	27.6 contre NR (HR 0.67, 95% CI 0.42–1.06; p -value NR)	Non atteint

Tableau 9: Principaux mécanismes de résistance aux inhibiteurs de l'ALK de différentes générations.[32]

ITK de l'ALK	Mécanismes de résistances dépendants de l'ALK	Mécanismes de résistances indépendants de l'ALK
	(Amplification/acquisition de mutations)	(Contournement des voies de signalisation)
Crizotinib	Amplification du gene de fusion ALK; L1196M, G1269A/S, I1151Tins, L1152P/R, C1156Y/T, I1171T/N/S, F1174C/L/V, V1180L, G1202R, S1206C/Y, E1210K mutation acquisition	EGFR, surexpression de NRG1, activation de IGF-1R
Ceritinib	G1202R, F1174C/L/V, G1202del, I1151Tins, L1152P/R, C1156Y/T	Amplification du gène cMET. Amplification ; mutation d'activation du MEK (MAP2K1 ^{K57N}), mutations du PIK3CA
Alectinib	G1202R, I1171T/N/S, V1180L, L1196M	Amplification du gène cMET, PIK3CA mutations
Brigatinib	E1210K + S1206C, E1210K + D1203N, G1202Ra	Non décrit
Lorlatinib	L1198F + C1156Yc, L1196M/D1203N, F1174L/G1202R, C1156Y/G1269A	Mutations faisant perdre la fonction de NF2

1.3. Immunothérapie :

Bien que le traitement par les inhibiteurs de points de contrôle (checkpoints) immunitaire (ICP) soit une option thérapeutique dans le CBNPC, leur efficacité n'est pas concluante dans le CBNPC ALK-positif en raison des données limitées. En effet, L'immunothérapie au moyen d'inhibiteurs PD 1 (programmed cell death) / PD-L1 (programmed death ligand 1) a démontré une activité antitumorale dans le CBNPC avancé ou métastatique.[76] Cependant, la majorité des études évaluant les ICP chez les patients atteints de CBNPC ont soit totalement exclu, soit inclus seulement un petit nombre de patients ALK-positifs. [76]

IMpower150 est le seul essai clinique contrôlé randomisé qui a inclus spécifiquement une analyse de sous-groupe de patients atteints de CBNPC ALK-positifs ; ce sous-groupe (qui ne représentait que 3.3 % de la population totale) a été combiné avec un autre sous-groupe de patients dont les tumeurs portaient une mutation de l'EGFR. Dans cette étude, l'ajout de l'Atezolizumab, un inhibiteur de PD-L1, à l'association Carboplatine, Paclitaxel et Bevacizumab a entraîné une prolongation de SSP médiane (9.7 mois) et de la survie globale (non estimable) par rapport à la chimiothérapie et au Bevacizumab (SSP médiane de 6,1 mois et survie globale de 17,5 mois). Cependant, ces données sont difficiles à interpréter et à appliquer spécifiquement aux patients atteints de CBNPC ALK-positifs, car ce sous-groupe de patients était restreint (n = 13) et a été rapporté conjointement avec les patients présentant des mutations de l'EGFR.[76], [121], [122]

Une récente étude a évalué l'efficacité des ICP chez 83 patients atteints de CBNPC ALK-positif dont 50.6 % (n = 42) ont reçu un ICP sans un inhibiteur de l'ALK préalable.[76] La SSP médiane était de 2,34 mois ; chez les patients naïfs aux inhibiteurs de l'ALK ayant reçu un ICP, elle était de 3,9 mois, et chez les patients ayant reçu un traitement par ICI après un ITK de l'ALK, elle était de 1,5 mois. Les résultats de cette étude ont montré que l'efficacité des ICP chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif, qu'ils soient administrés avant ou après les TKI, était limitée.[76]

2. Radiothérapie :

La radiothérapie est une technique qui désigne le recours aux rayonnements ionisants afin de détruire localement les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Elle peut être soit externe (irradiation à travers la peau et les tissus), soit interne (ou curiethérapie qui se fait grâce à un contact direct avec la tumeur), soit métabolique (produit radioactif injecté).[123]

La mise en œuvre de techniques non ou peu invasives telles que la radiothérapie stéréotaxique a permis de reconsidérer le rôle du traitement local ablatif (TLA) dans le CBNPC avancé, en particulier dans le contexte d'oligoprogression qui est à un nouveau concept de plus en plus rencontré en pratique clinique [124]. Il s'agit d'un état qui survient après un traitement initialement réussi d'une maladie polymétastatique, lorsque la maladie ne progresse que dans une minorité des sites affectés (inférieur ou égal à 5 sites métastatiques)[124], [125]. En effet, un patient atteint d'un CBNPC ALK-positif en oligoprogression peut avoir un nombre quelconque de métastases tant que seule une ou quelques-unes ($<$ ou $=$ 5) d'entre elles progressent, les autres régressent ou restent stables sous traitement antitumoral systémique.[124], [125] Le type de traitement local reçu diffère en fonction des patients et de la localisation des métastases : radiochirurgie stéréotaxique (pour les métastases cérébrales), la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique ablatrice (SABR), la thérapie d'ablation thermique guidée par l'imagerie si la radiothérapie n'est pas sûre[126].

La radiothérapie stéréotaxique est caractérisée par l'administration de doses de radiations élevées avec une haute précision balistique. Cette technique permet d'obtenir un contrôle local dans la majorité des cas (environ 90 %) et avec une

toxicité modérée. Rajoutons à cela la possibilité d'activer la réponse immunitaire antitumorale par libération d'antigènes au-delà de la tumeur et par modification du phénotype des cellules cancéreuses grâce à l'exposition aux rayonnements ionisants.[124]

Les données de la littérature en rapport avec l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique en cas d'oligoprogression sont relativement limitée. Une importante étude rétrospective (de Weickhardt et al) a analysé le profit d'un traitement local ablatif (TLA) des lésions évolutives associé à la poursuite du traitement par un ITK (crizotinib ou erlotinib) chez des patients atteints de CBNPC avec réarrangement ALK ou mutation de l'EGFR et qui ne présentent aucune progression cérébrale [127]: une radiothérapie stéréotaxique a été proposée comme TLA à la quasi-totalité des patients (24 patients sur 25) et qui a surtout ciblé le tissus osseux et le poumon. Un grand nombre de patients (19 patients sur 25) de cette étude a connu une nouvelle progression au décours de la radiothérapie stéréotaxique. Cependant, ce TLA a permis de préserver le traitement par l'ITK pendant une durée moyenne de 6,2 mois.[124], [127]

Une autre étude, réalisé par la même équipe de la série évoquée ci-dessus, a évalué l'intérêt d'une radiothérapie stéréotaxique des sites progressifs dans le CBNPC ALK-positif traités par ITK (Crizotinib) : 14 patients (sur un total de 33 patients ayant progresser sous Crizotinib) ont reçu une radiothérapie stéréotaxique [128]. La durée moyenne de traitement par l'inhibiteur d'ALK était respectivement de 28 et 10,1 mois (selon que la progression était contrôlable ou non par le TLA). Le taux de contrôle local à six mois était de 100% et a un an 86% après radiothérapie stéréotaxique et sans aucune toxicité de grade 2 ou plus notable.[124], [128]

L'intérêt de la radiothérapie cérébrale (par radiothérapie stéréotaxique ou par irradiation cérébrale globale) chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif avec oligoprogression uniquement intracérébrale a également fait l'objet de certaines séries rétrospectives [124] : une étude de taille limitée chez 21 cas de CBNPC ALK-réarrangé avec progression uniquement cérébrale a rapporté un taux de SSP médiane de 5.5 mois [124], [129]. Dans l'étude de Weickhardt et al (précédemment évoquée), la SSP était de 7,1 mois chez 10 patients atteints de CBNPC (ALK-positif ou EGFR- positif) en progression cérébrale sous ITK, 2 patients n'ont pas progressé, 3 ont eu une progression cérébrale et 5 ont eu une progression extra-cérébrale.[124], [127]

En outre, la radiothérapie cérébrale initiale semble apporter des avantages cliniques considérables chez les patients atteints de CBNPC ALK-positifs qui présentent des lésions cérébrales oligométastiques de base (qui conviennent à la radiochirurgie stéréotaxique) [130]. En contrepartie, l'irradiation extracrânienne peut être différée chez les patients asymptomatiques présentant des lésions métastatiques multiples.[130]

3. Soins de support :

L'ère moderne des thérapies du CBNPC a mis la lumière sur l'importance des soins centrés sur le patient grâce à l'intégration standard des soins de supports afin d'améliorer la qualité de vie et le bien-être des patients tout au long du processus de soins du cancer, du diagnostic à la survie ou aux soins de fin de vie.[131]

Les soins de supports ont connu une croissance et une acceptation remarquables dans les soins oncologiques. En effet, Les soins palliatifs et la médecine intégrative sont deux prestations qui bénéficient d'une base factuelle

de plus en plus probante et qui sont intégrés de façon routinière dans les soins oncologiques habituels.[131] Tous deux se concentrent sur l'expérience du patient face au cancer pendant et après les traitements ; dans le but d'accroître la valeur pour tous les acteurs de l'écosystème des soins oncologiques.[131]

Ces soins comportent différentes composantes :

3.1. L'appréciation de l'état nutritionnel :[132]

Il s'agit d'un paramètre important qui conditionne la prise en charge thérapeutique. La dénutrition est généralement plurifactorielle et son impact clinique devient significative quand elle atteint 5-10 % du poids corporel; ses conséquences répercutent à la fois sur le patient (affaiblissement de la fonction des organes, du statut immunitaire, de la force musculaire), sa qualité de vie, sa tolérance aux traitements proposées et sa survie, ce qui impose une appréciation précoce et une prévention de la perte de poids au cours de la prise en charge thérapeutique du CBNPC ALK-positif avancé ou métastatiques par des conseils diététiques, des suppléments oraux, et dans certains cas (syndrome inflammatoire majeur par exemple), par une alimentation entérale ou parentérale.[132]

3.2. Le sevrage tabagique :[17]

les patients atteints de CBNPC ALK-positif sont majoritairement des non-fumeurs[32]. Le sevrage tabagique peut avoir un impact important sur la qualité de vie du patient en allégeant la gêne respiratoire et la dyspnée, en améliorant l'appétit et l'asthénie. Il peut aussi diminuer le risque de complications infectieuses et donc la réduction du nombre et de la durée des hospitalisations [17]. En effet, Le tabac est responsable d'une addiction ainsi qu'une

accoutumance physique, psychique et comportementale.[17] La substitution nicotinique et la varénicline peuvent être proposées en cas de d'addiction physique [17]. L'approche psychologique et les thérapies cognitivo-comportementales semblent donner de bons résultats dans la dépendance psychologique et dans la prévention des rechutes.[17]

3.3. La prise en charge de la douleur :[132]

La survenue de douleurs au cours de l'évolution du CBNPC est inévitable. La prise en charge doit tout d'abord apprécier cette douleur, ses caractéristiques sémiologiques, distinguer la douleur nociceptive de la douleur neurogène et évaluer son intensité afin de proposer la thérapie adéquate : Le traitement médicamenteux repose généralement sur les antalgiques de palier 1, 2 et 3, les antidépresseurs et les régulateurs de l'humeur [132]. Le volet non médicamenteux comporte la cryothérapie, la rééducation, les manipulations vertébrales, l'acupuncture, la thermothérapie, la mésothérapie et la prise en charge psychologiques. Chez les patients se plaignant de douleurs réfractaires, des techniques comme la neurostimulation et la neurochirurgie fonctionnelle peuvent avoir un grand intérêt [132]. En ce qui concerne les métastases osseuses qui sont souvent une source de douleurs pour les patients atteints de CBNPC, des méthodes métaboliques et interventionnelles, tels que la vertébroplastie et la cimentoplastie (injection du ciment acrylique), peuvent être proposés en plus des antalgiques, des co-analgésique, de la radiothérapie palliative, des biphosphonates ou du Dénosumab (anticorps monoclonal ciblant la cytokine RANKL).[132]

3.4. La prise en charge de la dyspnée :[132]

Du fait de la fatigabilité et de la limitation de l'activité causées par la dyspnée, son retentissement est considérablement notable sur le bien-être et la qualité de vie des patients. Sa prise en charge dépend généralement de son étiologie. En cas de dyspnée sans causes décelables, les opiacés (en per os ou par voie parentérale) peuvent améliorer la toux, les résistances périphériques, la réponse bulbaire aux stimuli et l'hypercapnie, les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes peuvent alléger la composante obstructive sous-jacente et les anxiolytiques en cas de troubles anxieux importants.[132] Rajoutons à cela La scopolamine qui peut être proposée chez des patients en fin de vie avec un encombrement bronchique important.[139]

3.5. La prise en charge des nausées et des vomissements :[132]

Comme nous l'avons déjà mentionné, les patients traités par certains inhibiteurs de l'ALK peuvent présenter certains effets indésirables comme des nausées ou des vomissements. Dans ce cas, une prescription d'antiémétiques peut être justifiée. En cas d'échec des inhibiteurs de l'ALK, d'autres options thérapeutiques peuvent être proposées comme la chimiothérapie qui peut également être la cause de nausées et de vomissements ; des médicaments tels que les inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine, les sétrons ou les anti-NK1 peuvent alors être proposés en fonction du pouvoir émétisants de la chimiothérapie.[132]

3.6. La prise en charge psychologique :[133]

Le caractère plurifactoriel de L'angoisse et du stress (somatique, psychologique, sociale et thérapeutique) causés par le CBNPC impose un bon

suivi psychologique et le recours aux thérapies cognitivo comportementales afin d'obtenir une bonne adaptation psychique et d'améliorer la relation médecin-malade ainsi que la relation du malade avec son entourage.[133]

C. Indications :

Grâce aux résultats remarquables obtenus dans les essais cliniques (**tableaux 7 et 8**) des différents inhibiteurs de l'ALK, plusieurs recommandations en termes de prise en charge thérapeutique du CBNPC ALK-réarrangé ont été proposées.

1. Les recommandations Américaines : NCCN 2021 :

Dans la nouvelle mise à jour du 15 juin 2021, Le journal officiel de NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) a indiqué que (**figure 34, 35, 36**) : si le réarrangement ALK a été découvert avant le début d'une chimiothérapie, le traitement de première ligne doit privilégier l'Alectinib, le Brigatinib ou le Lorlatinib.[73] Le Ceritinib constitue une autre option thérapeutique. Quant au Crizotinib, il peut être utile dans certains cas.[73]

Dans le cas où le réarrangement ALK a été découvert après démarrage d'une chimiothérapie, il faut soit terminer les cures programmés ainsi que le traitement de maintenance, soit les interrompre et recourir aux inhibiteurs de l'ALK, de préférence l'Alectinib, le Brigatinib, le Lorlatinib ou le Ceritinib et a défaut le Crizotinib.[73]

En cas d'oligoprogression de la maladie, un traitement local peut être indiqué au niveau des sites accessibles, tout en gardant l'inhibiteur d'ALK.[73], [126]

Le Crizotinib n'est pas efficace en cas de progression au niveau du SNC tandis que Les autres inhibiteurs de l'ALK (Alectinib, Brigatinib, Ceritinib et Lorlatinib) sont beaucoup agissent plus sur les métastases cérébrales.[73], [126]

En cas de progression sous un ITK anti-ALK, la stratégie thérapeutique peut être dirigée vers un autre inhibiteur de l'ALK plus récent : L'Alectinib, Brigatinib ou Céritinib peuvent être remplacé par le Lorlatinib. Et le Crizotinib, peut être remplacé par l'Alectinib, le Brigatinib, le Ceritinib ou le Lorlatinib.[73], [126]

En cas d'échec des inhibiteurs de l'ALK, d'autres stratégies thérapeutiques peuvent être proposées (en fonction de l'IPS et du type histologique) comme un doublet de chimiothérapie.[73], [126]

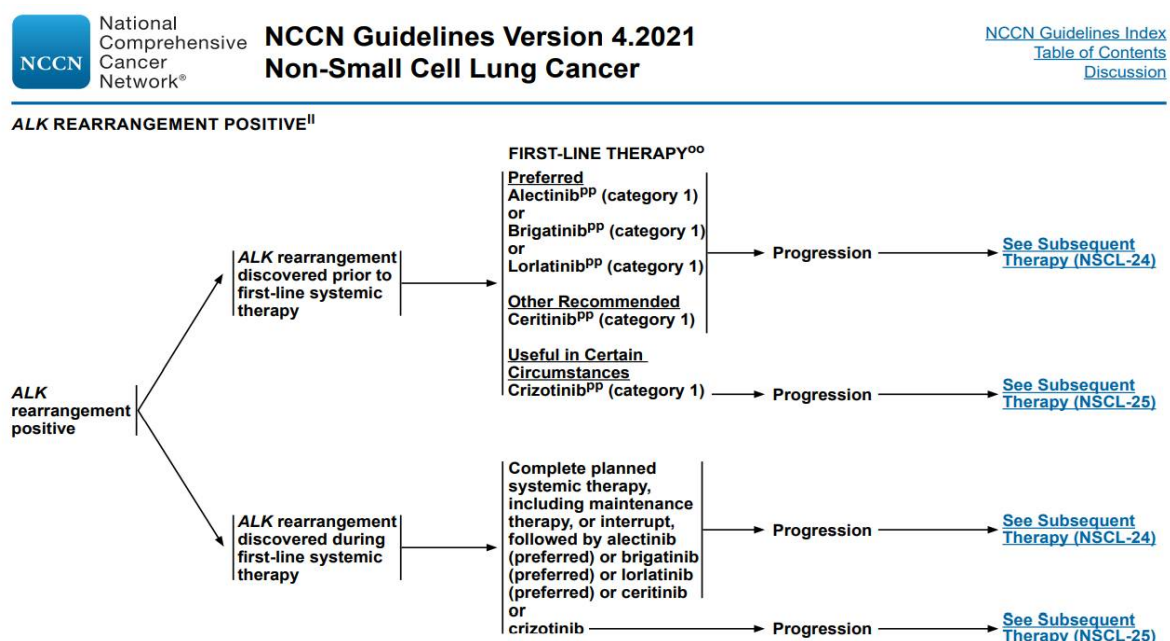


Figure 34: Algorithme des recommandations du NCCN pour le traitement de première ligne des CBNPC ALK-positifs par ITK.[73]

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{II}

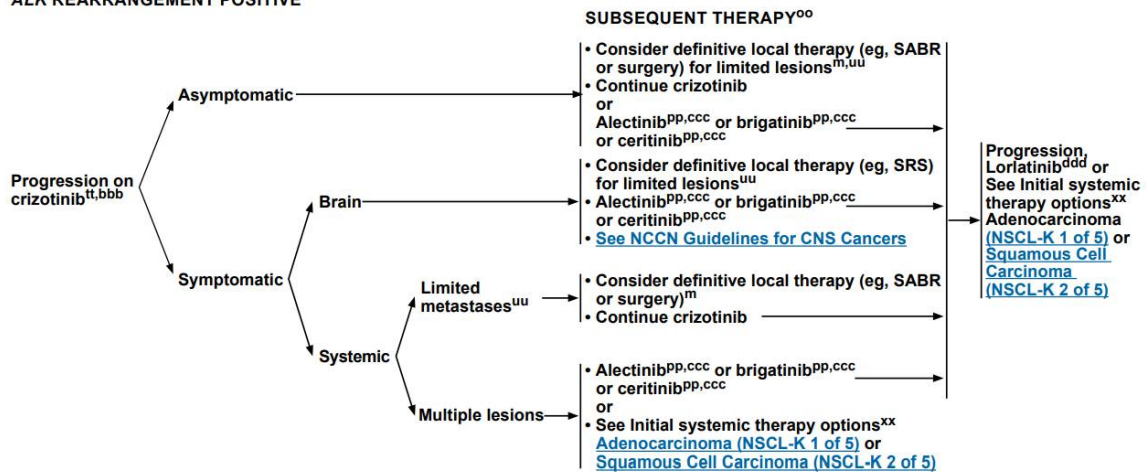


Figure 35: Algorithme proposé par NCCN pour Traitement après progression sous ITK de Crizotinib.[73]

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{II}

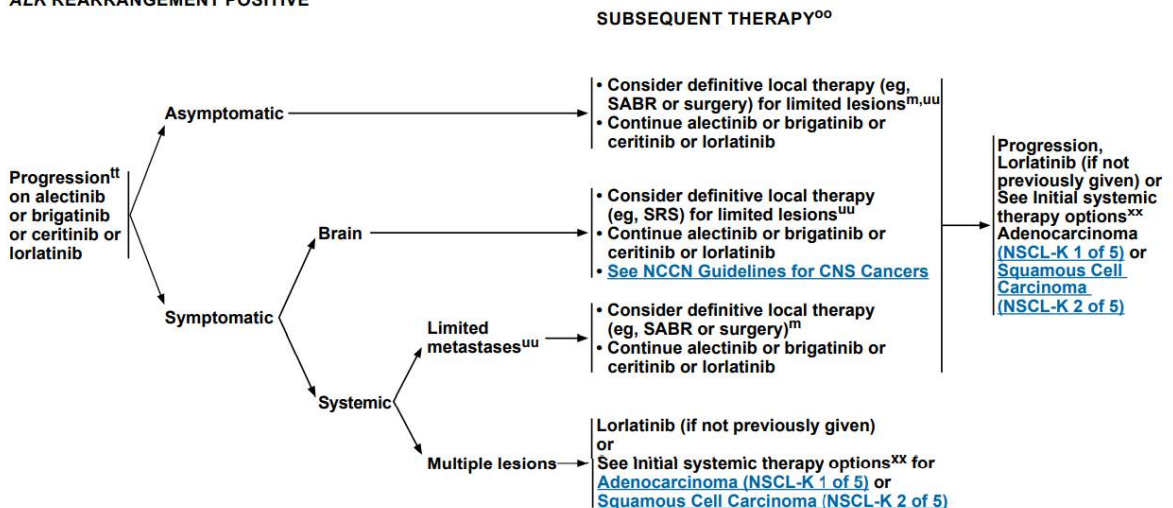


Figure 36: Algorithme proposé par NCCN pour Traitement après progression sous ITK de deuxième ou troisième génération.[73]

2. Recommandations Européennes : ESMO 2020 :

2.1. Traitement de première ligne :

La dernière mise au point de l'ESMO du 15 Septembre 2020 (**Figure 37**) indique que les patients atteints de CBNPC avec réarrangement ALK doivent recevoir la première ligne d'ITK de l'ALK comprenant le Crizotinib, le Ceritinib, l'Alectinib ou le Brigatinib.[134]

L'Alectinib est associé à une SSP plus prolongée et à une moindre toxicité que le Crizotinib, il a fait preuve d'un bon contrôle des métastases cérébrales chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif non préalablement traités (études ALEX).[134]

Le Brigatinib a également prouvé son efficacité dans les différentes études (spécialement dans l'étude ALTA 1-L), il est associé à une SSP plus longue que le Crizotinib et a présenté une bonne activité contre les métastases cérébrales chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif non traités auparavant.[134]

Chez les patients présentant des métastases cérébrales, l'utilisation de la première ligne des inhibiteurs ALK est significativement efficace, et l'Alectinib, le Brigatinib ou le Ceritinib, sont recommandés : Le Ceritinib constitue une meilleure option thérapeutique que la chimiothérapie et vraisemblablement que le Crizotinib ; l'Alectinib et le Brigatinib constituent également une meilleure approche thérapeutique que le Crizotinib.[134]

L'Ensartinib permet une amélioration de la SSP par rapport au Crizotinib en première ligne.[134]

Chez les patients atteints de CBNPC ALK-positifs qui présentent une progression localisée à distance avec un contrôle systémique continu, la poursuite du traitement par les inhibiteurs de la kinase ALK en association avec un traitement local des sites métastatiques en progression peut être envisagée.[134]

2.2. Progression sous traitement de première ligne :

Tout patient atteint CBNPC ALK-positif doit recevoir un inhibiteur de l'ALK de nouvelle génération en traitement de seconde ligne, s'il ne l'a pas déjà reçu. [134]

En cas d'oligoprogession, un traitement local (par radiothérapie ou par chirurgie) peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les sites accessibles, tout en maintenant l'ITK anti-ALK. [67], [134]

Il est tout de même souhaitable de définir le mécanisme de résistance après progression de la maladie sous ITK anti-ALK en cherchant les mutations qui en sont responsables dans l'ADN tumoral circulant et/ou en effectuant une re-biopsie.[67], [134]

Le Ceritinib et l'Alectinib sont recommandés dans les CBNPC ALK-positifs ayant progressés sous traitement par Crizotinib ou en cas de non tolérance de ce dernier. Le Brigatinib représente une option thérapeutique supplémentaire en cas de résistance au Crizotinib. [134]

Le Lorlatinib est efficace chez les patients présentant des résistances secondaires à des mutations de l'ALK après traitement par Crizotinib. [134]

L'Ensartinib possède une forte activité contre un large éventail de mutations ALK responsables de l'apparition de résistances au Crizotinib et contre les métastases du SNC.[134]

Pour Les CBNPC ALK-réarrangés qui progressent après un inhibiteur de l'ALK de deuxième génération, le Lorlatinib, ITK de troisième génération, est une option thérapeutique (si disponible). En cas d'échec des inhibiteurs de l'ALK, une chimiothérapie à base de sels de platine peut être envisagé (Carboplatine associé au paclitaxel ou Bevacizumab ou Altézolizumab).[67], [134]

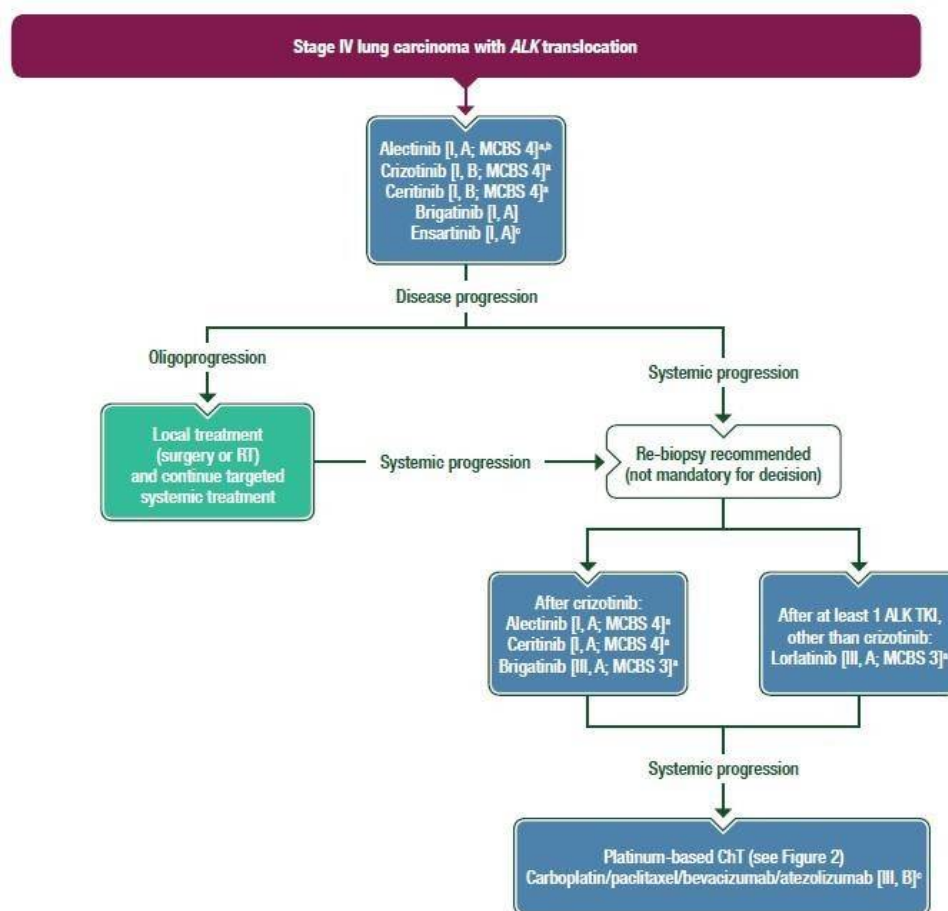


Figure 37: Algorithme de traitement du carcinome pulmonaire de stade IV avec translocation ALK.[134]



Pronostic



Grace au développement de différentes générations des inhibiteurs d'ALK et à l'efficacité qu'ils ont démontrée au cours des essais cliniques, le taux de survie des patients atteints de CBNPC ALK-positif a pu dépasser les 5 ans. En effet, dans la dernière mise à jour de l'étude ALEX, le taux de survie globale à 5 ans était de 62.5% (54.3-70.8) dans le groupe des patients traités par Alectinib[105], ce qui laisse penser que la maladie est rentrée dans la case de la chronicité.



Conclusion



Les possibilités de traitement des patients atteints de CBNPC avec réarrangement ALK ont considérablement progressé au cours de la dernière décennie. Depuis l'approbation du premier inhibiteur d'ALK, le Crizotinib, plusieurs générations plus récentes d'inhibiteurs d'ALK ont prouvé leur suprématie en tant que traitements de première intention et leur efficacité contre la résistance au Crizotinib. Des facteurs tels que la capacité à surmonter les mutations associées à la résistance et une meilleure pénétration dans le SNC ont joué un rôle crucial dans l'amélioration de l'efficacité. Il est donc important de souligner que ces progrès ont clairement montré des avantages incrémentiels pour les patients atteints de CBNPC ALK-positif en fournissant un traitement plus efficace et moins toxique.



Résumé



Résumé

Titre : Le cancer bronchique non a petites cellules avec réarrangement ALK : actualité thérapeutique et revue de la littérature

Auteur: Tabich Anas

Rapporteur : Pr. Tarik Mahfoud

Mots clé : cancer bronchique non a petite cellules, réarrangement ALK , biologie moléculaire, thérapie ciblée.

Durant la dernière décennie, la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique a connu des progrès considérables. En effet, grâce au développement de la biologie moléculaire, on a pu découvrir le gène de l'Anaplastic Lymphoma kinase (ALK), ce qui a permis le développement de plusieurs médicaments actifs dans cette indication, permettant ainsi de changer les standards thérapeutiques.

Après le Crizotinib, inhibiteur d'ALK de première génération, les inhibiteurs d'ALK de deuxième (Alectinib, Brigatinib, Ceritinib et Ensartinib) et de troisième génération (Lorlatinib) sont venus enrichir l'arsenal thérapeutique dans cette indication et ont permis d'atteindre des survies globales dépassant les 5 ans avec un profil de toxicité acceptable.

Cependant, certaines questions restent à élucider comme la meilleure séquence thérapeutique, le traitement des métastases cérébrales et la prise en charge de l'oligoprogression.

Abstract

Title : ALK-rearranged non-small cell lung cancer: therapeutic news and review of the literature

Author: Tabich Anas

Supervisor: Pr. Tarik Mahfoud

Key words: non-small cell lung cancer, ALK rearrangement, molecular biology, targeted therapy.

Over the past decade, there have been significant advances in the management of advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Indeed, thanks to the development of molecular biology, the Anaplastic Lymphoma kinase (ALK) gene was discovered, which allowed the development of several drugs active in this indication, thus changing therapeutic standards.

After Crizotinib, a first-generation ALK inhibitor, second-generation ALK inhibitors (Alectinib, Brigatinib, Ceritinib and Ensartinib) and third-generation ALK inhibitors (Lorlatinib) have enriched the therapeutic armamentarium in this indication and have made it possible to achieve overall survivals in excess of 5 years with an acceptable toxicity profile.

However, certain questions remain to be answered such as the best therapeutic sequence, the treatment of brain metastases and the management of oligoprogression.

ملخص

العنوان: سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة مع إعادة ترتيب ALK: الأخبار العلاجية ومراجعة الأدبيات

المؤلف: طيبش أنس

المقرر: طارق محفوظ

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة ، إعادة ترتيب ALK ، البيولوجيا الجزيئية ، العلاج الموجه.

على مدى العقد الماضي ، شهد التكفل بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة في المراحل المتقدمة (NSCLC) تطوراً ملحوظاً . في الواقع ، بفضل تطور البيولوجيا الجزيئية ، تم اكتشاف اكتشاف الجين Anaplastic Lymphoma kinase (ALK) ، والذي سمح بتطوير العديد من الأدوية النشطة على هذا المؤشر ، مما جعل من الممكن تغيير المعايير العلاجية.

بعد Crizotinib ، مثبط الجيل الأول ل ALK ، مكنت مثبطات ALK من الجيل الثاني (Alectinib و Brigatinib و Ceritinib و Ensartinib) والجيل الثالث (Lorlatinib) من إثراء الترسانة العلاجية لهذا المؤشر وجعلت من الممكن تحقيق معدلات بقاء شاملة تتجاوز 5 سنوات وبآثار سمية مقبولة.

ومع ذلك ، لا تزال هناك بعض الأسئلة التي يتعين توضيحها مثل أفضل تسلسل علاجي ، وعلاج النقائل الدماغية « Oligoprogression »



Bibliographie



- [1] LEBOUIT Afaf, « LE CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF EXPERIENCE DE SERVICE DE PNEUMOLOGIE DE L'HOPITAL MOULAY YOUSSEF DE RABAT A PROPOS DE 234 CAS. » [En ligne]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/123456789/17429>
- [2] H. Sung *et al.*, « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, n° 3, p. 209-249, mai 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [3] B. C. Bade et C. S. Dela Cruz, « Lung Cancer 2020 », *Clin. Chest Med.*, vol. 41, n° 1, p. 1-24, mars 2020, doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- [4] « Le registre des cancers de la région du grand Casablanca RCRC) des années 2008-2012 (édition 2016) ». 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
- [5] « Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2005-2007 (édition 2012) ». 2012. [En ligne]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf
- [6] « Registre_Cancer_Rabat_2009-2012.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.irc.ma/images/Registre_Cancer_Rabat_2009-2012.pdf
- [7] « International Agency for Research on Cancer: Cancer incidence and mortality worldwide in 2020 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>

- [8] « Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>

- [9] K. Thiam *et al.*, « Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 1, p. 15-21, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.012.

- [10] R. Doll et R. Peto, « Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors », *Br. Med. J.*, p. 12, 1976.

- [11] J.Mazières et C.Hermart, « Collège des Enseignants de Pneumologie - 2021 Item 309 : Tumeurs du poumon, primitives et secondaires ». [En ligne]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2020/10/item_306_CANCER_2021.pdf

- [12] Paul Rebattu et Jérôme Fayette, « Cancer du poumon ; Mise à jour 2018 », [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iarc.fr/indexfr.php>

- [13] Unité Cancer et Environnement., Paul Rebattu, et Jérôme Fayette, « Cancer du poumon ; Mise à jour le 30 août 2018 », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/83-Cancer-du-poumon.ce.aspx>

- [14] A. K. Hackshaw, M. R. Law, et N. J. Wald, « The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke », *BMJ*, vol. 315, n° 7114, p. 980-988, oct. 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7114.980.

- [15] P. Vineis *et al.*, « Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study », *BMJ*, vol. 330, n° 7486, p. 277, févr. 2005, doi: 10.1136/bmj.38327.648472.82.
- [16] M. Bartal, « Bénéfices sanitaires du sevrage tabagique – Health benefits of smoking cessation », *Mise Au Point*, p. 9.
- [17] I. Gargouri *et al.*, « Impact du sevrage tabagique sur la survie des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire localement avancé ou métastatique », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, p. A120-A121, 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2018.10.251.
- [18] M. Underner, T. Urban, J. Perriot, I. de Chazeron, et J.-C. Meurice, « Cannabis et cancer bronchique », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 31, n° 6, p. 488-498, juin 2014, doi: 10.1016/j.rmr.2013.12.002.
- [19] Ph. Arvers, « Alcool et poumon : des liaisons dangereuses », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, n° 10, p. 1039-1049, déc. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2018.02.009.
- [20] J.Mazières et C.Hermart, « Collège des Enseignants de Pneumologie - 2017 Item 306 : Tumeurs du poumon, primitives et secondaires ». [En ligne]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_306_CANCER_1-3-17.pdf
- [21] M. Matrat, P. Andujar, C. de Clavière, et J.-C. Pairon, « Dans une étude cas - témoins italienne, la fraction de cancers broncho-pulmonaires primitifs attribuable à une cause professionnelle a été évaluée à 9,5 % », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 22, p. 77, juin 2005, doi: 10.1016/S0761-8425(05)72972-7.

- [22] L. Thiberville et C. Paris, « Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs », p. 12.
- [23] H.Arfaoui, H.Jabri, W.Elkhatabi, et H.Afif, « BPCO au cours des cancers broncho-pulmonaires. », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, p. A105, 2019, doi: doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.215.
- [24] « Effets pathologiques des rayonnements ionisants : effets stochastiques », *Radioprot. En Milieu Méd.*, p. 14.
- [25] L. B. Zablotska et A. I. Neugut, « Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma », *Cancer*, vol. 97, n° 6, p. 1404-1411, mars 2003, doi: 10.1002/cncr.11214.
- [26] Afsset et Inserm, « Cancer et environnement ». 2008. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/76>
- [27] G. B. Hamra *et al.*, « Outdoor Particulate Matter Exposure and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Environ. Health Perspect.*, vol. 122, n° 9, p. 906-911, sept. 2014, doi: 10.1289/ehp/1408092.
- [28] V. Bunel et J. Mazières, « Le cancer bronchique féminin », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 6, n° 2, p. 92-95, mai 2014, doi: 10.1016/S1877-1203(14)70519-1.
- [29] M. Law, « Genetic predisposition to lung cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 61, n° 2, p. 195-206, févr. 1990, doi: 10.1038/bjc.1990.37.

- [30] A. Matakidou, T. Eisen, et R. S. Houlston, « Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk », *Br. J. Cancer*, vol. 93, n° 7, p. 825-833, oct. 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602769.
- [31] J. E. Bailey-Wilson *et al.*, « A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23–25 », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 75, n° 3, p. 460-474, sept. 2004, doi: 10.1086/423857.
- [32] A. Singh et H. Chen, « Optimal Care for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: A Review on the Role and Utility of ALK Inhibitors », *Cancer Manag. Res.*, vol. Volume 12, p. 6615-6628, juill. 2020, doi: 10.2147/CMAR.S260274.
- [33] D. L. Gérinière, « Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique », p. 44, 2021.
- [34] « Item 306 (ex item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires », p. 8.
- [35] W. D. Travis *et al.*, « The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 10, n° 9, p. 1243-1260, sept. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- [36] R. Jokoji *et al.*, « Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma », *J. Clin. Pathol.*, vol. 63, n° 12, p. 1066-1070, déc. 2010, doi: 10.1136/jcp.2010.081166.

- [37] « INESSS : Analyse d'ALK par immunohistochimie. (RÉFÉRENCE – 2018.03.006V). » 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mai_2019/INESSS_1-Analyse-ALK-immunohistochimie.pdf
- [38] « Immunohistochimi (IHC). », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anticorps-enligne.fr/resources/17/1216/immunohistochimie-ihc/>
- [39] V. T. de Montpréville, « PATHOLOGIE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES », p. 7.
- [40] S. Mukhopadhyay et A.-L. A. Katzenstein, « Subclassification of Non-small Cell Lung Carcinomas Lacking Morphologic Differentiation on Biopsy Specimens: Utility of an Immunohistochemical Panel Containing TTF-1, Napsin A, p63, and CK5/6 », *Am J Surg Pathol*, vol. 35, n° 1, p. 11, 2011.
- [41] M. Puztaszeri, J.-C. Pache, N. Mach, P. M. Socal, et T. McKee, « Revue médicale Suisse. Thérapies ciblées du cancer pulmonaire : tests moléculaires à partir d'échantillons cytologiques. » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicaire-suisse/2011/revue-medicaire-suisse-303/therapies-ciblees-du-cancer-pulmonaire-tests-moleculaires-a-partir-d-echantillons-cytologiques>
- [42] C. Hamard *et al.*, « IHC, FISH, CISH, NGS dans les cancers bronchiques non à petites cellules : quelles évolutions dans l'ère des biomarqueurs ? », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 74, n° 5, p. 327-338, oct. 2018, doi: 10.1016/j.pneumo.2018.09.013.

- [43] C. L. T. Laura Mansi Erika Viel, Elsa Curtit, Jacques Medioni, « Ciblage de la voie de signalisation RAS pour le traitement des cancers », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 4747, n° 9, p. 979-1129, 2011, doi: <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2011.1380>.
- [44] J. Robert, « Les inhibiteurs de tyrosine kinase », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 4747, n° 11, p. 1235-1371, 2011, doi: <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2011.1472>.
- [45] M. Viala, S. Brosseau, D. Planchard, B. Besse, et J.-C. Soria, « Inhibiteurs de ALK de 2e génération dans le cancer bronchique non à petites cellules : revue de la littérature », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, n° 4, p. 381-389, avr. 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.02.016.
- [46] Paris Descartes University, C. Ngo, S. Duong-Quy, et Lam Dong Medical College, « Molecular abnormalities and target therapy for non-small cell lung cancers », *J. Fr.-Vietnam. Pneumol.*, vol. 6, n° 17, p. 4-9, févr. 2015, doi: 10.12699/jfvp.6.17.2015.04.
- [47] A. Cortot, « Rôle du récepteur à l'EGF dans la survenue et le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules – EGFR plays a key-role in the pathogenesis and treatment of non-small-cell lung cancer », p. 7, 2007.
- [48] M. D. H. Lena R. Corre, « Un regard simple sur la biologie moléculaire du cancer bronchique : *K-Ras* », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 1664, n° 6, p. 549-658, 2010, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.05.003>.

- [49] M. Ilie *et al.*, « Les méthodes de séquençage de « nouvelle génération » (NGS) et le cancer broncho-pulmonaire: principales technologies, applications et limites actuelles en pathologie », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2014, n° 458, p. 51-58, janv. 2014, doi: 10.1016/S1773-035X(14)72315-9.
- [50] S. Rudziński *et al.*, « The EGFR mutation detection in NSCLC by Next Generation Sequencing (NGS): cons and pros », *Eur. Respir. J.*, vol. 54, n° suppl 63, p. PA4059, sept. 2019, doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4059.
- [51] S. Lantuejoul, L. Mescam-Mancini, et A. McLeer-Florin, « Réarrangements du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules », p. 4, 2012.
- [52] M. Soda *et al.*, « Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer », *Nature*, vol. 448, n° 7153, p. 561-566, août 2007, doi: 10.1038/nature05945.
- [53] Z. Tang, L. Wang, G. Tang, et L. J. Medeiros, « Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for Detecting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement in Lung Cancer: Clinically Relevant Technical Aspects », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 16, p. 3939, août 2019, doi: 10.3390/ijms20163939.
- [54] S. I. Ou, C. H. Bartlett, M. Mino-Kenudson, J. Cui, et A. J. Iafrate, « Crizotinib for the Treatment of ALK -Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Success Story to Usher in the Second Decade of Molecular Targeted Therapy in Oncology », *The Oncologist*, vol. 17, n° 11, p. 1351-1375, nov. 2012, doi: 10.1634/theoncologist.2012-0311.

- [55] A. McLeer-Florin, « L'hybridation in situ fluorescente pour la mise en évidence des réarrangements du gène ALK dans les cancers pulmonaires », p. 2.
- [56] F. Cabillic *et al.*, « Parallel FISH and Immunohistochemical Studies of ALK Status in 3244 Non-Small-Cell Lung Cancers Reveal Major Discordances », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 9, n° 3, p. 295-306, mars 2014, doi: 10.1097/JTO.0000000000000072.
- [57] F. Barlesi, P. Tomasini, C. Fournier, et L. Greillier, « Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 6, n° 4, p. 341-345, sept. 2014, doi: 10.1016/S1877-1203(14)70587-7.
- [58] « Société canadienne du cancer- soins de soutiens du cancer de poumon.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/supportive-care/?region=on#:~:text=Toux,avez%20depuis%20un%20certain%20temps>.
- [59] A. Bonnichon *et al.*, « La dyspnée dans le cancer du poumon », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 64, n° 2, p. 62-68, avr. 2008, doi: 10.1016/j.pneumo.2008.03.003.
- [60] S. Bellefquih *et al.*, « Syndrome cave supérieur d'origine maligne », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 70, n° 6, p. 343-352, déc. 2014, doi: 10.1016/j.pneumo.2014.08.001.

- [61] I. Haloui, M. El Biaze, Z. Rochaidi, A. Bakhatar, N. Yassine, et A. Bahlaoui, « Le syndrome de Pancoast et Tobias révélant un cancer bronchique: à propos de 40 cas », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 23, p. 69, janv. 2006, doi: 10.1016/S0761-8425(06)72262-8.
- [62] G. Rousseau-Bussac, P. Crequit, M. Alifano, et C. Chouaid, « Prise en charge des péricardites secondaires à un cancer broncho-pulmonaire », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 31, n° 8, p. 746-753, oct. 2014, doi: 10.1016/j.rmr.2014.02.011.
- [63] F. Khalouf, F. Z. Mahieddine, S. A. Menad, et D. Terfani, « Quand le syndrome paranéoplasique est le seul signe révélateur d'un cancer du poumon : à propos de 8 cas », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 12, n° 1, p. 119-120, janv. 2020, doi: 10.1016/j.rmra.2019.11.253.
- [64] D. B. Deletang, « Syndromes paranéoplasiques : multiples facettes », *Rev. MÉDICALE SUISSE*, p. 6, 2018.
- [65] V. Refeno *et al.*, « Aspects cliniques des cancers bronchopulmonaires primitifs au service d'oncologie du CHUA-HUJRA Antananarivo », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 22, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.22.271.7931.
- [66] V. Gounant *et al.*, « Comment optimiser le diagnostic histopathologique du cancer du poumon ? », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 10, n° 3, p. 228-235, oct. 2018, doi: 10.1016/S1877-1203(18)30015-6.
- [67] P. S. Couraud, « Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique », p. 75, 2021.

- [68] M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, et P.-J. Souquet, « Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 7, n° 4, p. 285-289, nov. 2015, doi: 10.1016/S1877-1203(16)30009-X.
- [69] O. Bauwens et V. Ninane, « Les nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 24, n° 8, p. 28-34, oct. 2007, doi: 10.1016/S0761-8425(07)78131-7.
- [70] E. Blin et B. Bondue, « Prélèvements des pneumopathies interstitielles diffuses : du LBA à la cryobiopsie », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 8, n° 2, p. 118-121, juin 2016, doi: 10.1016/S1877-1203(16)30069-6.
- [71] D. C. Astaras, A. Dolcan, et B. Bisig, « La biopsie liquide, une nouvelle -opportunité pour l'oncologie -personnalisée », *Rev. MÉDICALE SUISSE*, p. 4, 2018.
- [72] E.Hoftyzer, C.Goard, et Ph. D, « La société canadienne du cancer : La biopsie liquide pour la détection précoce du cancer.pdf ». 2018.
- [73] D. S. Ettinger *et al.*, « NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 19, n° 3, p. 254-266, mars 2021, doi: 10.6004/jnccn.2021.0013.
- [74] F. Gester, A. Paulus, A. Sibille, J. L. Corhay, B. Duysinx, et R. Louis, « FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES », *Rev Med Liège*, p. 6.

- [75] « Guide ESMO : Cancer-du-Poumon-Non-à-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/1/FR-Cancer-du-Poumon-Non-à-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
- [76] M. Jahanzeb, « Immunotherapy Treatment Patterns and Outcomes Among ALK-Positive Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer », p. 9.
- [77] « Institut national du cancer. Thérapie ciblée : mode d'action. » 2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Qu-est-ce-qu-une-therapie-ciblee>
- [78] C. Dreyer, E. Raymond, et S. Faivre, « Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides », *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, n° 5, p. 416-424, mai 2009, doi: 10.1016/j.revmed.2008.12.022.
- [79] L. H. Jensen, K. Osterlind, et C. Rytter, « Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC », *Lung Cancer*, vol. 62, n° 1, p. 85-91, oct. 2008, doi: 10.1016/j.lungcan.2008.02.009.
- [80] D. Barton, « Oral Agents in Cancer Treatment: The Context for Adherence », *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 27, n° 2, p. 104-115, mai 2011, doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.002.

- [81] S. Boutayeb *et al.*, « Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers », *Pathol. Biol.*, vol. 60, n° 4, p. 229-233, août 2012, doi: 10.1016/j.patbio.2012.05.007.
- [82] F. Blackhall et F. Cappuzzo, « Crizotinib: from discovery to accelerated development to front-line treatment », *Ann. Oncol.*, vol. 27, p. iii35-iii41, sept. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw304.
- [83] E. L. Kwak *et al.*, « Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer », *N Engl J Med*, p. 11, 2010.
- [84] D. R. Camidge *et al.*, « Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study », *Lancet Oncol.*, vol. 13, n° 10, p. 1011-1019, oct. 2012, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
- [85] D. Kim *et al.*, « Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced Alk-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) », *Ann. Oncol.*, vol. 23, p. ix402, sept. 2012, doi: 10.1016/S0923-7534(20)33871-0.
- [86] A. T. Shaw *et al.*, « Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, n° 25, p. 2385-2394, juin 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
- [87] B. J. Solomon *et al.*, « First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 23, p. 2167-2177, déc. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1408440.

- [88] D. B. Costa *et al.*, « Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced *ALK* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases », *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 17, p. 1881-1888, juin 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.59.0539.
- [89] J. Wu, J. Savooji, et D. Liu, « Second- and third-generation *ALK* inhibitors for non-small cell lung cancer », *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol*, vol. 9, n° 1, p. 19, déc. 2016, doi: 10.1186/s13045-016-0251-8.
- [90] D.-W. Kim *et al.*, « Activity and safety of ceritinib in patients with *ALK* -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 4, p. 452-463, avr. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2.
- [91] L. Crinò *et al.*, « Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With *ALK* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2 », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 24, p. 2866-2873, août 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.65.5936.
- [92] A. T. Shaw *et al.*, « Ceritinib versus chemotherapy in patients with *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 18, n° 7, p. 874-886, juill. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X.

- [93] J.-C. Soria *et al.*, « First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study », *The Lancet*, vol. 389, n° 10072, p. 917-929, mars 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [94] B. C. Cho *et al.*, « ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 12, n° 9, p. 1357-1367, sept. 2017, doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.005.
- [95] T. Seto *et al.*, « CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 7, p. 590-598, juin 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70142-6.
- [96] T. Tamura *et al.*, « Three-Year Follow-Up of an Alectinib Phase I/II Study in ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: AF-001JP », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 14, p. 1515-1521, mai 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.70.5749.
- [97] S. M. Gadgeel *et al.*, « Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 10, p. 1119-1128, sept. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6.

- [98] S.-H. I. Ou *et al.*, « Alectinib in Crizotinib-Refractory *ALK*-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 7, p. 661-668, mars 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443.
- [99] A. T. Shaw *et al.*, « Alectinib in *ALK*-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 2, p. 234-242, févr. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
- [100] T. Hida *et al.*, « Alectinib versus crizotinib in patients with *ALK* -positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial », *The Lancet*, vol. 390, n° 10089, p. 29-39, juill. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
- [101] K. Nakagawa *et al.*, « Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in *ALK*-positive non-small-cell lung cancer », *Lung Cancer*, vol. 139, p. 195-199, janv. 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.025.
- [102] S. Peters *et al.*, « Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 9, p. 829-838, août 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- [103] D. R. Camidge *et al.*, « Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-*ALK* Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated *ALK*-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 14, n° 7, p. 1233-1243, juill. 2019, doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.

- [104] S. M. Gadgeel *et al.*, « Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 34, p. 4079-4085, déc. 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.68.4639.
- [105] T. Mok *et al.*, « Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced *ALK*-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study », *Ann. Oncol.*, vol. 31, n° 8, p. 1056-1064, août 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478.
- [106] W. Liu, Y. Du, R. Wen, M. Yang, et J. Xu, « Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer », *Pharmacol. Ther.*, vol. 206, p. 107438, févr. 2020, doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107438.
- [107] S. Zhang *et al.*, « The Potent *ALK* Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation *ALK* Inhibitors in Preclinical Models », *Clin. Cancer Res.*, vol. 22, n° 22, p. 5527-5538, nov. 2016, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0569.
- [108] S. N. Gettinger *et al.*, « Activity and safety of brigatinib in *ALK* -rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 12, p. 1683-1696, déc. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30392-8.
- [109] D.-W. Kim *et al.*, « Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 22, p. 2490-2498, août 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904.

- [110] J. J. Lin *et al.*, « Brigatinib in Patients With Alectinib-Refractory ALK-Positive NSCLC », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 13, n° 10, p. 1530-1538, oct. 2018, doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.005.
- [111] M. Nishio *et al.*, « Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors: Outcomes of the Phase 2 J-ALTA Trial », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 16, n° 3, p. 452-463, mars 2021, doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.004.
- [112] E. S. Kim *et al.*, « ALTA-2: Phase II study of brigatinib in patients with ALK-positive, advanced non-small-cell lung cancer who progressed on alectinib or ceritinib », *Future Oncol.*, vol. 17, n° 14, p. 1709-1719, mai 2021, doi: 10.2217/fon-2020-1119.
- [113] D. R. Camidge *et al.*, « Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 21, p. 2027-2039, nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1810171.
- [114] L. Horn *et al.*, « Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study », *Clin. Cancer Res.*, vol. 24, n° 12, p. 2771-2779, juin 2018, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2398.
- [115] G. Selvaggi *et al.*, « ID:1882 Phase III Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) POSITIVE NSCLC Patients: eXalt3 », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 15, n° 10, p. e41-e42, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.003.

- [116] B. J. Solomon *et al.*, « Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 19, n° 12, p. 1654-1667, déc. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
- [117] A. T. Shaw *et al.*, « Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 18, n° 12, p. 1590-1599, déc. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
- [118] A. T. Shaw *et al.*, « First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK -Positive Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 21, p. 2018-2029, nov. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
- [119] « Société Française de Pharmacie Oncologique - Fiche d'aide au bon usage de Lorlatinib ». [En ligne]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lorlatinib-lorviqua/>
- [120] G. Recondo *et al.*, « Diverse Resistance Mechanisms to the Third-Generation ALK Inhibitor Lorlatinib in ALK-Rearranged Lung Cancer », *Clin. Cancer Res.*, vol. 26, n° 1, p. 242-255, janv. 2020, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1104.
- [121] M. A. Socinski *et al.*, « Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC », *N Engl J Med*, p. 14, 2018.

- [122] M. A. Socinski *et al.*, « Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, n° 15_suppl, p. 9002-9002, mai 2018, doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9002.
- [123] « La radiothérapie », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-radiotherapie-2831/>
- [124] P. Gustin, A. Botticella, L. Tselikas, O. Mercier, C. Le Péchoux, et A. Levy, « Prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules oligoprogressifs », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 4, p. 519-526, avr. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2018.04.011.
- [125] P. H. Patel, D. Palma, F. McDonald, et A. C. Tree, « The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? », *Clin. Oncol.*, vol. 31, n° 12, p. 824-833, déc. 2019, doi: 10.1016/j.clon.2019.05.015.
- [126] « NCCN Guidelines for Patients: Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer », p. 64, 2021.
- [127] A. J. Weickhardt *et al.*, « Local Ablative Therapy of Oligoprogressive Disease Prolongs Disease Control by Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncogene-Addicted Non-Small-Cell Lung Cancer », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 7, n° 12, p. 1807-1814, déc. 2012, doi: 10.1097/JTO.0b013e3182745948.

- [128] G. N. Gan *et al.*, « Stereotactic Radiation Therapy can Safely and Durably Control Sites of Extra-Central Nervous System Oligoprogressive Disease in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lung Cancer Patients Receiving Crizotinib », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 88, n° 4, p. 892-898, mars 2014, doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.010.
- [129] M. Takeda, I. Okamoto, et K. Nakagawa, « Clinical Impact of Continued Crizotinib Administration after Isolated Central Nervous System Progression in Patients with Lung Cancer Positive for ALK Rearrangement », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 8, n° 5, p. 654-657, mai 2013, doi: 10.1097/JTO.0b013e31828c28e7.
- [130] J. Ni *et al.*, « Optimal timing and clinical value of radiotherapy in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer with or without baseline brain metastases: implications from pattern of failure analyses », *Radiat. Oncol.*, vol. 14, n° 1, p. 44, déc. 2019, doi: 10.1186/s13014-019-1240-1.
- [131] T. A. Balboni, K.-K. P. Hui, et A. H. Kamal, « Supportive Care in Lung Cancer: Improving Value in the Era of Modern Therapies », *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, n° 38, p. 716-725, mai 2018, doi: 10.1200/EDBK_201369.
- [132] G. Rousseau-Bussac, P. Crequit, M.-J. Masanes, et C. Chouaïd, « Soins de support en oncologie thoracique », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 99, n° 11, p. 1057-1064, nov. 2012, doi: 10.1684/bdc.2012.1650.
- [133] *Oncologie thoracique*. Paris: Springer, 2009.
- [134] « Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer », *Eur. Soc. Med. Oncol.*, p. 71, 2020.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 300

سنة : 2021

سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة مع إعادة ترتيب ALK: الأخبار العلاجية ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد أنس طبيش

المزاد في 21 يناير 1995 بصفرو

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة؛ إعادة ترتيب ALK؛ البيولوجيا الجزيئية؛ العلاج الموجه

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد رشيد تنز
مشرف	أستاذ في الأورام الطبية السيد طارق محفوظ
عضو	أستاذ في الأورام الطبية السيدة رشيدة صواب
عضو	أستاذة في طب الأشعة السيد خالد أندلسي صغير
عضو	أستاذ في العلاج بالأشعة السيد إبراهيم الغسائي
عضو مشارك	أستاذ في الأورام الطبية السيد محمد رضا خمামوش
	أستاذ مساعد في الأورام الطبية