



Année : 2023

Thèse N° : 211

# TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON À L'ÈRE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

**PAR**

**Madame Ibtissam SKHAYI**

*DE L'ÉCOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE RABAT*

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

**Mots Clés** : Cancer bronchique ; Médecine de précision ; Addiction oncogénique ;  
EGFR ; ALK

**Membres du Jury :**

**Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Président du jury**

**Monsieur Rachid TANZ**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Directeur de thèse**

**Madame Khaoula ALAOUI SLIMANI**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Juge**

**Monsieur Tarik MAHFOUD**

Professeur d'Oncologie Médicale

**Juge**

**Monsieur Choukri ELMHADI**

Professeur assistant d'Oncologie Médicale

**Membre associé**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سُورَةُ الْبَقَرَةِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



### 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  
2013 \_ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

### ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *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*

### SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

# 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  
**Janvier et Novembre 1990**  
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne  
  
Gynécologie -Obstétrique

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)  
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)  
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
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 HOUSSYNI 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 Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

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

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

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

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

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i><u>-Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	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. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)  
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  
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

### **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. 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 [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS 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

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
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

#### **Octobre 2007**

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

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice

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  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal

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 Rabat*  
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-Entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
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  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 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  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
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 <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
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 <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
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
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale\*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass\*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génécoologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécoologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **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 Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **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 Hygiène  
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\*  
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 Naouafal\*  
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\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
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  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

## **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives  
FMPR

*Le Doyen*



*Dédicaces*

*À FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde*

*À SA MAJESTÉ 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 HERJIER,  
MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*À SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège*



*A Monsieur le Général de Corps d'Armée  
Belkhir EL FAROUK  
Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud*

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



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
Mohammed ABBAR  
Inspecteur du Service de Santé Militaire*

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



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
El Mehdi ZBIR  
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction  
Mohamed V – Rabat*

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



*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
Karim FILALI  
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire*

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

**A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT**

Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de ERSSM  
En témoignage de mon grand respect  
Et ma profonde considération

**Monsieur le Commandant de groupement  
élèves officiers ERSSM Mohamed BOUHAROU**

**À Monsieur L'Adjudant-Chef L. KERBAL :  
CHEF SECRETARIAT GROUPEMENT  
ELEVES OFFICIERS DE L'ERSSM**

En reconnaissance de sa disponibilité et de sa générosité  
à l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.  
Pour cela, je lui adresse mes vifs remerciements, pour sa  
Contribution à la réussite de ce travail.

**Avec beaucoup d'émotion et d'affection, je dédie ce travail à :**

**A la belle, chère maman :**

Pour moi, chère maman tu es et resteras un exemple des mamans et des femmes :  
Femme sérieuse, humble, généreuse, honnête.

Dieu seul sait combien je t'aime et je te respecte, tu es mon ange et ma raison de vivre.

Merci pour tes sacrifices, ton amour, ta tendresse et tes prières.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant les longues années de mes études.

Que le tout Puissant vous bénisse et reconnaisse tout l'effort et la bravoure que vous avez éprouvés dans mon  
éducation. Je t'aime maman

**A mon cher papa :**

Ce travail est avant tout le fruit de tes précieux conseils et de tes innombrables sacrifices. Puisse-tu recevoir  
ce travail comme le tien et qu'il soit l'expression de ta légitime fierté.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études,

Merci papa

**Mon très cher mari Omar :**

Ton amour m'a aidé à surmonter bien d'épreuves difficiles.

Avec toi, j'ai appris à sourire et à être heureuse.

Je te remercie de tout mon cœur, de ta présence, de ta gentillesse, de ta compréhension et de ton amour.

Je suis très fière de t'avoir pour mari

Je t'aime de tout mon cœur

**Mon très cher frère amine**

Tu es le frère, l'ami et le confident qui m'a toujours tendu la main et ouvert sa porte.

Tu as su m'accompagner durant ce travail, comme tu l'as fait à chaque étape de ma vie.

Merci pour ton soutien et ta présence.

**Mon neveu charaf-eddine :**

Mon petit chou d'amour, ta venue au monde a vraiment embelli mes jours et sans toi, je ne serais jamais la  
chère tante de la famille. Je t'aime mon petit

**A toute la famille EL BARBOUCHI :**

Je suis fière et reconnaissante de faire partie de cette grande famille.

Votre amour, fierté et vos encouragements à mon égard me comblent.

Que ce travail soit pour vous une joie et pour moi l'occasion de vous exprimer  
mon affection, mon amour et ma sincère gratitude.

***Mes chers Oncles et Mes chères Tantes, Cousins et Cousines***

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.*

*Puisse dieu vous procurer de bonheurs et prospérités.*

***A la mémoire ma tante Halima :***

*Bien que tu ne sois plus à nos côtés, je sens ta présence dans mon cœur, ton amour précieux est encore là, au fond de moi.*

*Repose en paix, mon amour pour toi est infini*

***A Mes Fidèles Amies :***

*Nawal souissa, Khaoula Tahani, Ouafae Ramdani, Imane Chahbounia, Oumayma Outmani pour vos sincères Amitiés à mon égard, votre fidélité et votre soutien moral.*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.*

***À Tous qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.***

***À Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.***

# *Remerciements*



*À leurs Excellences,*

*Mes Chers Professeurs, Membres du Jury Scientifique,  
Qui ont bien voulu lire et examiner ce travail et m'éclairer par leurs remarques, leurs conseils et propositions  
relatives au sujet de cette thèse.*

*À Notre Maître et Président de Thèse Pr. EL GHISSASSI Ibrahim*

*Professeur d'ONCOLOGIE MEDICALE*

*À l'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE, Rabat.*

*Cher Maître,*

*Immenses sont l'honneur et le privilège que vous me faites en acceptant de présider ce jury.  
Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre humanisme et votre modestie font de vous un maître  
respecté et admiré.*

*Veillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.*

*À Notre Maître et Rapporteur de thèse Pr. Rachid TANZ,*

*Professeur d'ONCOLOGIE MEDICALE*

*À l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V, Rabat.*

*Cher Maître,*

*Qui m'a honoré en acceptant de superviser et diriger ce travail  
et qui m'a bien orienté, par ses remarques et ses conseils pertinents.*

*Pour cela, Je lui adresse mes vifs remerciements et toute  
ma reconnaissance et ma gratitude.*

*À Notre Maître et Juge de Thèse Pr. Khaoula ALAOUI SLIMANI*

*Professeur d'ONCOLOGIE MEDICALE,*

*À l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V, Rabat.*

*Cher Maître,*

*Je suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté aimablement  
de juger ce travail. Vos connaissances scientifiques  
et votre approche facile m'ont beaucoup impressionné.  
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer, cher professeur,  
mon respect et mon admiration les plus sincères.*

*À Notre Maître et Juge de Thèse Pr. MAHFOUD TARIK*

*Professeur d'ONCOLOGIE MEDICALE*

*à l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V, Rabat*

*Cher Maître,*

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez  
Témoignée en m'attribuant la chance de juger ce sujet de thèse.  
Ce fut un véritable privilège pour vous compter parmi mon jury de thèse.  
Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de mon profond respect et  
ma sincère gratitude.*

*À Monsieur Choukri EL MHADI*

*Professeur d'ONCOLOGIE MEDICALE,*

*à l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V, Rabat .*

*Qui m'a beaucoup assisté et qui m'a accompagné, pendant  
toutes les étapes de la préparation de ce travail.*

*Sans sa contribution remarquable, je n'aurais pas avancé  
dans mes recherches et ce travail aurait pris plus de temps.*

*C'est grâce à lui que ce travail a pris le bon chemin,  
sur la base d'une méthodologie bien réfléchie et bien ficlée.*

*Toute ma reconnaissance également pour votre disponibilité, votre patience,  
vos suggestions, vos encouragements et de vos précieux conseils dans la  
Réalisation de ce travail.*

*Je salue en vous les grandes qualités techniques et humaines  
que j'ai eu l'occasion d'apprécier lors de la finalisation de ce travail :  
dynamisme, droiture, sérieux, modestie et sympathie  
et qui sont dignes d'admiration et de respect.*

*À Tous Mes Chers professeurs qui m'ont enseignés,*

*Durant Toutes Les Années de Mes Études en Médecine, à la Faculté  
de Médecine et de Pharmacie de Rabat et Aux Chers professeurs qui m'ont  
encadrés à l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohammed V à Rabat,  
ainsi qu'à l'Hôpital CHU Avicenne de Rabat.*



## *Abbreviations*

## ABREVIATIONS

**ADK** : Adénocarcinome

**ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase

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

**ARN** : acide ribonucléique

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

**CBP** : Cancer bronchique pulmonaire

**CBPC** : Cancer bronchique à petites cellules

**CE** : Carcinome épidermoïde

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**DNA** : Deoxyribonucleic acid

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**EML4** : Echinoderm microtubule associated protein like 4

**FISH** : hybridation in situ

**GLOBOCAN** : Global Cancer Observatory

**HE** : Hématéine éosine

**HER** : Human epidermal growth factor receptor

**HR** : leHazard Ratio,

**IASLC** : International Association for the Study of Lung Cancer

**ICI** : Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

**IHC** : immuno-histochimie

**INCa** : Institut national du cancer

**ITK** : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

**NGS** : Séquençage nouvelle génération

**NGS** : séquençage de nouvelle génération

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PD-1** : Récepteur de mort cellulaire programmé-1

**PD-L1** : Ligand de mort cellulaire programmée-1

**PI3K** : phosphatidylinositol 3-kinases

**PIK3CA** : Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha

**PLC $\gamma$**  : Phospholipase C $\gamma$

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RTK** :récepteur tyrosine kinase

**SG** :la survie globale.

**SSP** : la survie sans progression ;

**STK11** : Sérine-Thréonine Kinase 11

**TNM** : Tumor, Node, Metastas

**TPS** : Score de la proportion tumorale

**WHO** : world healthorganization



*Liste des illustrations*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Arborescence de recherche bibliographique .....	9
Figure 2: Localisation anatomique des poumons humains [7] .....	12
Figure 3: Anatomie des poumons [12] .....	13
Figure 4: Vue de face du poumon montrant les lobes pulmonaires [13] .....	13
Figure 5: Anatomie de l'arbre bronchique [14].....	14
Figure 6: Coupe histologique des structures bronchiques.....	16
Figure 7: Représentation schématique des cellules alvéolaires [17] .....	16
Figure 8: Coupe histologique de la structure de la paroi alvéolaire.....	17
Figure 9: Taux incidence et de mortalité par cancer dans le monde en 2020 [19] .....	19
Figure 10: Taux d'incidence du cancer du poumon dans le monde.....	21
Figure 11: Distribution des cancers selon la localisation à Rabat [23] .....	22
Figure 12: Distribution et taux d'incidence du cancer pulmonaire à Rabat[23] .....	23
Figure 13: Répartition des CBNPC selon le statut tabagique[33].....	25
Figure 14: Classification moléculaire des cancer bronchiques non à petites cellules [71] .....	30
Figure 15: Répartition mondiale des mutations EGFR pour les adénocarcinomes [78] .....	30
Figure 16: Fréquence des différentes mutations activatrices de l'EGFR[79] .....	31
Figure 17: Fréquence des anomalies moléculaires en France d'après l'étude Bio marqueurs France.....	35
Figure 18: Carcinome épidermoïde. ....	37
Figure 19: CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DU CANCER BRONCHO- PULMONAIRE.[115].....	38
Figure 20: répartition des patients selon les circonstances de découverte [121][122] .....	42
Figure 21: répartition des patients selon les signes fonctionnels respiratoires [121] .....	48
Figure 22: Image radiographique d'un nodule périphérique en faveur d'un cancer pulmonaire. .....	51
Figure 23: illustration de la présentation radiologique classique d'un cancer bronchique.....	53
Figure 24: la fibroscopie bronchique .....	54
Figure 25: La Thoracotomie.....	55
Figure 26: DIAGNOSTIC DE CANCER DU POUMON.....	57
Figure 27: mécanismes de l'axe pd1/pdl1 dans la résistance immunitaire[160] .....	71
Figure 28: mécanismes d'action des anticorps anti pdl/pdl1[161] .....	72
Figure 29: les nouveaux essais guidés par des analyses omiques caractéristiques de la médecine de précision[197].....	82

<b>Figure 30: les differentes mutations recensees au niveau du gene du recepteur de l'egfr detectees dans le cancer bronchique [204].....</b>	<b>85</b>
<b>Figure 31: frequence des differentes mutations activatrices de l'egfr[79].....</b>	<b>86</b>
<b>Figure 32: illustration du mecanisme du rearrangement intra chromosomique etabli entre le gene alk et le gene eml4, rencontre dans les cancers broncho-pulmonaire non a petites cellules[210].....</b>	<b>87</b>
<b>Figure 33: Liste des differentes variantes recensees suite aux rearrangements du gene alk et eml4,klc1,tgf.[210] .....</b>	<b>87</b>
<b>Figure 34: frequence des sous types de la mutation kras [216] .....</b>	<b>89</b>
<b>Figure 35: cibles therapeutiques potentielles ciblant kras [223] .....</b>	<b>90</b>
<b>Figure 36: mecanisme de l'amplification MET.....</b>	<b>92</b>
<b>Figure 37: mecanisme de la fusion ntrk .....</b>	<b>93</b>
<b>Figure 38: l'appareil d'immunohistochimie (autostainer link48 dako®).....</b>	<b>97</b>
<b>Figure 39: centromeres de chromosomes humains en metaphase marques par fish. ....</b>	<b>99</b>
<b>Figure 40: les etapes clés de la technique fish.[242] .....</b>	<b>100</b>
<b>Figure 41: la plateforme idylla™.[243] .....</b>	<b>101</b>
<b>Figure 42: les etapes d'un test idylla™[243] .....</b>	<b>102</b>
<b>Figure 43: modele de representation du mecanisme d'action des itk[247] .....</b>	<b>107</b>
<b>Figure 44: Arbre decisionnel pour les cancers de stade iv avec mutation activatrice de l'egfr..</b>	<b>139</b>
<b>Figure 45: Arbre decisionnel pour les cancers de stade iv avec rearrangement alk .....</b>	<b>142</b>
<b>Figure 46:.: differents profils de progressions sous ITK ciblant les addictions oncogeniques [335] .....</b>	<b>144</b>
<b>Figure 47: les differents mecanismes de resistance aux itk anti egfr [348] .....</b>	<b>147</b>
<b>Figure 48: MUTATIONS RESISTANTES AVEC CRIZOTINIB DANS L'ALK [352].....</b>	<b>149</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1: differents stades cliniques des cancers broncho-pulmonaires:</b> .....	61
<b>Tableau 2: tableau regroupant les differentes classes de chimiotherapie:</b> .....	68
<b>Tableau 3: tableau regroupant les molecules disponibles en immunotherapie dans le cbnpc : ...</b>	73
<b>Tableau 4: Avantages et inconvenients de biopsie solide et liquide</b> .....	96
<b>Tableau 5: protocole de revelation de l'expression de la proteine alk par l'immunohistochimie</b>	98
<b>Tableau 6 : les principales avantages et limites de la FISH:[240]</b> .....	100
<b>Tableau 7: les differentes mutations detectees par la plateforme idylla du gene egfr[243] : .....</b>	103
<b>Tableau 8: exemple d'un resultat d'un patient affiche par le systeme idylla[243]</b> .....	104
<b>Tableau 9: tableau comparatif des differentes plateformes ngs, volume d'analyse et faisabilite [245] :</b> .....	105
<b>Tableau 10: tableau recapitulatif des resultats de l'etude eurtac, ensure,et optimal</b> .....	109
<b>Tableau 11: tableau recapitulatif des resultats de l'etude ipass, first signal,wjtog 3405 et nej002</b> .....	113
<b>Tableau 12: tableau recapitulatif des resultats de l'etude ctong 0901 :</b> .....	114
<b>Tableau 13: principales molecules en developpement disponibles ciblant les insertions exons 20:</b> .....	124
<b>Tableau 14: Les arguments en faveur des anti-alk de differentes generation:</b> .....	140



*Table des matières*

# TABLE DES MATIERES

<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>II-Matériels ET Méthodes .....</b>	<b>5</b>
<b>A. STRATEGIE DE RECHERCHE .....</b>	<b>6</b>
<b>B. CRITERES D'ELIGIBILITE .....</b>	<b>6</b>
<b>C. RECUEIL DES DONNEES.....</b>	<b>7</b>
<b>III-Résultats .....</b>	<b>8</b>
<b>IV- Rappel.....</b>	<b>11</b>
<b>A. RAPPEL ANATOMIQUE : .....</b>	<b>12</b>
<b>B. L'HISTOLOGIE DU TISSU PULMONAIRE .....</b>	<b>15</b>
<b>V-Discussion.....</b>	<b>18</b>
<b>A. LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES : .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Epidémiologie : .....</b>	<b>19</b>
<b>a-Epidémiologie descriptive : .....</b>	<b>19</b>
<b>a.1. au niveau mondial.....</b>	<b>19</b>
<b>a.2. Epidémiologie Marocaine .....</b>	<b>21</b>
<b>b- Facteurs de risque : .....</b>	<b>23</b>
<b>b-1) Le tabac.....</b>	<b>24</b>
<b>b-2) Expositions professionnelles .....</b>	<b>25</b>
<b>b-3) Expositions environnementales .....</b>	<b>26</b>
<b>b-3-1 Le radon .....</b>	<b>26</b>
<b>b-3-2 La pollution atmosphérique .....</b>	<b>26</b>
<b>b-4) Facteurs diététiques .....</b>	<b>27</b>
<b>b-5) Facteurs de risque personnels.....</b>	<b>27</b>
<b>b-6) Susceptibilité génétique .....</b>	<b>28</b>
<b>c- Epidémiologie moléculaire : .....</b>	<b>28</b>
<b>c.1 Les mutations EGFR : .....</b>	<b>30</b>
<b>c.2 Le réarrangement ALK.....</b>	<b>32</b>
<b>c.3 Réarrangement ROS1 .....</b>	<b>33</b>

<b>c.4 Mutation BRAF V600E</b> .....	33
<b>c.5 Mutations de KRAS :</b> .....	33
<b>c.6 Mutation HER 2</b> .....	34
<b>c.7 Mutation MET</b> .....	34
<b>c.8 Mutation PIK3CA</b> .....	34
2-Anatomopathologie .....	35
<b>a .Macroscopie</b> .....	35
<b>b. Histologie</b> .....	35
<b>c. Immunohistochimie :</b> .....	39
<b>d. Classifications anatomopathologique :</b> .....	40
3. Histoire naturelle du cancer pulmonaire :	40
4)Diagnostic :	42
<b>a) Circonstances de découverte:</b> .....	42
<b>a.1. Les signes respiratoires :</b> .....	43
<b>a.1.1. La Toux Sèche</b> .....	43
<b>a.1.2. L'hémoptysie</b> .....	43
<b>a.1.3. Les douleurs thoraciques</b> .....	43
<b>a.1.4. La dyspnée</b> .....	43
<b>a.1.5. Les épisodes de suppuration bronchique</b> .....	44
<b>a.2. Les syndromes médiastinaux:</b> .....	44
<b>a.2.1. L'atteinte trachéale ou bronchique</b> .....	44
<b>a.2.2. L'atteinte œsophagienne</b> .....	44
<b>a.2.3. La compression du canal thoracique</b> .....	44
<b>a.2.4. La compression veineuse</b> .....	45
<b>a.2.5. La compression nerveuse</b> .....	45
<b>a.3. Les signes de dissémination</b> .....	46
<b>a.4. Les signes généraux</b> .....	46
<b>a.5. Les syndromes paranéoplasiques</b> .....	46
<b>a.5.1. L'hippocratisme digital</b> .....	46
<b>a.5.2. L'hypercalcémie</b> .....	47
<b>a.5.3. Le syndrome de Schwartz-Bartter</b> .....	47

a.5.4. La pseudo myasthénie de Lambert-Eaton.....	47
a.5.5. La neuropathie sensitive de Denny-Brown.....	47
a.5.6. Les autres syndromes paranéoplasiques neurologiques.....	47
<b>b. Interrogatoire .....</b>	<b>48</b>
<b>c. L'examen physique.....</b>	<b>49</b>
<b>d. Examens complémentaires .....</b>	<b>49</b>
d.1. bilan biologique.....	49
d.2. La radiologie .....	50
d.2.1. La radiographie standard .....	50
d.2.2. La tomodensitométrie ou scanner .....	52
d.2.3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN).....	53
d.3. Confirmation histologique .....	54
d.3.1 La fibroscopie bronchique .....	54
d.3.2 Echo-endoscopie bronchique (EBUS) ou œsophagienne.....	56
d.3.3 Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille .....	56
d.3.4 Autres techniques diagnostiques .....	56
<b>E. Bilan d'extension.....</b>	<b>57</b>
e.1 Bilan d'extension locorégionale .....	58
e.2 Bilan d'extension métastatique.....	60
<b>F. Le bilan du terrain.....</b>	<b>61</b>
a. Buts :.....	63
b. Moyens :.....	63
b.1) La chirurgie:.....	63
b.2) La radiothérapie : .....	64
b.3) Traitements médicaux systémiques .....	66
b.3.1 Chimiothérapie cytotoxique.....	67
b.3.2 les anti-angiogéniques.....	70
b.3.3 Immunothérapie : .....	71
b.4) Traitements symptomatiques.....	76
<b>B. LA MEDECINE DE PRECISION DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES :.....</b>	<b>77</b>

<b>1-Définitions et évolution des concepts</b> .....	77
<b>2.Rationnel</b> .....	83
<b>a. Les mutations activatrices de l'EGFR :</b> .....	<b>83</b>
<b>b. Réarrangement EML4-ALK :</b> .....	<b>86</b>
<b>c.Réarrangement ROS1 :</b> .....	<b>88</b>
<b>d.Les mutations de la voie RAS (BRAF/KRAS) :</b> .....	<b>88</b>
<b>e. Autres addictions oncogéniques :</b> .....	<b>91</b>
<b>e.1 Mutations de HER2</b> .....	91
<b>e.2 Mutations PI3K :</b> .....	91
<b>e.3 L'amplification de MET:</b> .....	92
<b>e.4 le mécanisme de la fusion NTRK.</b> .....	93
<b>e.5 Réarrangement RET</b> .....	93
<b>3. Diagnostic moléculaire:</b> .....	94
<b>a-Population cible</b> .....	<b>94</b>
<b>b-Techniques :</b> .....	<b>95</b>
<b>1. Biopsie solide versus liquide : [234-235]</b> .....	95
<b>2. Immunohistochimie :</b> .....	97
<b>3.FISH : L'hybridation in situ fluorescence.</b> .....	99
<b>4. Tests monogènes {PCR}</b> .....	101
<b>5. NGS et ADN tumoral circulant :</b> .....	105
<b>4-Ciblage thérapeutique:</b> .....	107
<b>a. Anti EGFR :</b> .....	<b>107</b>
<b>4-1-1ITK De première génération :</b> .....	108
<b>a)L'ERLOTINIB.</b> .....	108
<b>b ) LE GEFITINIB.</b> .....	111
<b>4-1-2 ITK de deuxième génération</b> .....	116
<b>a)AFATINIB.</b> .....	116
<b>b)Dacomitinib</b> .....	118
<b>4-1-3 ITK de troisième génération</b> .....	119
<b>a)Osimertinib.</b> .....	119
<b>4-1-4 les ITK ciblant les mutations de l'exon 20</b> .....	123

<b>b. Les inhibiteurs tyrosine kinase de l'ALK:</b> .....	<b>124</b>
<b>b.1 Les anti ALK de première génération</b> .....	124
<b>b.2 Les anti ALK de deuxième génération</b> .....	126
<b>b.3 Les anti ALK de troisième génération</b> .....	130
<b>c. Autres</b> :	<b>132</b>
<b>c.1 Réarrangement ROS1</b> :	132
<b>c.2 Mutation de KRAS G12C</b> :	133
<b>c.3 Mutations BRAF</b> :	134
<b>c.4 Mutation HER2</b> .....	134
<b>c.5 Fusion de NTRK</b> .....	134
<b>c.6 Amplification MET</b> :	135
<b>c.7 Fusion du gène RET</b> :	136
5-implications thérapeutiques :	137
<b>a. Traitement des cancers bronchiques avec addictions oncogéniques</b> .....	<b>137</b>
<b>a.1 Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR</b> .....	137
<b>a .1.1 En première ligne</b> .....	137
<b>a .1.2 Stratégie à progression tumorale</b> .....	138
<b>a .1.3 en situation adjuvante</b> .....	139
<b>a.2. Tumeur avec réarrangement de ALK</b> .....	139
<b>a.2.1 . Traitement de 1ère ligne</b> .....	139
<b>a.2.2 Progression sous ITK de première ligne</b> .....	140
<b>a.3 autres</b> .....	143
<b>b. Résistances</b> :	<b>143</b>
<b>b-1 Définitions</b> .....	143
<b>b-2 Profils cliniques</b> .....	144
<b>b-3 mécanismes</b> .....	145
<b>b-3-1 Voie EGFR</b> .....	146
<b>b-3-2 Voie ALK</b> .....	147
<b>b-3-3 autres</b> :	149
<b>c. Toxicités</b> .....	<b>150</b>
<b>d. Interactions médicamenteuses</b> :	<b>153</b>

<b>6) Perspectives:[365]</b> .....	<b>155</b>
<b>VI. Conclusion</b> .....	<b>159</b>
<b>VII. Annexes</b> .....	<b>161</b>
<b>VIII. Resume</b> .....	<b>167</b>
<b>References</b> .....	<b>170</b>



# *I. Introduction*

Les cancers broncho-pulmonaires sont des tumeurs malignes développées aux dépens des structures bronchiques et/ou plus rarement du parenchyme pulmonaire. Ils peuvent être primaires ou secondaires [1,2].

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus couramment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer en 2020, représentant environ 11,4 % des cas incidents et 18 % de la mortalité par cancer. [3]

Au Maroc, le cancer broncho-pulmonaire est au premier rang des cancers chez l'homme et constitue un véritable problème de santé publique.

Le tabagisme est son principal facteur de risque responsable d'environ 85% des cas. Mais des cancers bronchiques surviennent en nombre croissant chez les non-fumeurs... [3].

Le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire est anatomopathologique [3], il repose sur l'étude morphologique, complétée par une étude immunohistochimique. Ce diagnostic est souvent tardif et se fait à un stade localement avancé ou métastatique [4].

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic des cancers broncho-pulmonaires reste mauvais avec une survie globale de 10 à 20% à 5 ans tous stades confondus [4].

On sépare les cancers bronchiques en cancers non à petites cellules, les plus fréquents (85% des cas) et en cancers à petites cellules dont la présentation Clinique, les stratégies thérapeutiques et le pronostic diffèrent. [5].

Les cancers bronchiques non à petites cellules sont eux-mêmes distingués entre adénocarcinomes et cancers épidermoïdes. Cette distinction a une importance prédictive de la réponse au traitement, de sa toxicité mais aussi et surtout pour la recherche d'altérations moléculaires.

La recherche d'altérations moléculaires potentiellement exploitables par des thérapies ciblées a révolutionnée la prise en charge de ces cancers.

Pour définir les cibles thérapeutiques, la notion d'addiction oncogénique est décrite comme la dépendance physiologique des cellules tumorales à l'activité spécifique d'un oncogène activé ou surexprimé [6].

Ces altérations oncogéniques, dites motrices, sont nécessaires pour maintenir la cancérogenèse dont l'inhibition doit altérer la croissance et la progression tumorale.

Les principales anomalies motrices dans le domaine de l'oncologie thoracique sont actuellement les mutations de l'EGFR, de KRAS, de BRAF et de HER2, ainsi que la translocation EML4-ALK. L'éventail de ces anomalies se modifie rapidement avec l'évolution des connaissances.

Le ciblage thérapeutique des anomalies moléculaires améliore considérablement la survie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules [7]. Ce ciblage thérapeutique a d'ailleurs développé de façon concomitante les moyens de diagnostic moléculaire, il a conduit à une meilleure connaissance et prise en charge des toxicités associées.

Néanmoins, Ce ciblage présente des limites : spécificité et sensibilité des tests compagnons, cout de traitement, apparition inéluctable de résistances avec de multiples mécanismes d'échappement, difficultés à évaluer la réponse de la maladie aux traitements avec les critères conventionnels, et une multiplication des options thérapeutiques. C'est l'enjeu d'une médecine personnalisée.

La médecine personnalisée est souvent définie comme le fait de donner le bon médicament à la bonne personne au bon moment et à la bonne dose. Une personnalisation de la stratégie thérapeutique représente un bénéfice pour le patient qui reçoit le traitement le plus adapté sur la base des résultats de tests biologiques et moléculaires pratiqués sur la tumeur et qui n'est pas exposé à des toxicités inutiles.

Le but de notre travail est de couvrir les actualités thérapeutiques dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules à l'ère de la médecine personnalisée.

Cette approche nous permettra aussi de :

- de dresser le profil mutationnel des carcinomes broncho-pulmonaires.
- Donner un aperçu sur les progrès de diagnostic moléculaire
- -Affiner les indications thérapeutiques et la prise en charge des carcinomes broncho-pulmonaires avec addiction actionnables.

**Seront exclus de ce travail**, les carcinomes à petites cellules ainsi que les données liées à l'immunothérapie, innovation thérapeutique ciblant le microenvironnement immunitaire.



## *II-Matériels ET Méthodes*

## **A. STRATEGIE DE RECHERCHE**

Une recherche systématique des bases de données électroniques PubMed, Cochrane, Scopus, science direct et MedScape a été effectuée conformément à la déclaration PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Des listes de titres, d'extraits ou de mots-clés ont été recherchées, de Janvier 2020 à 2022, pour des combinaisons des termes de recherche libre suivants : Cancer du poumon, médecine de précision, addictions oncogéniques, anomalies moléculaires. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, RET, MET, HER2. La recherche a été effectuée pour chaque terme seul ou en combinaison avec ‘cancer du poumon métastatique’ et ‘actualités thérapeutiques’

Les termes de recherche ont été modifiés pour correspondre à l’arborescence et aux descripteurs des bases de données.

Ont été consultés également les guidelines des sociétés savantes nationales et internationales : NCCN [8] ESMO, [9] l’AMFROM[10], référentiel de l’AURA [11].

## **B. CRITERES D'ELIGIBILITE**

Les titres et les résumés de chaque étude disponible ont été examinés, en mettant l'accent sur les caractéristiques épidémiologiques, moléculaires, diagnostiques et thérapeutiques du cancer du poumon métastatique.

Seuls articles scientifiques en Français ou anglais de type méta analyses, revue de la littérature ou faisant état de données originales ont été inclus

Les études qui n'ont pas fait état d'un résultat précis et détaillé ou qui n'ont pas ajouté de nouveauté ont été exclues.

Les études animales et les articles d’opinion ont été exclus.

## **C. RECUEIL DES DONNEES**

Une première sélection a été réalisée grâce aux titres des articles. Par la suite, les résumés ont été analysés pour ne garder que les articles qui répondent aux critères d'éligibilité.

Enfin une recherche manuelle a été effectuée à partir des sources contenues dans les revues sélectionnées et non détectées par la recherche initiale.



### *III-Résultats*

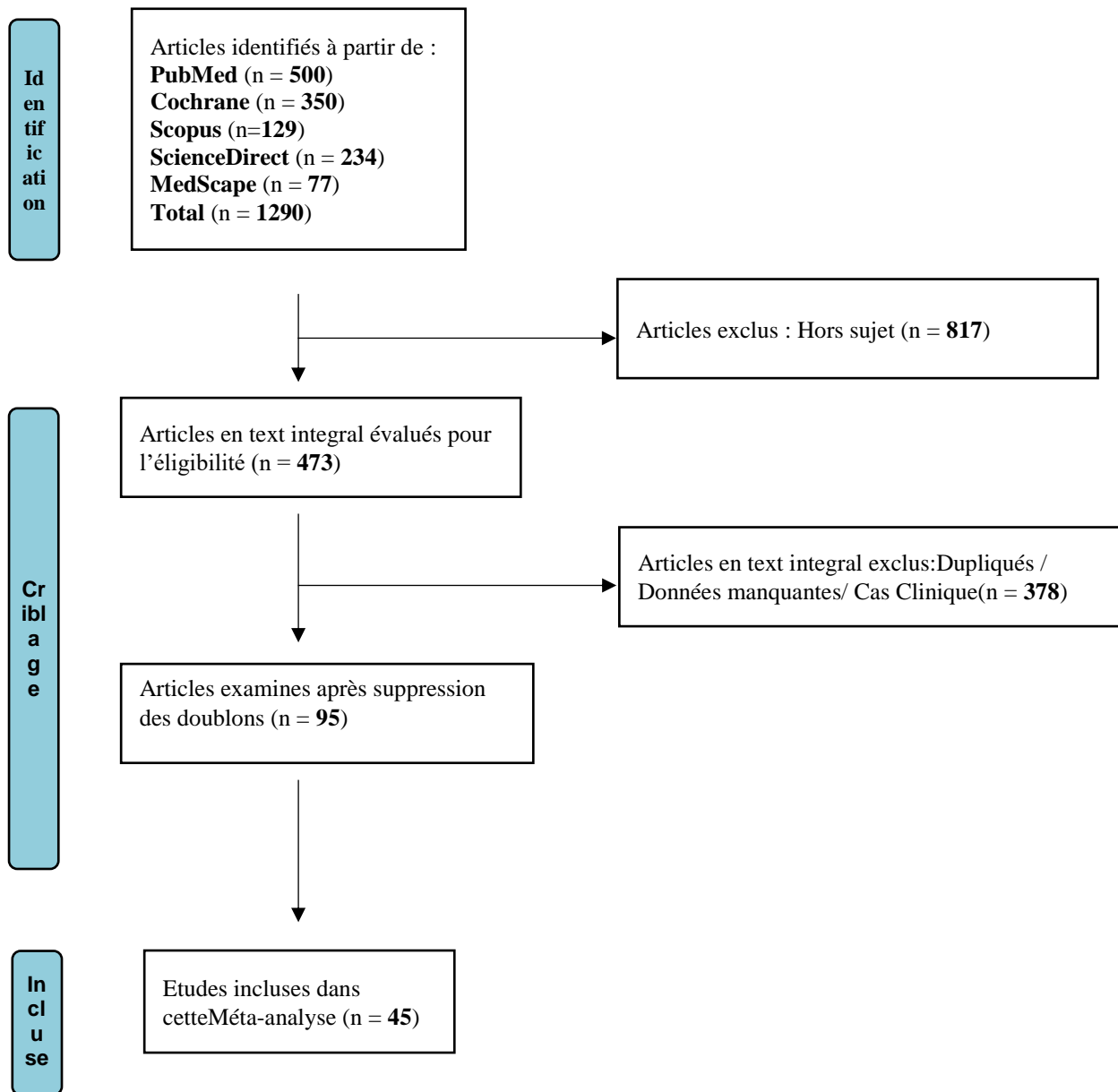


Figure 1 : Arborescence de recherche bibliographique

Dans le cadre de cette revue de littérature, Après avoir récolté une panoplie de dossiers identifiés d'un total de 1290 articles depuis les sources suivantes : PubMed (500 articles), medScape (77 articles) , Science Direct (234 articles), Scopus(129 articles) ,Cochrane 350 articles dans le but de les mettre en étude approfondie . 817 dossiers ne répondant pas au thème à analyser ont été exclu.

L'analyse de l'éligibilité des articles selon les critères d'inclusion et d'exclusion a porté sur l'évaluation de 473 articles en texte intégral .Après suppression des doublons(95) et ceux dupliqués ou qui représentent des données manquantes (378 dossiers). 45 articles ont été sélectionnées pour examen. (Figure 1)



*IV- Rappel*

## A. RAPPEL ANATOMIQUE :

La respiration est un processus par lequel les structures assurant cette fonction, permettent un échange gazeux nécessaire pour le maintien de la respiration à l'échelle cellulaire.

La fonction respiratoire est assurée par l'appareil respiratoire qui est formé de deux constituants principaux :

- un système de conduction permettant le transfert et le conditionnement de l'air inspiré jusqu'au milieu d'échange ;
- le milieu d'échange qui est le tissu pulmonaire

Les poumons sont constitués de deux formations situées latéralement dans la cavité thoracique, séparées par le médiastin. Ils reposent sur le diaphragme qui délimite la cavité abdominale supérieure.

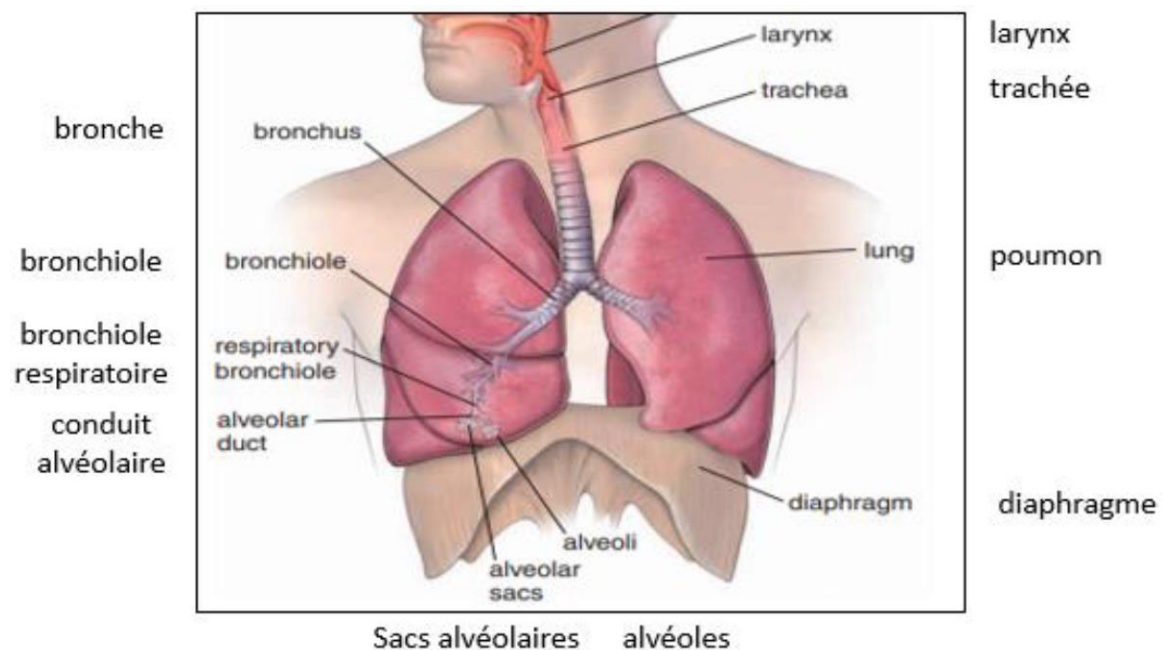


Figure 2: Localisation anatomique des poumons humains [7]

Les poumons sont des structures rose-grisâtres, très résistantes et élastiques. Ils sont séparés des organes intra-thoraciques par une séreuse : la plèvre, qui permet leur glissement lors des mouvements respiratoires.

Les poumons sont constitués de deux lobes à gauche et trois à droite, séparés par des scissures.

Au niveau des hiles pulmonaires, les structures bronchiques et vasculaires pénètrent dans le tissu pulmonaire et s'effectue la réflexion de la séreuse pleurale.



Figure 3: Anatomie des poumons [12]

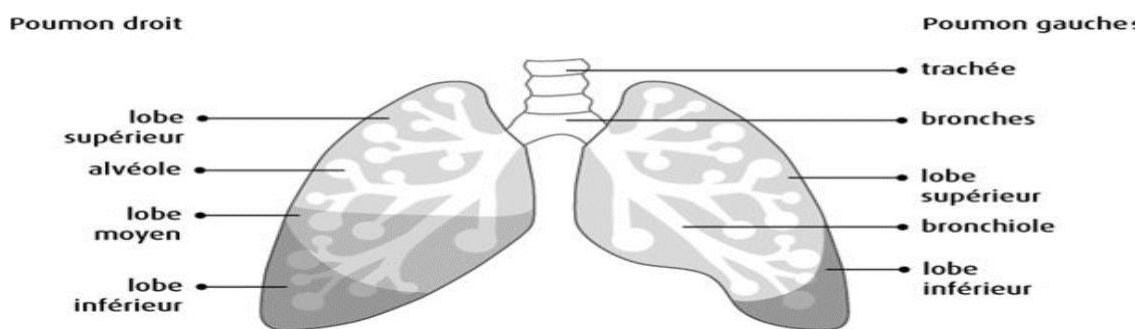


Figure 4: Vue de face du poumon montrant les lobes pulmonaires [13]

Le tissu pulmonaire est macroscopiquement homogène spongieux. La teinte rose habituellement due à la perfusion du tissu, est modifiée par la fixation de la pièce, et le taux d'exposition aux agents polluants divers.

La partie distale terminale des voies de conduction est la bronchiole terminale. Cette dernière se divise en ramifications courtes appelées bronchioles respiratoires car leur paroi contient des alvéoles. Chaque bronchiole respiratoire se divise en segments appelés canaux alvéolaires sur lesquels s'ouvrent des sacs alvéolaires et des alvéoles.

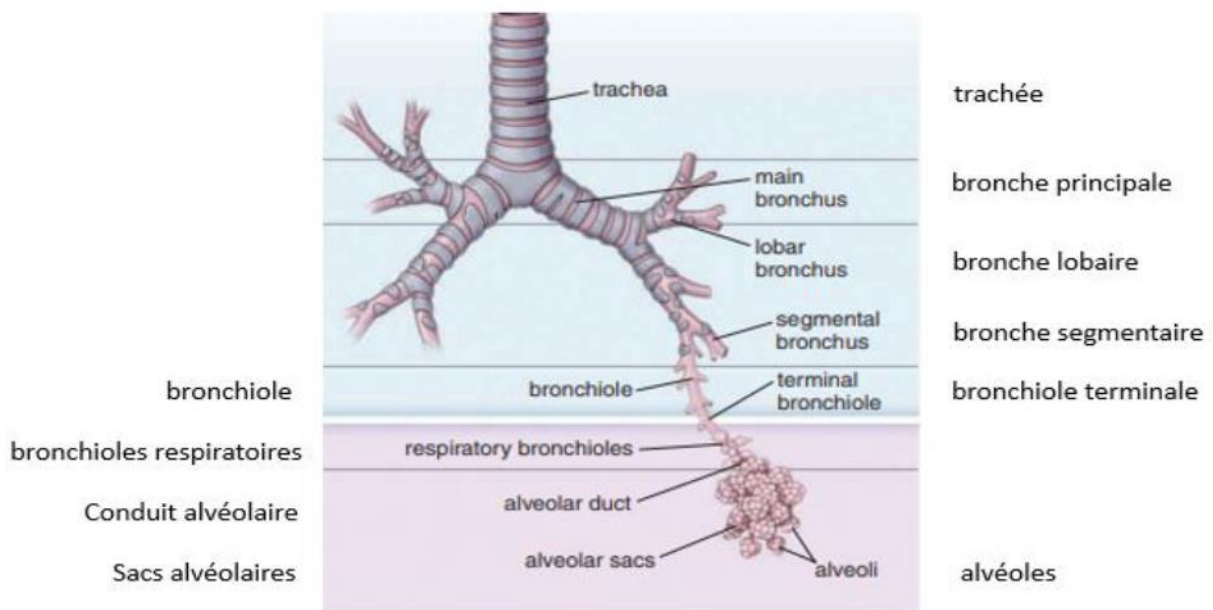


Figure 5: Anatomie de l'arbre bronchique [14]

## **B. L'HISTOLOGIE DU TISSU PULMONAIRE**

Tout l'arbre respiratoire, du larynx sous-glottique jusqu'aux bronchioles terminales, est tapissé par un revêtement respiratoire pseudo-stratifié cilié associant trois types cellulaires principaux :

- des cellules épithéliales ciliées,
- des cellules mucosécrétantes, et
- des cellules basales.

La muqueuse bronchique contient aussi de rares cellules neuro-endocrines porteuses de granules de type neuro-sécrétoire.

De nombreuses glandes sous-muqueuses mucosécrétantes sont distribuées tout le long de l'axe trachéo-bronchique à l'exception des bronchioles.

La bronchiole terminale possède un revêtement cylindrique cilié dépourvu de cellules caliciformes, contenant de rares cellules non ciliées appelées cellules de Clara. Ces dernières forment le type cellulaire principal de l'épithélium des bronchioles respiratoires [15].

Les parois alvéolaires (cloisons ou septums alvéolaires) sont constituées, en allant du sang vers l'air alvéolaire, des éléments suivants : l'endothélium capillaire, une membrane basale, le tissu conjonctif et l'épithélium alvéolaire.

Dans les lumières alvéolaires, les macrophages alvéolaires appartenant au système phagocytaire mononucléé, contiennent souvent des particules anthracéniques ou autres éléments phagocytés chez les tabagiques.

L'épithélium alvéolaire est formé d'une couche continue de cellules, de deux principaux types :

Les pneumocytes de type I (ou pneumocytes membraneux ou cellules de Clara) aplatis, tapissant 95% de la surface alvéolaire et interviennent dans les échanges gazeux entre l'air intra-alvéolaire et les compartiments sanguins du poumon.

Les pneumocytes de type II Ne couvrent que 5 % environ de la surface épithéliale, sont de forme cubique à arrondie, responsables de la synthèse de surfactant, qui fluidifie le mucus et facilite les échanges gazeux, en réduisant la tension superficielle, empêche l'alvéole de se collaber.[16].

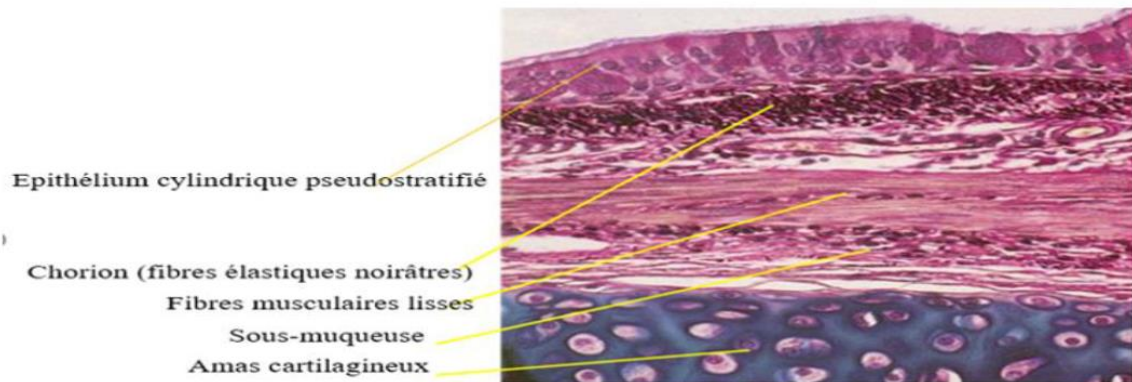


Figure 6: Coupe histologique des structures bronchiques

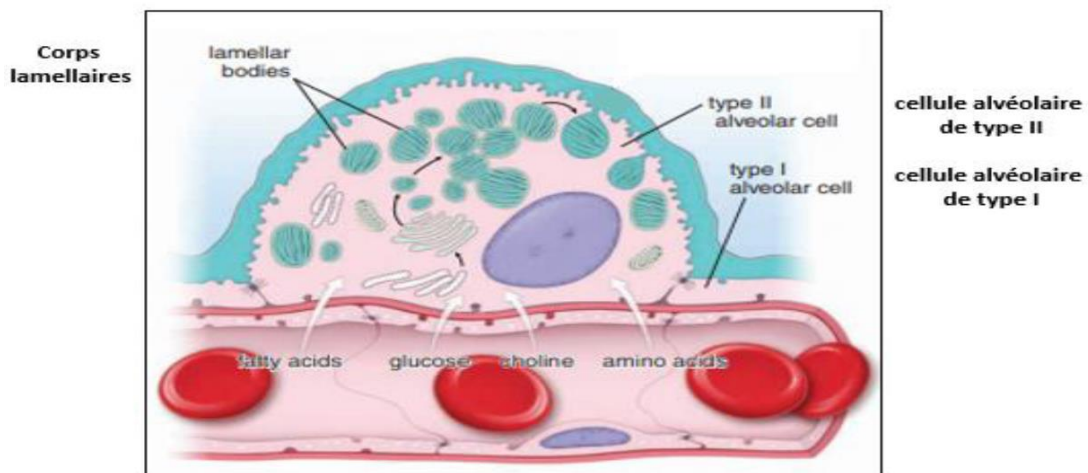
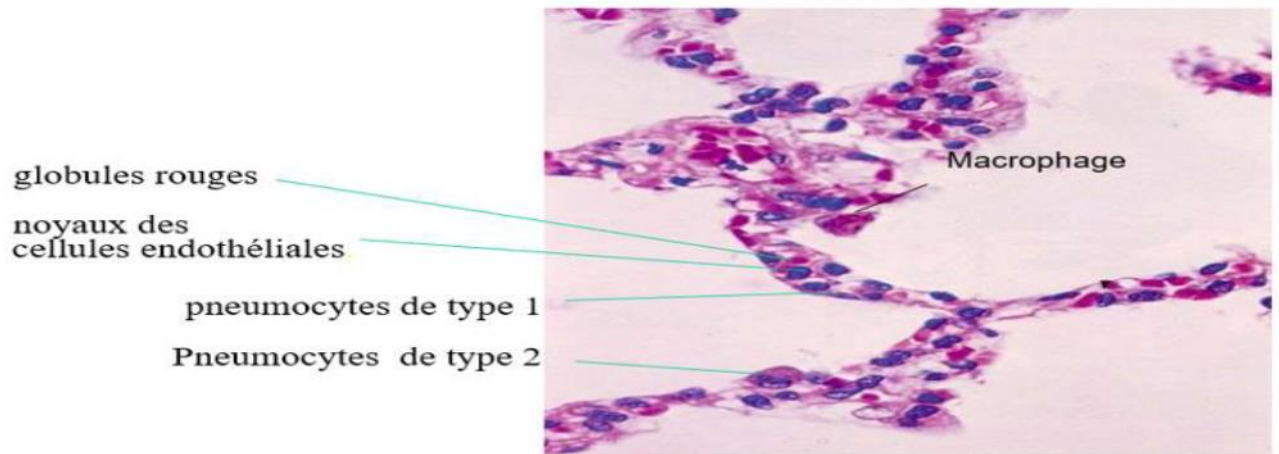


Figure 7: Représentation schématique des cellules alvéolaires [17]



**Figure 8: Coupe histologique de la structure de la paroi alvéolaire**



*V-Discussion*

## A. LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES :

### 1. Epidémiologie :

#### a-Epidémiologie descriptive :

##### a.1. au niveau mondial

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde.

Avec environ 2,2 millions de nouveaux cas de cancer et 1,8 million de décès, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus couramment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer en 2020, représentant environ 11,4 % des cas incidents et 18 % de la mortalité par cancer. [18]

Le cancer du poumon est la première cause de morbidité et de mortalité par cancer chez l'homme, alors que chez la femme, il occupe la troisième place pour l'incidence, après les cancers du sein et colorectal, et la deuxième pour la mortalité, après le cancer du sein. [19]

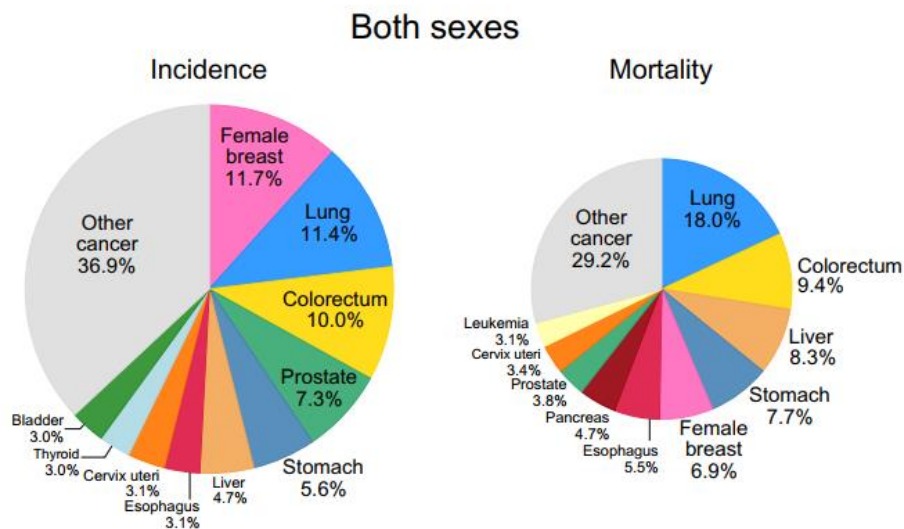


Figure 9: Taux incidence et de mortalité par cancer dans le monde en 2020 [19]

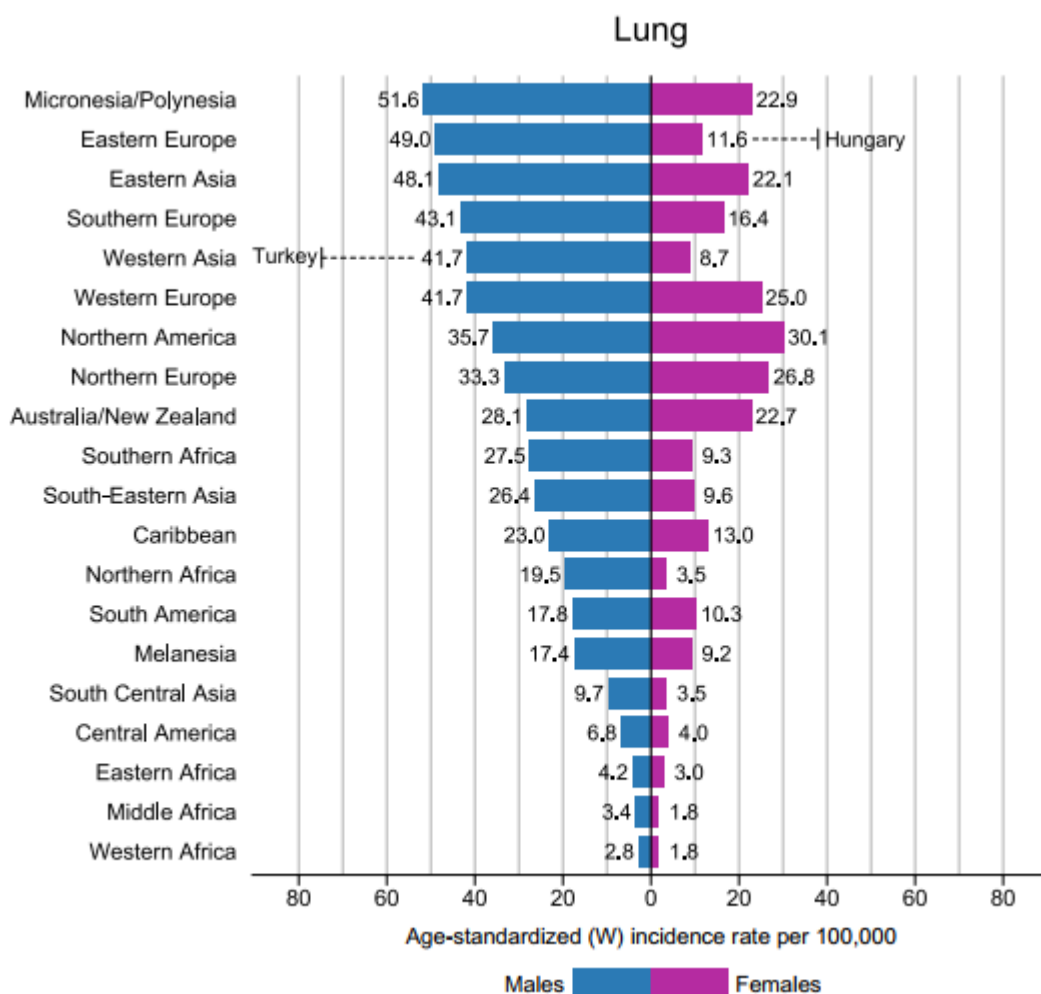
C'est encore une maladie majoritairement masculine, les taux d'incidence et de mortalité sont environ 2 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes, bien que le sex-ratio varie considérablement d'une région à l'autre, allant de 1,2 en Amérique du Nord à 5,6 en Afrique du Nord.

Pourtant, L'incidence du CBP chez les femmes est en augmentation, probablement en raison de l'augmentation du tabagisme féminin [20]. D'autres caractéristiques féminines sont impliquées, notamment les hormones, l'hérédité et l'exposition moléculaire.

D'une façon générale, l'incidence du cancer bronchique est élevée dans les pays à forte consommation tabagique alors que, au contraire, elle décroît dans les pays où les campagnes anti-tabac ont été instituées précocement. L'augmentation de l'incidence et de la mortalité est particulièrement marquée dans les pays émergents où l'épidémie tabagique s'est installée récemment [21].

Chez l'homme, les taux d'incidence les plus élevés semblent se voir en Micronésie/Polynésie, en Europe de l'Est et du Sud, en Asie de l'Est et de l'Ouest, où la Turquie a le taux le plus élevé au niveau mondial. Les taux d'incidence restent généralement faibles en Afrique, bien qu'ils varient d'intermédiaires à élevés dans les régions du sud et du nord. (Figure 9)

Chez les femmes, les taux d'incidence les plus élevés se trouvent en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest, en Micronésie/Polynésie et en Australie/Nouvelle-Zélande, la Hongrie ayant les taux spécifiques par pays les plus élevés. Les taux sont également élevés en Asie de l'Est, avec une forte représentativité des femmes chinoises, reflet d'une forte pollution de l'air ambiant extérieur et d'une exposition à d'autres agents inhalables. (figure9)



**Figure 10: Taux d'incidence du cancer du poumon dans le monde**

### **a.2. Epidémiologie Marocaine**

Au Maroc, pour la période 2013-2017, du Registre du cancer de la région du Grand Casablanca, un total de 3124 nouveaux cas de cancer pulmonaire a été enregistré représentant 12,4 % du total des cas incidents. Une prédominance du sexe masculin a été notée, constituant ainsi 26 % environ de tous les cancers de l'homme versus 2,9 % de tous les cancers de la femme. Son incidence brute était de 25,3 pour 100000 chez l'homme et de 3,9 pour 100000 chez la femme. Les classes d'âge ayant enregistré plus de cas de cancer pulmonaire étaient celles comprises entre 55 et 69 ans chez l'homme représentant ainsi 57 % des cas et 56 % des cas pour les deux sexes. Les taux d'incidence

augmentaient avec l'âge enregistrant un pic de 203,2 pour 100000 hommes à 65-69 ans. 76,5 % des cas sont diagnostiqués au stade IV [22]

Selon le registre de rabat,pour la période 2008-2012.Le cancer pulmonaire occupe le premier rang des cancers chez l'homme(figure 10).

Parmi ces cas 90 % des cancers sont de sexe masculin et 10% sont de sexe féminin.

80% des cas semblent se voir entre 45 et 74 ans. le taux d'incidence spécifique du cancer du poumon augmente avec l'âge: moins de 30 pour 100 000 avant 65 ans contre 200 pour 100 000) a partir de 65 ans.(figure 11). 62 % des cancers du poumon sont métastatiques au diagnostic. Le taux d'incidence à rabat reste inférieur à celui enregistré dans d'autres pays surtout dans les pays de l'ouest ainsi qu'en Turquie. [23]

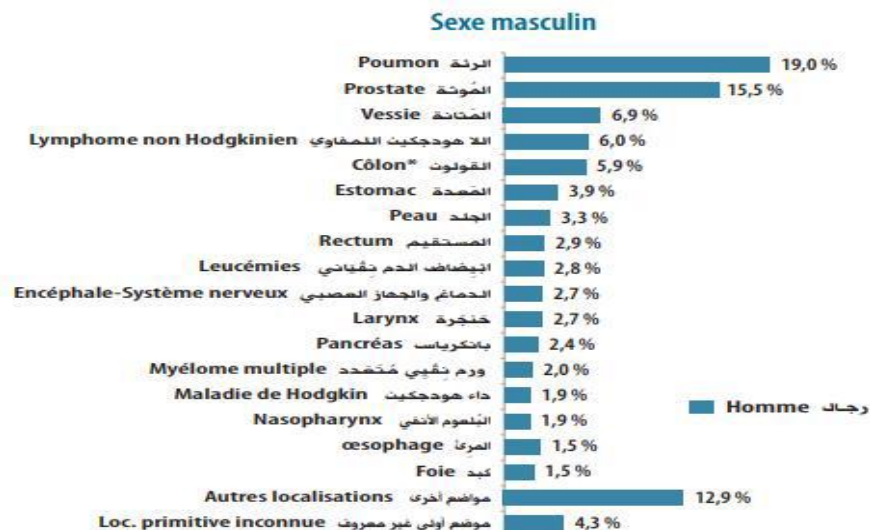


Figure 11: Distribution des cancers selon la localisation à Rabat [23]

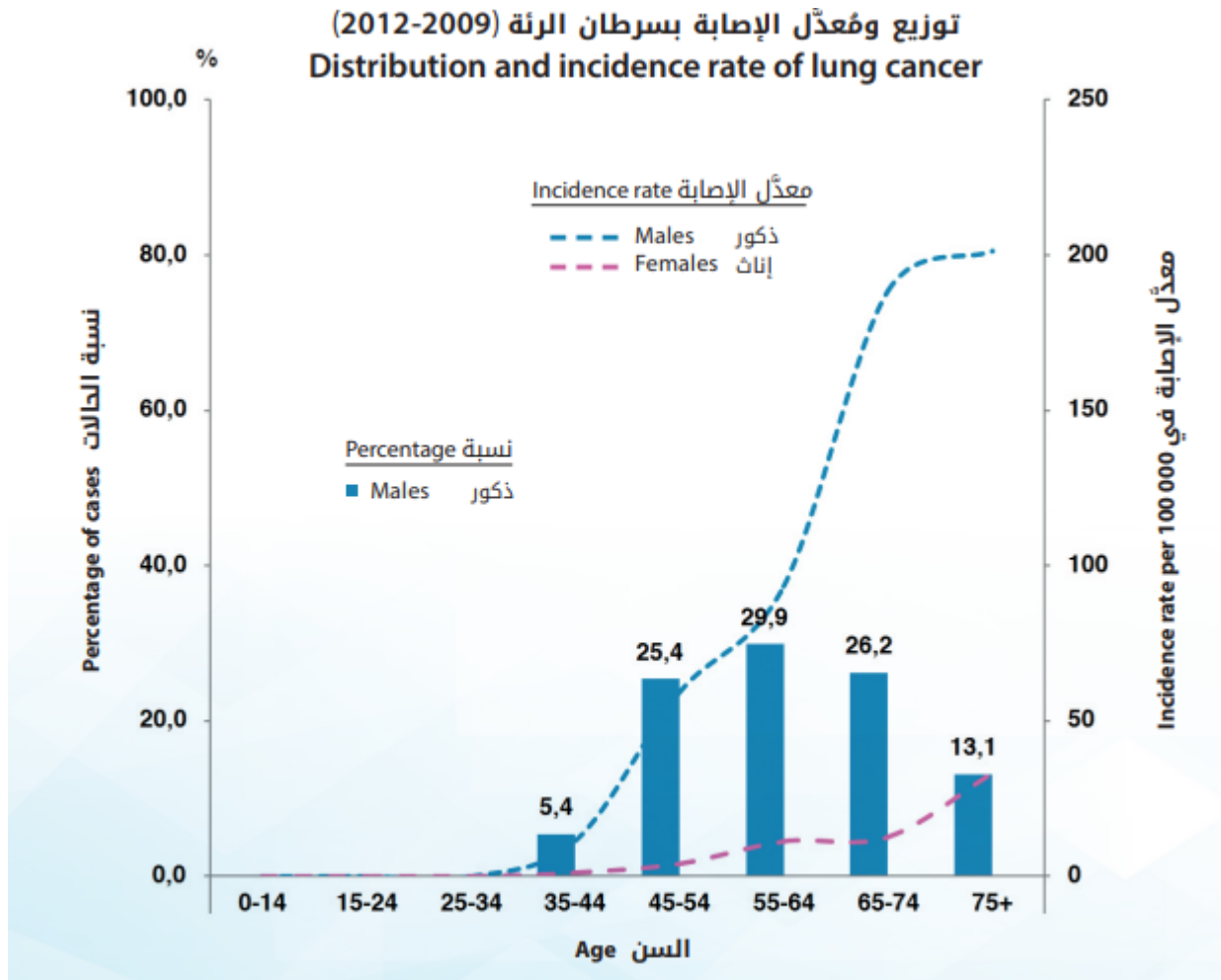


Figure 12: Distribution et taux d'incidence du cancer pulmonaire à Rabat[23]

### **b- Facteurs de risque :**

*Le cancer est rarement dû à une cause unique, le plus souvent c'est une combinaison de facteurs, appelés facteurs de risque.*

*Le cancer du poumon est un cancer principalement lié à l'exposition à des substances présentes dans l'environnement général et professionnel : c'est le premier organe associé à des substances qui pénètrent dans l'organisme par inhalation.*

### **b-1) Le tabac**

Le tabagisme reste de loin le facteur de risque le plus évident [24]. Le risque relative lié au tabagisme actif est estimé, suivant les études entre 10 et 20, [25] par rapport au risque du non-fumeur (qui est défini comme ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de la vie). Le risque de cancer du poumon d'environ 25 % (risque relatif = 1,25).

La consommation quotidienne, la durée d'exposition et l'inhalation de la fumée (rendue possible grâce à l'introduction des cigarettes manufactures) sont des facteurs aggravants.

Le risque augmente de façon linéaire avec la consommation quotidienne (ou cumulée, exprimée en paquets-années) et de façon exponentielle avec la durée du tabagisme.

La fumée de tabac contient plus de 7 000 composants chimiques dont plus de 60 sont reconnus comme cancérigènes [26]. Ces composants de contribuent à la carcinogenèse via l'inflammation chronique, des modifications génétiques (mutations, stress oxydatif) et épigénétiques.

La dépendance au tabac est due à la présence de nicotine dans le tabac [27], Mais c'est la teneur élevée en goudron qui conduit au carcinome pulmonaire. Le goudron est constitué d'environ 3500 composés différents et la plupart d'entre eux sont cancérigènes. Les principaux agents cancérigènes présents dans le goudron peuvent être classés en gros comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les aza-arènes, les N-nitrosamines, les amines aromatiques, les amines aromatiques hétérocycliques et les aldéhydes. Le goudron contient également d'autres substances cancérigènes, des composés organiques comme le 1,3-butadiène et le carbamate d'éthyle, et des composés inorganiques comme l'arsenic, le nickel, le chrome, le cadmium, l'hydrazine, le polonium 210 [28], [29].

Le tabagisme passif serait responsable d'environ 25 % des cancers du poumon du non-fumeur [30], mais ne revient pas à 1 [31] [32].

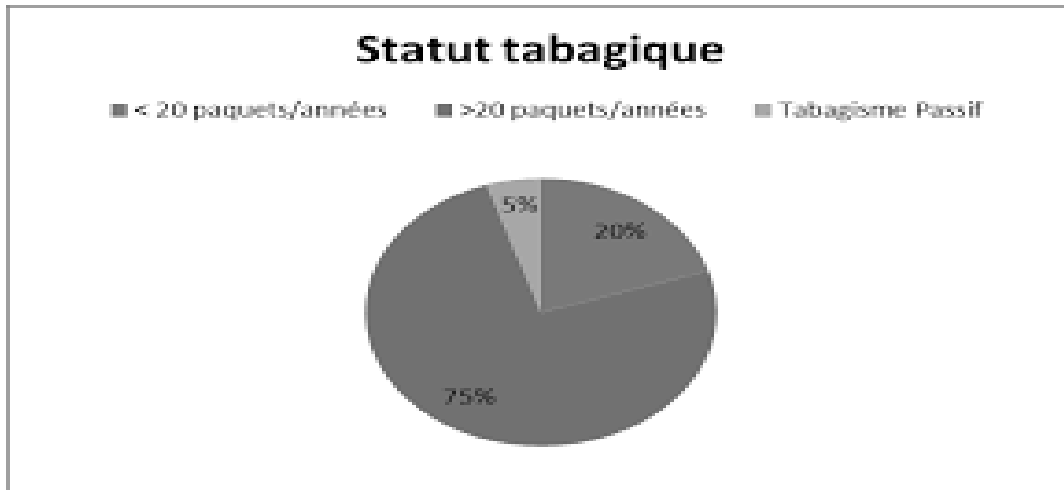


Figure 13: Répartition des CBNPC selon le statut tabagique [33]

### **b-2) Expositions professionnelles**

Les facteurs de risque professionnels reconnus sont l'amiante, l'arsenic, le chrome, le nickel, le béryllium, le cadmium, silice cristalline et la fumée diesel.

L'amiante est la cause professionnelle la plus connue et la plus fréquente de cancer du poumon [34-35]. Il s'agit d'une classe de minéraux fibreux d'origine naturelle, composée principalement de deux types : la serpentine (chrysotile) et l'amphibole (amosite, crocidolite et trémolite) [36-37].

Des études toxicologiques sur des animaux de laboratoire ont montré que toutes les formes d'amiante peuvent provoquer un cancer [38].

L'amiante provoque la cancérogénèse par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (NOS), une réaction inflammatoire chronique, des dommages à l'ADN et des mutations [39-40].

Une étude cas-témoins de Consonni et al. a montré que les maçons courent un risque accru de cancer du poumon en raison de leur exposition à l'amiante et à la silice [41]. la silice déclenche une réaction inflammatoire qui augmente les lésions adénomateuses pré-néoplasiques et les adénocarcinomes [42].

L'arsenic est naturellement présent dans la croûte terrestre et l'homme peut être exposé à l'arsenic par le biais de l'eau, des aliments et de l'air contaminés. Des études ont montré que l'exposition à l'arsenic est positivement liée au cancer du poumon [43]. L'arsenic est présent dans l'eau sous une forme pentavalente, mais lorsqu'il pénètre dans la cellule, il est transformé par des transporteurs membranaires en une forme trivalente d'arsenic plus mortelle (arsénite) [44]. L'arsénite est impliqué dans la formation d'ERO et d'ARN qui conduisent à la cancérogenèse [45].

La participation de ces expositions professionnelles est sous-estimée, notamment du fait du rôle confondant du tabagisme souvent associé.

### **b-3) Expositions environnementales**

#### **b-3-1 Le radon**

Le radon est un gaz radioactif issu de la désintégration de l'uranium, du thorium et du radium. C'est un gaz invisible, sans odeur et sans goût, qui se propage des roches et du sol. IL est en cause dans 5 à 10 % des cas de cancer du poumon. Ainsi, la libération des rayonnements ionisants provoquent des mutations, des dommages chromosomiques tout en affectant les protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, ce qui conduit finalement au développement du cancer [46].

#### **b-3-2 La pollution atmosphérique**

Les émissions des véhicules sont une source majeure de pollution de l'air extérieur, produisant des polluants gazeux et particulaires, dont le monoxyde de carbone, l'ozone, les particules, le dioxyde d'azote, les aldéhydes, le benzène, le 1,3-butadiène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le benzo[a]pyrène et les métaux. La pollution causée par les véhicules est à l'origine d'un large éventail de maladies aiguës et chroniques. Son rôle cancérigène pour le poumon est désormais reconnu [47-48].

Il existe un lien entre l'incidence du cancer du poumon et la concentration de PM<sub>2,5</sub> (particules en suspension dans l'air inférieures à 2,5 micromètres) dans l'air extérieur. Le Centre international de recherche sur le cancer a classé les particules présentes dans l'air pollué parmi les agents cancérigènes de classe 1 [49]. Des études montrent que les personnes exposées à la pollution atmosphérique présentent une fréquence plus élevée de lésions de l'ADN, de mutations des cellules somatiques et germinales et d'autres aberrations chromosomiques [50].

Les résultats d'une méta-analyse menée par Gongbo Chen et al. Indiquent que l'exposition environnementale aux oxydes d'azote, au dioxyde de soufre et aux particules augmente significativement le risque de cancer du poumon [51].

#### **b-4) Facteurs diététiques**

Les fumeurs adoptent généralement un régime alimentaire favorisant le cancer du poumon (faible consommation de fruits et légumes, forte consommation de viande).

#### **b-5) Facteurs de risque personnels**

Le risque de cancer bronchique est augmenté en cas de lien de parenté au premier degré avec un malade [52-53-54-55-56].

Une maladie pulmonaire antérieure influence indépendamment le développement du cancer du poumon chez les non-fumeurs (bronchopneumopathie chronique obstructive - BPCO, emphysème, pneumonie, tuberculose). [57, 58, 59, 60].

Les réponses inflammatoires dans le tissu pulmonaire peuvent être une explication possible de ce risque accru. L'inflammation chronique accroît le risque de dommages à l'ADN. Elle agit comme un initiateur ou un promoteur de la signalisation anti-apoptotique et peut conduire à l'angiogenèse indispensable à la croissance et la dissémination métastatique [61-62-63].

L'activité physique régulière diminue le risque de cancer bronchique. Le surpoids est inversement associé au risque de cancer bronchique.

### **b-6) Susceptibilité génétique**

*L'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs et la présence du cancer du poumon dans les antécédents familiaux soutiennent l'existence d'une susceptibilité génétique. Une approche basée sur des études d'association familiale a été utilisée pour découvrir des gènes associés au cancer du poumon avec une pénétrance élevée et une faible incidence.*

*Dans une méta-analyse portant sur 32 études, le risque de cancer du poumon était deux fois plus élevé chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon, en particulier chez les non-fumeurs [64]. Les études génétiques du cancer du poumon se sont concentrées sur l'identification des mutations et des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) qui augmentent ce risque. Ces études ont identifié des loci de susceptibilité au cancer du poumon en 15q, 22q, 5p et 6p.*

*La variation du locus 9p21.3 est un déterminant important du risque de carcinome épidermoïde pulmonaire. Plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des carcinogènes, la réparation par excision des nucléotides, et des bases et le contrôle du cycle cellulaire semblent jouer également un rôle dans le développement du cancer du poumon [65-66].*

### **c- Epidémiologie moléculaire :**

Les CBNPC représentent 85 % de tous les cancers du poumon et la plupart sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique.

Ces dernières années, la découverte de mutations dans des gènes dits oncogènes dans les carcinomes broncho-pulmonaires a conduit à l'introduction d'une classification moléculaire de ces cancers. [67]

Cette classification moléculaire a permis l'énumération moléculaire des CBNPC avec l'identification de plusieurs mutations somatiques oncogènes, gènes responsables de l'initiation et de la progression tumorale.

Les mutations génétiques ou drivers correspondent à des mutations somatiques ou des translocations de gènes qui seront la cible de thérapies ciblées correspondant aux principes de base de la médecine de précision ou médecine personnalisée.

Ces anomalies sont généralement mutuellement exclusives. [68 -69-70]

Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les non-fumeurs (n'ayant jamais fumé ou ayant fumé < 100 cigarettes au cours de leur vie), anciens fumeurs de longue date (> 10 ans) ou petits fumeurs (< 15 paquets-années) mais ils peuvent également être retrouvés chez des patients fumeurs.

La grande majorité des cancers du poumon liés aux oncogènes sont adénocarcinomes.

Les patients, en général, ont tendance à être plus jeunes, tandis que le sexe féminin et l'origine ethnique est-asiatique en particulier pour les tumeurs avec mutation de l'EGFR.

L'étude Bio-marqueurs France, menée entre 2012 et 2013, a examiné la fréquence de six altérations moléculaires analysées en routine.

18679 analyses moléculaires ont été réalisées sur 17664 patients. Une altération moléculaire a été retrouvée dans 50% des analyses. Dans la population globale, une mutation EGFR a été retrouvée dans 11% des cas, une mutation KRAS dans 29% des cas, un réarrangement ALK dans 5% des cas, des mutations BRAF et PIK3A dans 2% des cas et une mutation HER2 dans 1% des cas (Figure 13).

La mise à jour 2017 des données du registre des cancers de France métropolitaine retrouve 13% de mutations EGFR, 32% de mutations KRAS, 2,6% de mutations ALK, 4% de mutations BRAF et 1,5% de mutations HER2 et de translocations ROS-1.

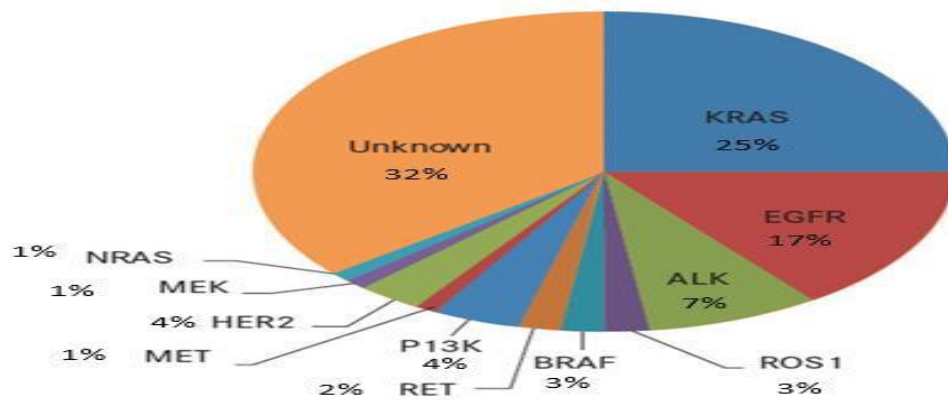


Figure 14: Classification moléculaire des cancers bronchiques non à petites cellules [71]

### c.1 Les mutations EGFR :

Une méta-analyse publiée en 2015 a déterminé une distribution mondiale de la fréquence des mutations de l'EGFR (figure 14). Cette méta-analyse a révélé que les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes dans la population asiatique entre 40 et 50% [72] et dans la population indienne entre 21 et 30% [73,74]. Dans la population caucasienne, elles sont entre 10 et 20% [75,76]. Ces mutations de l'EGFR sont plus fréquentes chez les femmes et les non-fumeurs [77].

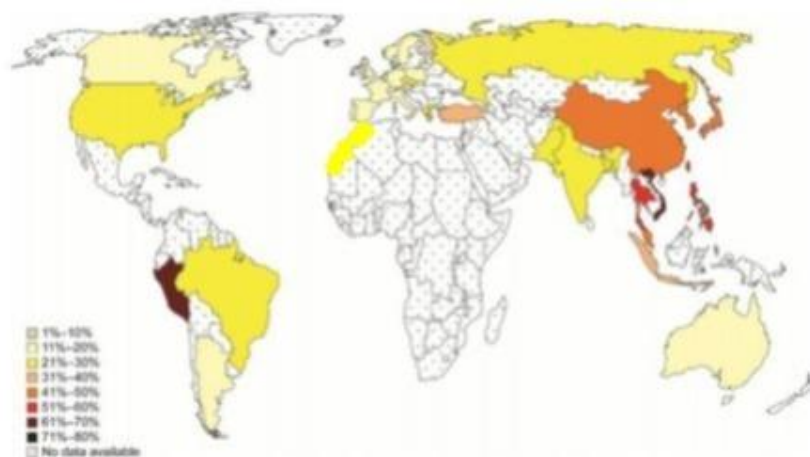
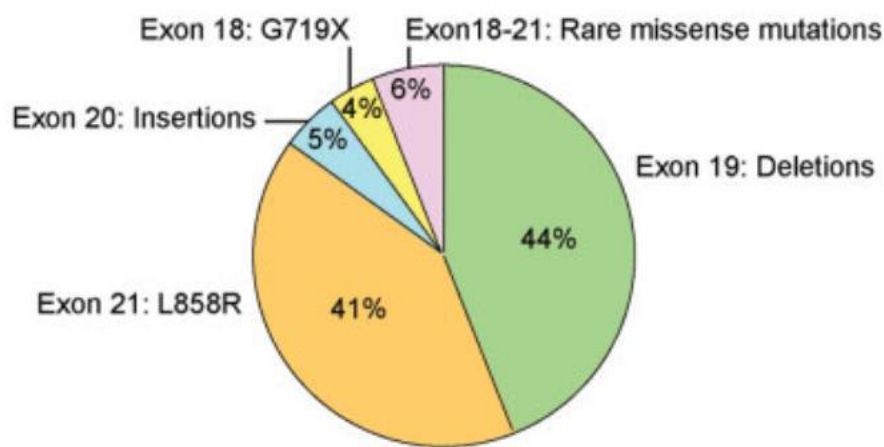


Figure 15: Repartition mondiale des mutations EGFR pour les adénocarcinomes [78]

Les mutations de l'EGFR sont des mutations somatiques et dominantes. Elles se produisent sur 4 exons (exons 18 à 21). Les mutations les plus fréquentes, présentes dans 80 % des cas, sont des délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R dans l'exon 21 [79,80]. Ces mutations entraînent une activation constitutionnelle du récepteur de l'EGFR qui est indépendante de la présence du ligand [79]. La fréquence des différentes mutations activatrices est présentée dans la figure 15.



**Figure 16: Fréquence des différentes mutations activatrices de l'EGFR [79]**

La mutation de substitution de l'exon 20 T790M n'est que rarement trouvée dans les cancers bronchiques naïves de traitement en utilisant des techniques standard, mais est la cause la plus fréquente de résistance aux ITK EGFR de première et deuxième génération (50 à 60 % des cas). Des cas de patients porteurs de mutation germinale T790M ont également été rapportés [81]

Une cohorte marocaine a évaluée la fréquence des mutations EGFR [82]. Un total de 334 patients ont été recrutés, 242 (72,5 %) hommes et 92 femmes (27,5 %), avec un âge moyen de 61,9 ans. 56,9% avaient des antécédents de tabagisme. 94 % des patients présentaient une histologie d'adénocarcinome et 6% une histologie mixte présentant une différenciation partielle d'adénocarcinome, et donc éligibles pour un test EGFR.

Le testing de l'EGFR a révélé la présence d'un R-EGF de type sauvage chez 261 (78,1 %) et un R-EGFm chez 73 (21,9 %).

Les mutations ont été principalement détectées dans l'exon 19 (48 patients ; 65,8 %), suivi de l'exon 21 L858 (13 patients ; 17,8 %), codon de l'exon 21 (4 patients ; 5,5 %) et l'exon 18 (5 patients ; 6,8 %) ;6,8 %), tandis que les mutations de l'exon 20 étaient moins fréquentes (3 patients ; 4,1 %).

Chez les patients atteints d'adénocarcinome, les mutations de l'EGFR étaient indépendamment associées au sexe (41,3 % de femmes contre 14,5 % d'hommes ;  $p < 0,001$ ). 47 (35 %) patients EGFR-positifs étaient non-fumeurs et 23 (13 %) étaient fumeurs ( $p < 0,001$ );

Le taux de mutation de l'EGFR était significativement plus élevé chez les femmes et chez les personnes n'ayant jamais fumé. [82]

### **c.2 Le réarrangement ALK**

Sa prévalence varie de 3 à 7% des CBNPC dans des populations non sélectionnées [83,84,85]. Cette altération est exclusive [85,86], retrouvée dans les adénocarcinomes de type acineux [87] et chez les patients jeunes, non ou peu fumeurs [88]. Il existe une atteinte métastatique multiple, notamment des métastases pleurales et cérébrales [89].

Les Données d'une cohorte Marocaine ont été rapportées.120 patients atteints d'un CBNPC ont été inclus [88]. Tous les échantillons de tumeurs ont été testés\_Pour le réarrangement ALK. 92 patients étaient des hommes (76,7 %) et 28 femmes (23,3 %). L'âge médian était de 63 ans (de 28 à 88 ans). \_87,5 % présentaient une histologie

d'adénocarcinome et 12,5 % une histologie mixte montrant une différenciation partielle d'adénocarcinome, Un réarrangement ALK a été trouvé dans 5 cas (4,2 %) sur les 120 patients inclus. Tous les patients ALK positifs étaient des hommes avec une histologie d'adénocarcinome. Trois étaient non-fumeurs et deux étaient fumeurs. Le réarrangement ALK a été établi par FISH dans deux cas et par IHC Dans trois cas (score 3+).

L'âge moyen des patients présentant un réarrangement ALK positif était plus élevé que celui des patients ayant un réarrangement ALK négatif, une différence statistiquement significative (67,8 contre 63,3 p<0,00). Il n'y avait pas de différence dans l'incidence du réarrangement ALK entre les hommes et les femmes, les fumeurs et les non-fumeurs. [90]

### **c.3 Réarrangement ROS1**

Sa prévalence est d'environ 1 à 2% des CBNPC et ce réarrangement est exclusif [91,92]. On le retrouve le plus souvent chez des patients jeunes, non-fumeurs, d'origine asiatique, atteints d'un adénocarcinome [93].

### **c.4 Mutation BRAF V600E**

Les mutations de BRAF sont présentes dans 1 à 4 % des CBNPC [94,95]. Contrairement au mélanome, les NSCLC présentent des mutations qui ne sont pas V600E dans 88% des cas [94,95]. Elles sont exclusives et surviennent plus fréquemment chez les femmes, les fumeurs et les adénocarcinomes [95,96].

### **c.5 Mutations de KRAS :**

Les mutations KRAS sont présentes dans près d'un tiers de tous les adénocarcinomes, 2 à 7 % des carcinomes épidermoïdes, 13 % des carcinomes à grandes cellules et 10 % des carcinomes adéno-squameux. Ces mutations sont fortement favorisées par le tabagisme, mais il n'est pas rare (5-15% des cas) de voir cette anomalie moléculaire chez les non-fumeurs également. Les sous-types de substitutions ne sont toutefois pas égaux, puisque la mutation G12C apparaît dans plus d'un cas sur deux chez

les fumeurs, alors que la mutation G12D est dominante chez les non-fumeurs (50 %). Les mutations de KRAS sont beaucoup moins fréquentes chez les patients asiatiques (11%). Bien qu'encore controversée, la présence de cette anomalie est souvent considérée comme un facteur de mauvais pronostic et de moindre réponse à la chimiothérapie et aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR.

### **c.6 Mutation HER 2**

Les mutations HER 2 sont des insertions sur l'exon 20. Sa prévalence varie entre 2% et 4% des CBNPC [97,98] et peut atteindre 6% dans les populations sélectionnées [99]. Elles sont plus fréquentes chez les non-fumeurs, les femmes et les patients d'origine asiatique et chez patients présentant un adénocarcinome [100,101]

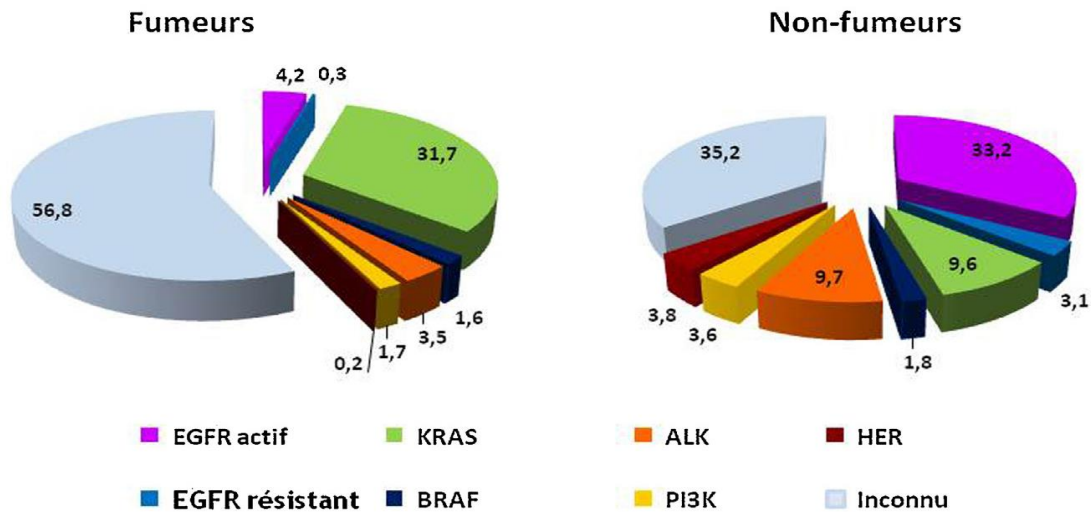
### **c.7 Mutation MET**

Le gène MET sur le chromosome 7 code pour un récepteur à activité tyrosine kinase dont le ligand est le facteur de croissance des hépatocytes [102, 103]. L'activation de la voie MET joue un rôle dans la carcinogenèse des CBNPC, ainsi que dans le cancer gastrique, le cancer du sein et le cancer papillaire du rein. Plusieurs mécanismes conduisent à son activation : amplification dans 4% des NSCLC, mutation activatrice et délétions de l'exon 14, surexpression du ligand [104,105]. Ces mutations sont plus fréquentes dans les carcinomes sarcomatoïdes avec une fréquence allant de 5 à 31,8% [106-107]. Aucune caractéristique clinique associée à cette mutation n'est trouvée.

### **c.8 Mutation PIK3CA**

Les phosphatidylinositol-3-kinases Sous-unité catalytique alpha (PIK3CA) sont des kinases lipidiques [108]. Les mutations de PIK3CA entraînent une prolifération et une survie cellulaire. Elles concernent entre 1 et 3 % des CBNPC [109,110]. Ces mutations n'ont pas de phénotype particulier et sont rapportées dans des proportions plus élevées dans les carcinomes épidermoïdes par rapport aux adénocarcinomes [110-111]. Elles sont parfois associées à des mutations dans EGFR, KRAS, BRAF ou ALK [110,112].

Une amplification de PIK3CA a été observée chez les hommes, les fumeurs et les patients atteints de carcinomes épidermoïdes. Son implication oncogène n'a pas encore été élucidée [111,113,114].



**Figure 17: Fréquence des anomalies moléculaires en France d'après l'étude Bio marqueurs France.**

## 2-Anatomopathologie

### a .Macroscopie

Peuvent se présenter sous forme de masses volumineuses, souvent excavées et centrales, de nodule parenchymateux ou un infiltrat périphérique.

### b. Histologie

Il existe deux principaux types de cancer du poumon : le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC est le type de cancer du poumon le plus répandu : il représente près de 9 cas sur 10.

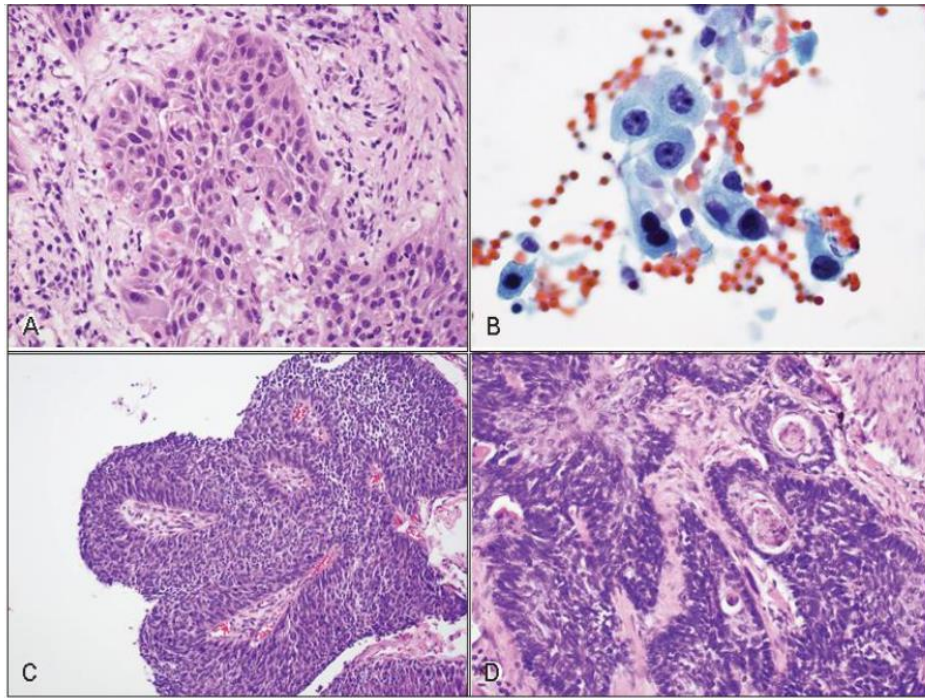
En fonction du type de cellules que la tumeur affecte et de sa localisation dans le poumon, on distingue trois grands sous-types histologiques de CBNPC :

- **Adénocarcinome** : il s'agit du sous-type le plus courant, puisqu' ils représentent environ 50% des CBNPC. Ces tumeurs commencent dans les muqueuses et produisent des cellules qui tapissent les voies respiratoires, La plupart des adénocarcinomes sont diagnostiqués en périphérie du poumon.

La classification des adénocarcinomes sépare des lésions pré-invasives, avec invasion minime et invasives.

Actuellement, ils sont les plus fréquemment diagnostiqués chez les non-fumeurs ainsi que chez les femmes.

- **Carcinome épidermoïde** : Il représente 20-30 % des CBNPC. Il est associé au tabagisme dans 96 % des cas. C'est un cancer bien différencié qui se développe dans les parties proximales du poumon, notamment à partir d'un épithélium malpighien bronchique métaplastique. Il est caractérisé par la synthèse de kératine par les cellules tumorales et l'établissement des ponts intercellulaires.



**Figure 18: Carcinome épidermoïde.**

(A) Les nids de carcinome épidermoïde invasif sont visibles dans le stroma fibreux. Les cellules tumorales présentent un cytoplasme éosinophile abondant. (B) Sur le plan cytologique, on observe des cellules malignes épidermoïdes en amas. (C) Le carcinome épidermoïde est généralement associé aux voies aériennes centrales, et les images peuvent montrer une architecture papillaire. (D) La variante basaloïde du carcinome épidermoïde est composée de nids de cellules tumorales avec palissade nucléaire périphérique et kératinisation vers le centre des nids.

#### ❖ Carcinome à grandes cellules :

Les carcinomes à grandes cellules représentent environ 15 % de tous les CBNPC et comprennent les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocriniens à grandes cellules. Le taux de croissance (c'est-à-dire le temps nécessaire pour que les cellules tumorales doublent) des carcinomes à grandes cellules est plus rapide que celui des autres formes de CBNPC. Il s'agit d'un cancer agressif de mauvais pronostic, associé au tabagisme dans 90 % des cas.

❖ - **Carcinomes pulmonaire non à petites cellules NOS** :

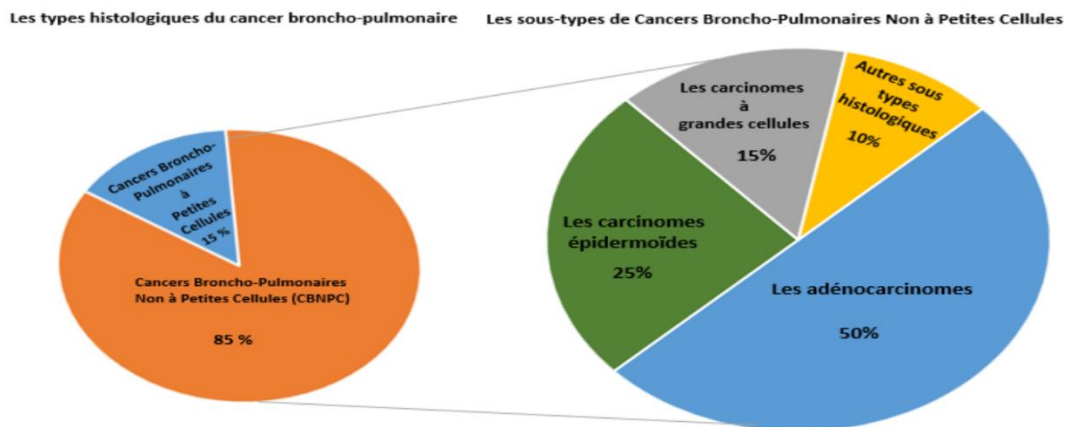
Si une tumeur ne présente pas de morphologie glandulaire ou malpighienne. Cette terminologie doit être utilisée le moins possible (7,17,23).

❖ - **Les carcinomes sarcomatoïdes** :

Les carcinomes sarcomatoïdes pulmonaires sont des tumeurs pulmonaires rares et représentent environ 2 à 3 % des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Ils sont de mauvais pronostic,—Cette entité englobe tout carcinome comportant des cellules d’aspect pseudo sarcomateux du fait de leur apparence de cellules fusiformes ou de cellules géantes, ou un contingent sarcomateux parfois hétérologue

❖ - **Les tumeurs carcinoïdes** :

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs rares qui représentent 1 à 2% de toutes les tumeurs bronchiques primitives et ne sont pas associées au tabagisme. Ce sont des Tumeurs bien différenciées de bas grade (moins de 2 mitoses / 2 mm<sup>2</sup> et pas de nécrose : Carcinoïde typique T), ou de grade intermédiaire (2 à 10 mitoses / 2 mm<sup>2</sup> et/ou des foyers de nécrose : carcinoïde atypique), Il s'agit pourtant de tumeurs malignes en raison de leur agressivité locale et de leur potentiel métastatique.



**Figure 19: CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE.[115]**

### **c. Immunohistochimie :**

Il est recommandé de réaliser une étude en immunohistochimie

- Avec les anticorps anti TTF1 et P40 En absence de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques. Le marquage de la tumeur par le TTF1 signe l'adénocarcinome bronchique ; le marquage par p40 (les marqueurs p63 et cytokératine 5/6 sont moins spécifiques) signe le cancer épidermoïde. Lorsque tous les marqueurs sont positifs, le cancer est dit adénosquameux.
- Avec les cytokératines 7 et 20 pour parfois aider à la distinction entre un adénocarcinome bronchique primitif (CK7+, CK20-) ou métastatique d'une tumeur digestive (CK7-, CK20+).
- avec les marqueurs immunohistochimiques neuroendocriniens (chromogranine A, la synaptophysine, ainsi que NCAM/CD 56) dans les cas où l'on soupçonne une morphologie neuroendocrinienne.
- Pour l'évaluation l'index de prolifération par le marquage de l'antigène Ki-67 en cas de nécessité
- avec l'expression des pancytokératines, pour prouver la nature carcinomateuse d'une prolifération avec des caractéristiques sarcomatoïdes (prédominance de cellules fusiformes ou géantes.)
- pour établir le diagnostic d'un réarrangement ALK sous réserve de respect des critères de qualité.
- Pour évaluer l'expression de PDL1 sur les cellules tumorales dans les carcinomes non à petites cellules pour les stades IIIA non résécables à IV en utilisant des tests (ou kits) validés cliniquement sur plateformes dédiées (tests SP263 sur automate Ventana, 22C3 et 28.8 sur automate Dako)

#### **d. Classifications anatomopathologique :**

Une nouvelle classification anatomopathologique a été éditée par l’OMS en 2021 [116]

Les deux principaux changements de cette classification sont :

- L’ajout d’une nouvelle entité maligne : les tumeurs thoraciques indifférenciées déficientes en *SMARCA4*. Il s’agit d’une tumeur de haut grade de malignité considéré comme des CBNPC non-épidermoïde.
- L’ajout d’une nouvelle entité bénigne : l’adénome bronchiolaire/tumeur papillaire micronodulaire cilié (BA/CMPT).
- Il s’agit d’une tumeur bénigne périphérique, retrouvée habituellement chez des patients âgés. On y observe de rares mitoses, mais elle présente fréquemment un marquage TTF1 +, P40, CK5/6, pouvant se confondre avec un adénocarcinome alors que cette tumeur est bénigne

Cette classification et les terminologies associées doivent être utilisées pour le diagnostic de routine, les recherches futures et les essais cliniques.

### **3. Histoire naturelle du cancer pulmonaire :**

Le cancer broncho-pulmonaire est une tumeur qui se développe essentiellement auprès des cellules de la muqueuse bronchiques en suivant un processus complexe impliquant diverses voies oncogéniques.

Dès les stades les plus précoces jusqu’aux plus sévères, on observe un processus multi-étages correspondant, au fur à mesure de l’apparition des anomalies, à l’acquisition séquentielle et cumulative d’anomalies moléculaires.

Des mécanismes d’ordre chromosomique (perte d’hétérozygotie, aneuploïdie), génique (mutations) et épigénétique (méthylations) sont impliqués dans la genèse précoce du carcinome épidermoïde bronchique.

Certaines anomalies moléculaires présentes dans la carcinogénèse glandulaire sont partagées avec les voies de cancérisation épidermoïde (la prolifération cellulaire (Ki67), la régulation du cycle cellulaire (cyclines D1 et E, p16), l'apoptose (p53)) tandis que d'autres leur sont spécifiques (proto-oncogène K-Ras). Le rôle des processus inflammatoires et l'environnement immunitaire tumoral y jouent une place centrale. [117]

L'extension par contiguïté se fait vers les organes de voisinage avec possibilité d'atteinte pleurale ou pariétale, une compression ou un envahissement des organes du médiastin.

L'extension lymphatique se fait vers les ganglions régionaux, péri bronchique, hilaires et médiastinales.

Les métastases résultent de l'extension par voie hématogène. Dans l'histoire naturelle de ce cancer, la plèvre est le premier site de diffusion métastatique expliquant la fréquence et la précocité de survenue d'épanchement pleural malin.

L'extension métastatique peut se faire également vers l'os, le foie et les surrénales. Le micro-environnement cérébral, en particulier les cellules endothéliales cérébrales et les cellules stromales (microgliales et les astrocytes) favorisent la croissance et la dissémination des cellules tumorales.

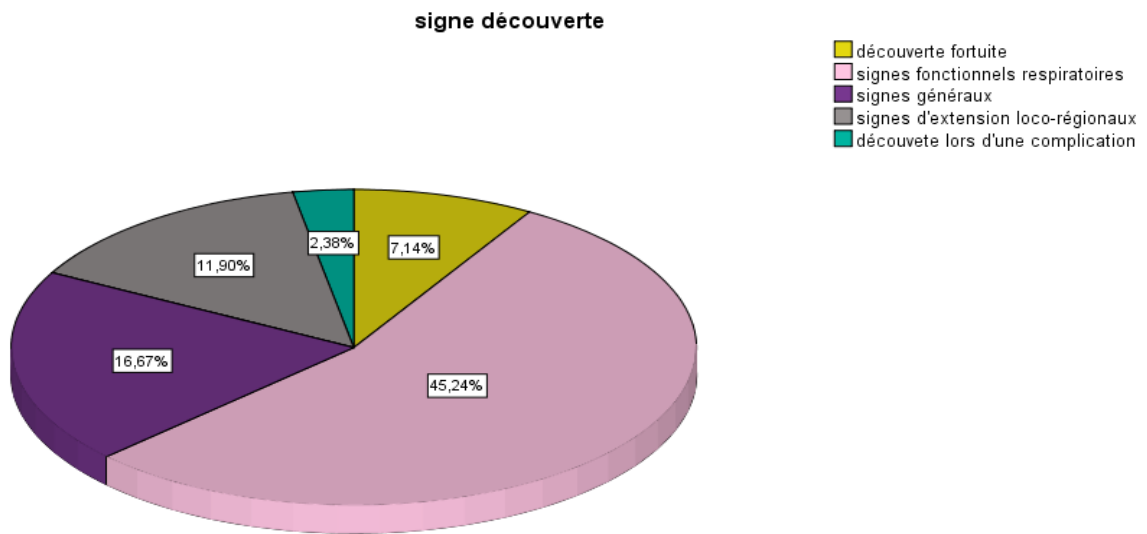
L'incidence des métastases cérébrales est particulièrement élevée chez les patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules. Vingt à 40 % des cancers non à petites cellules présentent des métastases cérébrales au cours de l'évolution de la maladie, et leur fréquence est plus importante en cas d'adénocarcinome [118] L'incidence peut être encore augmentée dans les sous-populations spécifiques, C'est un fait maintenant bien établi en cas de réarrangement ALK : jusqu'à 60 % des patients développeront des métastases cérébrales après exposition à un inhibiteur tyrosine kinase de première génération [119]

Ce phénomène se retrouve aussi en cas de mutation EGFR : l'incidence est de 39,2 % contre 28,2 % en l'absence de mutation, dans une population de 543 patients [120]

#### 4) Diagnostic :

##### a) Circonstances de découverte :

Toute symptomatologie respiratoire traînante, persistante, récidivante et/ou inhabituelle après 35 ans chez un fumeur doit faire évoquer la possibilité du cancer bronchique [121].



**Figure 20:** répartition des patients selon les circonstances de découverte [121][122]

Les circonstances de découverte d'un cancer broncho-pulmonaire sont variables [121,122,123]

Découverte fortuite : lors d'un examen radiographique effectué à l'occasion d'une autre pathologie. Le dépistage du cancer du poumon n'est pas recommandé systématiquement. Il peut être réalisé chez les sujets à risque via un scanner à faible dose d'irradiation (« scanner *low-dose* »), et sans injection de produit de contraste.

La symptomatologie peut être dominée par :

- Des signes respiratoires le plus souvent en rapport avec une tumeur endo-bronchique ;
- Des syndromes médiastinaux en rapport avec la compression des organes du médiastin ;
- Des signes de dissémination, des signes généraux ; Un syndrome paranéoplasique.

### **a.1. Les signes respiratoires :**

Les manifestations respiratoires sont présentes dans 60% des cas [121,122,123,124,125]. Elles sont représentées par :

#### **a.1.1. La Toux Sèche**

, quinteuse, rebelle au traitement, souvent révélatrice. Elle peut être aiguë, ou chronique surtout chez un fumeur.

#### **a.1.2. L'hémoptysie**

Elle est parfois capricieuse, mais constitue un signe d'alarme qui oblige le malade à consulter.

#### **a.1.3. Les douleurs thoraciques**

Elles sont de siège variable, fixe et tenace, et peuvent être révélatrices de la maladie.

#### **a.1.4. La dyspnée**

Habituellement, il s'agit d'une dyspnée d'effort, parfois accompagnée de sifflements expiratoires.

Elle est rarement révélatrice.

### **a.1.5. Les épisodes de suppuration bronchique**

Ils réalisent des tableaux de pneumopathies (aiguës ou trainantes) ou de bronchites infectieuses et doivent alerter lorsqu'ils surviennent chez un adulte de plus de 40 ans fumeur.

### **a.2. Les syndromes médiastinaux :**

Ils ont un lien direct avec la compression et l'envahissement des organes du médiastin. Leur analyse permet de poser le diagnostic topographique de la lésion [121,124].

#### **a.2.1. L'atteinte trachéale ou bronchique**

Elle entraîne :

- Une dyspnée paroxystique déclenchée par un effort ou un changement de position, ou permanente.
- Une toux rebelle, sèche, quinteuse déclenchée par les changements de position. Un wheezing.

#### **a.2.2. L'atteinte œsophagienne**

Elle se révèle par une dysphagie initialement aux solides, intermittente au début, qui s'aggrave progressivement pour devenir permanente.

#### **a.2.3. La compression du canal thoracique**

Elle est le plus souvent asymptomatique et se manifeste exceptionnellement par l'association d'un œdème du membre supérieur gauche, d'un chylothorax, et d'une ascite chyleuse.

#### **a.2.4. La compression veineuse**

Elle peut être responsable d'un syndrome cave supérieur et exceptionnellement d'un syndrome cave inférieur.

Le syndrome cave supérieur peut se manifester cliniquement par :

- Des céphalées,
- Des vertiges,
- Des acouphènes,
- Des flou visuels.
- Une obnubilation,
- -Une cyanose de la face,
- Un œdème en « pèlerine » du thorax, du cou et du visage, s'accompagnant d'un comblement des creux sus claviculaires,
- Une circulation veineuse collatérale pré-thoracique.

#### **a.2.5. La compression nerveuse**

Elle peut être responsable [121,124] :

-D'un syndrome récurrentiel gauche entraînant une dysphonie témoignant le plus souvent d'une adénopathie sous aortique. La voix est rauque, bitonale ;

-D'un syndrome de Claude Bernard Horner par compression du plexus sympathique se manifestant par un myosis, une énophtalmie, une chute de la paupière supérieure ;

-D'un syndrome de compression du pneumogastrique avec hyper sialorrhée et bradycardie ; d'une atteinte du nerf phrénique responsable de hoquets et de paralysie d'une coupole diaphragmatique ;

-D'un syndrome de Pancoast et Tobias survenant dans les tumeurs de l'apex pulmonaire envahissant le dôme pleural et le plexus brachial (branche de C8 et de DI).

### **a.3. Les signes de dissémination**

Ils peuvent être locorégionaux ou métastatiques, se manifestant par [121] :

- Une douleur par atteinte pleuropéricardique ou pariétale,
- Une atteinte neuro-cérébrale sous forme d'accidents vasculaires cérébraux ou d'hypertension intracrânienne,
- Une atteinte hépatique,
- Une atteinte osseuse,
- Une embolie pulmonaire à répétition,
- une atteinte surrénalienne.

### **a.4. Les signes généraux**

Ils sont représentés par [121] :

- Une altération de l'état général avec amaigrissement souvent important,
- Une fébricule,
- Un dégoût du tabac.

### **a.5. Les syndromes paranéoplasiques**

Les syndromes paranéoplasiques sont plus rares avec les carcinomes non à petites cellules qu'avec les carcinomes à-petites cellules. Les syndromes paranéoplasiques les plus fréquemment rencontrés sont :

#### **a.5.1. L'hippocratisme digital**

Il peut être isolé ou associé à une ostéo-arthropathie hypertrophique pneumique de Pierre Marie et Foix.

### **a.5.2. L'hypercalcémie**

Elle survient par hyperparathyroïdisme paranéoplasique ou par lyse osseuse. Elle peut être responsable de troubles du comportement, de troubles du rythme cardiaque, ou de troubles digestifs.

### **a.5.3. Le syndrome de Schwartz-Bartter**

Il est lié à une sécrétion inappropriée d'ADH (Anti Diuretic Hormon). Il se rencontre exclusivement dans les carcinomes à petites cellules, de même que le syndrome de Cushing paranéoplasique.

### **a.5.4. La pseudo myasthénie de Lambert-Eaton**

Elle est responsable d'une fatigabilité musculaire extrême.

L'électromyogramme montre un aspect très caractéristique de bloc neuromusculaire pré synaptique.

### **a.5.5. La neuropathie sensitive de Denny-Brown**

Elle est responsable d'un tableau de multinévrite dont les manifestations sont principalement sensibles périphériques.

Il faut rechercher les anticorps anti-nucléolaires et les autres anticorps anticytoplasmiques qui sont également retrouvés dans les syndromes paranéoplasiques neurologiques, surtout centraux [126].

### **a.5.6. Les autres syndromes paranéoplasiques neurologiques**

Les signes neurologiques tels que l'encéphalopathie limbique, les troubles coliques, et la myopathie.

Ces syndromes sont plus évocateurs du cancer bronchique à petites cellules et sont essentiellement liés à des métastases.

### les signes pulmonaires fonctionnels

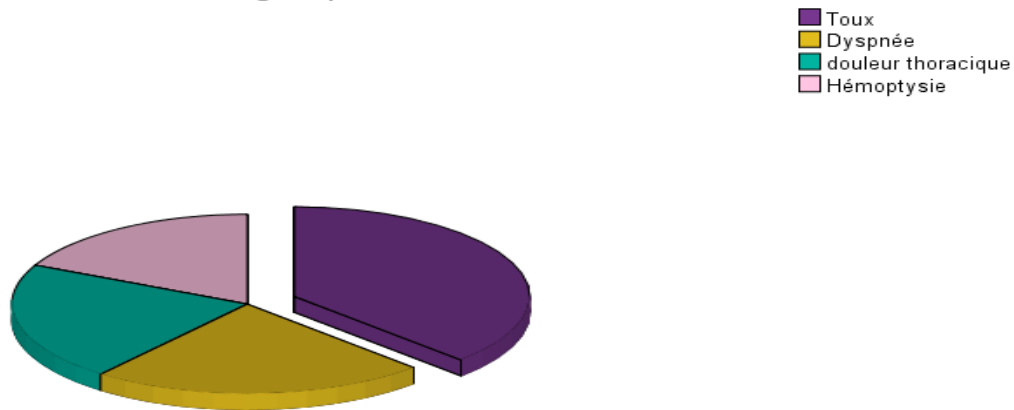


Figure 21: repartition des patients selon les signes fonctionnels respiratoires [121]

#### **b. Interrogatoire**

L'interrogatoire permet de rechercher les facteurs de risque du cancer broncho-pulmonaire, notamment le tabagisme qui doit être quantifié en paquet/année ;

Il permet de préciser la nature de l'évolution des signes tumoraux, de rechercher l'existence de pathologies antérieures particulières et de préciser la présence d'une éventuelle altération de l'état général.

Il permet de préciser les symptômes fonctionnels respiratoires, leur ancienneté et leur évolution.

Il recherche également des signes généraux (anorexie, amaigrissement initial...).  
[121]

Par ailleurs, il est à noter que L'absence du facteur de risque, notamment le tabagisme, n'exclut jamais la présence d'un cancer broncho-pulmonaire.

### **c. L'examen physique**

Il peut être normal.

L'examen physique recherche des signes de propagation locorégionale et des métastases (généralement au cerveau, aux os, au foie ou à la peau) ou des ganglions lymphatiques périphériques (notamment supra claviculaires).

Il peut également révéler :

- Des signes indirects d'obstruction bronchique,
- Une pleurésie,
- Un début de compression de la cavité,
- Une métastase ganglionnaire ou viscérale.

Cette consultation est l'occasion d'évaluer la dépendance au tabac et de promouvoir le sevrage tabagique. Il est nécessaire de promouvoir et de guider le sevrage tabagique, car le tabagisme en particulier augmente le risque de complications du traitement et de métastases.

### **d. Examens complémentaires**

#### **d.1. bilan biologique**

Il comprend :

- un bilan d'hémostase (NFS-plaquettes, TP-TCA) pour permettre les prélèvements biopsiques
- un bilan de la fonction rénale pour permettre l'injection de produit de contraste ;
- aucun dosage des marqueurs tumoraux n'est indiqué pour le diagnostic (ou l'évaluation pronostique) du cancer du poumon.

Il peut être complété par un bilan hépatique, un dosage de la calcémie et de l'albuminémie [121, 126]

## **d.2. La radiologie**

### **d.2.1. La radiographie standard**

Il permet de localiser la tumeur et les éventuels symptômes d'accompagnement (épanchement pleural, atélectasie, etc.).

Il peut également révéler diverses anomalies. Par exemple, [121,127] :

- **Une opacité hilare ou juxta-hilaire.**

C'est le tableau le plus typique et le plus fréquent. Il s'agit d'une opacité dense, Homogène, qui ne diffère pas du médiastin par ses bords internes.

- **Les adénopathies médiastinales.**

Elles peuvent être de premier plan et avoir des bords extérieurs nets, polykystiques lorsqu'elles sont groupées, et avec des bords internes enfoncés dans le médiastin.

- **Une atélectasie**

Elle peut être partielle ou complète

- **Un syndrome de condensation pulmonaire pneumonique.**

Sa visualisation est possible, lié à la tumeur ou à une pneumonie d'aval.

- **L'image d'une tumeur périphérique.**

Elle peut être perçue sous la forme d'un nodule solitaire.

-**Une excavation**

Les parois sont alors épaissies avec un contour interne avec des indentations.

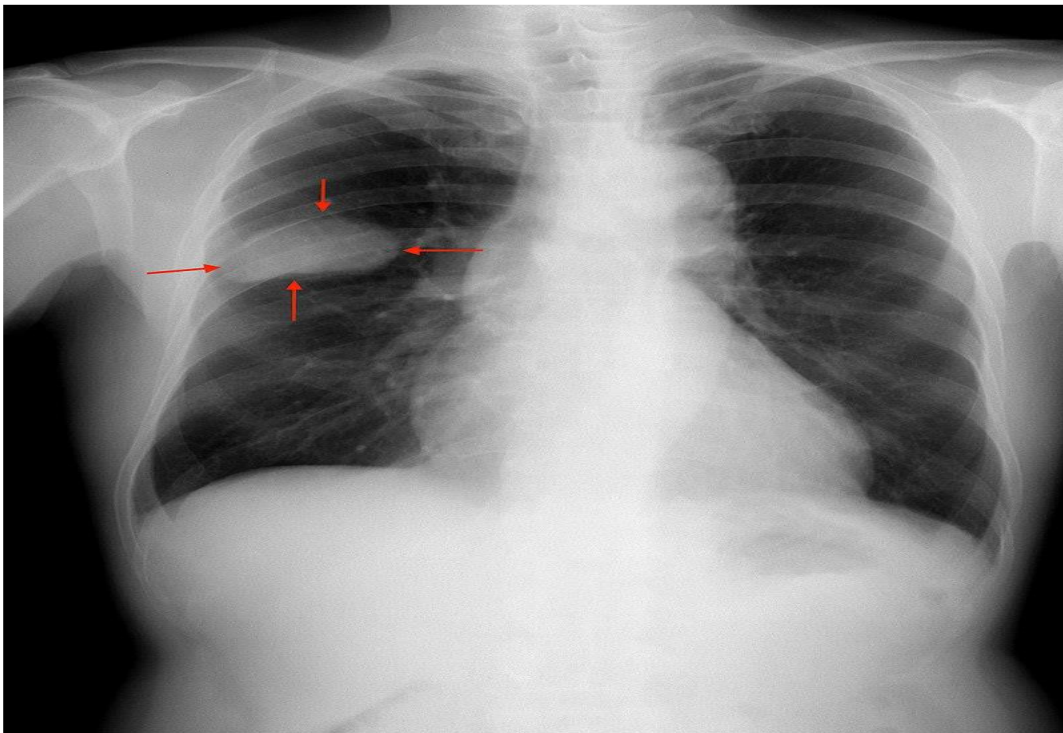
- **Un tableau hydro-aérique**

Il peut être démontré en association avec un abcès en aval de la tumeur ou avec une nécrose de la tumeur elle-même.

- **Anomalies pleurales**

Elles peuvent être représentées par un pneumothorax, une pleurésie, une calcification ou un épaissement du feuillet pariétal.

**Dans tous les cas, il convient de comparer les anciennes et les nouvelles images afin de mesurer le temps nécessaire au clivage de la tumeur.**



**Figure 22: Image radiographique d'un nodule peripherique en faveur d'un cancer pulmonaire.**

### **d.2.2. La tomодensitométrie ou scanner**

- C'est un examen clef du diagnostic, du bilan pré-thérapeutique et la surveillance de l'évolution sous traitement. Il doit être réalisé selon une technique rigoureuse : acquisition spiralée volumique des apex aux glandes surrénales incluses, coupes fines avec fenêtres parenchymateuses et médiastinales, injection de produit de contraste iodé afin de visualiser correctement les structures médiastinales, les éventuelles adénopathies et la prise de contraste d'une opacité tumorale. Les fenêtres osseuses doivent être regardées.
- Il permet de préciser l'aspect, la topographie : localisation centrale ou périphérique de la tumeur, les rapports avec les structures de voisinage, l'extension lymphatique médiastinale et la présence des métastases hépatiques, surrénaliennes, costales ou vertébrales [125].

Elle doit être réalisée avant les explorations endoscopiques pour une orientation topographique des prélèvements.

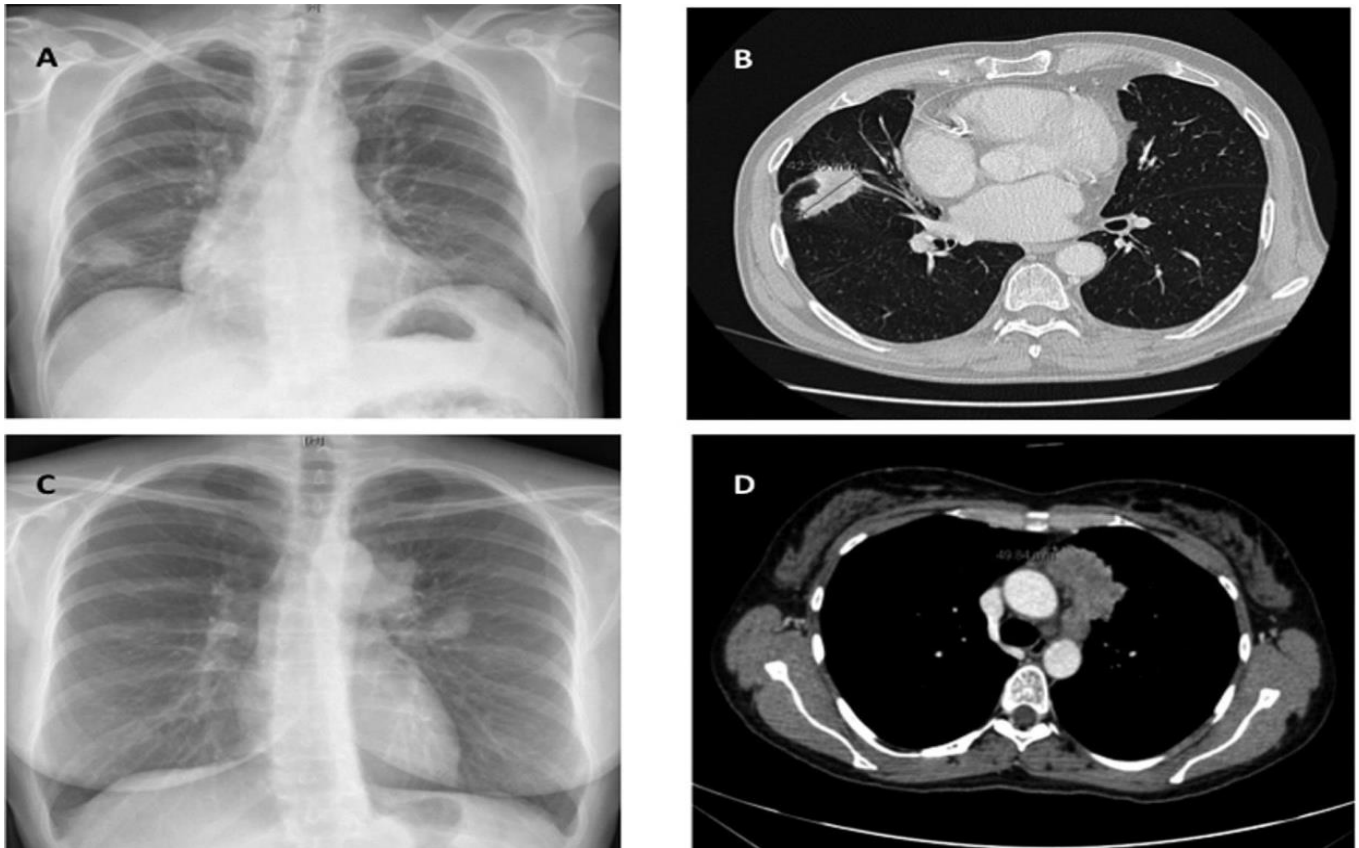


Figure 23: illustration de la presentation radiologique classique d'un cancer bronchique.

Lésion tumorale du lobe moyen en radiographie thoracique standard (A) et tomодensitométrie (B). Lésion du lobe supérieur gauche avec envahissement médiastinal en radiographie thoracique standard (C) et tomодensitométrie (D), d'après [89].

#### d.2.3. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN)

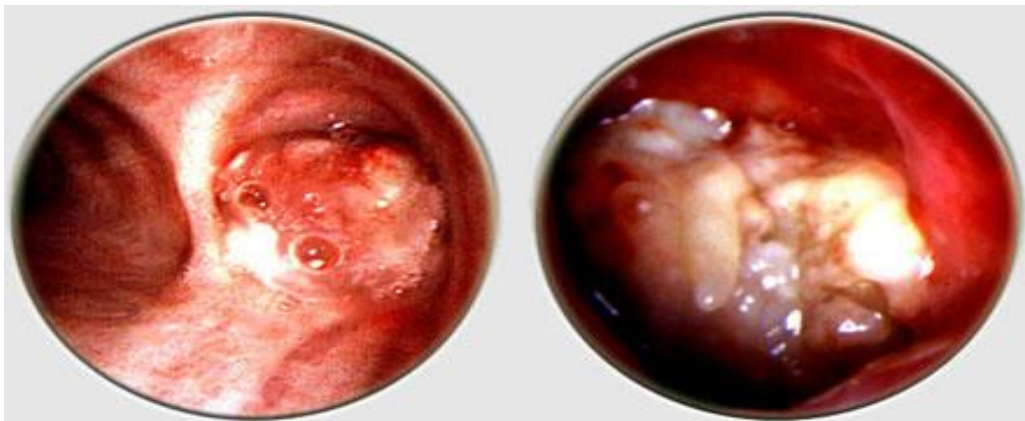
- Place limitée
- Indiquée si extension tumorale à la paroi et ou aux vaisseaux du médiastin

Elle permet de distinguer la tumeur de l'atélectasie sous-jacente, de préciser les lésions vasculaires et les tumeurs de l'apex pulmonaire [128].

### **d.3.Confirmation histologique**

Le diagnostic repose sur l'examen anatomo-pathologique. Néanmoins, les cytoblocs permettent également la réalisation d'études immunohistochimiques et moléculaires.

#### **d.3.1 La fibroscopie bronchique**



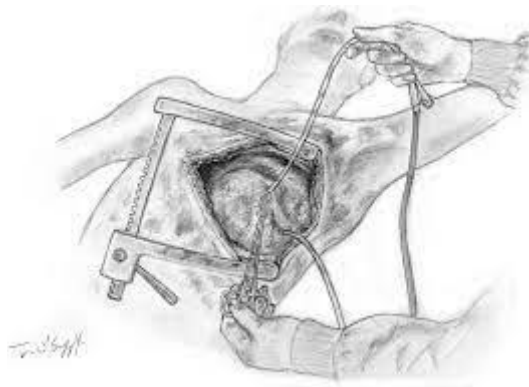
**Figure 24: la fibroscopie bronchique**

La fibroscopie bronchique est indispensable en cas de suspicion de cancer bronchique, en dehors des quelques rares contre-indications (hypoxémie sévère réfractaire à une oxygénothérapie adaptée, troubles majeures de la coagulation) [129].

Elle permet de préciser la localisation de la tumeur, son aspect macroscopique et peut objectiver différents aspects évocateurs : épaissement des éperons, un resserrement de la trachée, des plis longitudinaux, une sténose avec rétrécissement de la lumière bronchique, un bourgeon endobronchique irrégulier et hémorragique, une compression extrinsèque. [130]

des biopsies de toute anomalie macroscopique seront réalisées, le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 5 : idéalement 5 biopsies pour le diagnostic et 5 biopsies supplémentaires pour phénotypage et génotypage[131]

La rentabilité diagnostique de la fibroscopie est améliorée par la réalisation d'un broyage à visée cytologique, d'un recueil de l'aspiration bronchique pour examen cytologique, d'un lavage dirigé. [121].



**Figure 25: La Thoracotomie**

### **d.3.2 Echo-endoscopie bronchique (EBUS) ou œsophagienne**

Réalisée sous anesthésie générale par le pneumologue (EBUS) ou le gastro-entérologue (EUS), elle permet la ponction directe d'une tumeur centrale sous-muqueuse ou péri-bronchique ou d'une (ou plusieurs) adénopathies médiastinales.

### **d.3.3 Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille**

Elle est réalisée sous contrôle scanographique en cas de négativité des procédures endoscopiques avec une bonne rentabilité diagnostique dans les tumeurs périphériques (sensibilité 90 %). Plusieurs prélèvements doivent être réalisés. La négativité de l'examen (10-15 %) n'exclut pas le diagnostic. Il est nécessaire de réaliser 1 à 2 carottes, en gauge 18 et en coaxial L'examen peut se compliquer de pneumothorax (dans environ 10 % des cas, nécessitant rarement un drainage) ou plus rarement d'hémoptysie.

### **d.3.4 Autres techniques diagnostiques**

Peuvent être envisagées si l'endoscopie bronchique et/ou la ponction transpariétale ne sont pas contributives :

- biopsie pleurale en cas d'épanchement pleural suffisamment abondant ;
- bbiopsie d'une adénopathie sus-claviculaire ;
- biopsie ou ponction écho guidée d'une métastase, notamment hépatique ou osseuse ;
- voire abord chirurgical direct par médiastinoscopie (en cas d'adénopathies médiastinales significatives et accessibles) ou thoracoscopie vidéo-assistée en cas de lésion périphérique

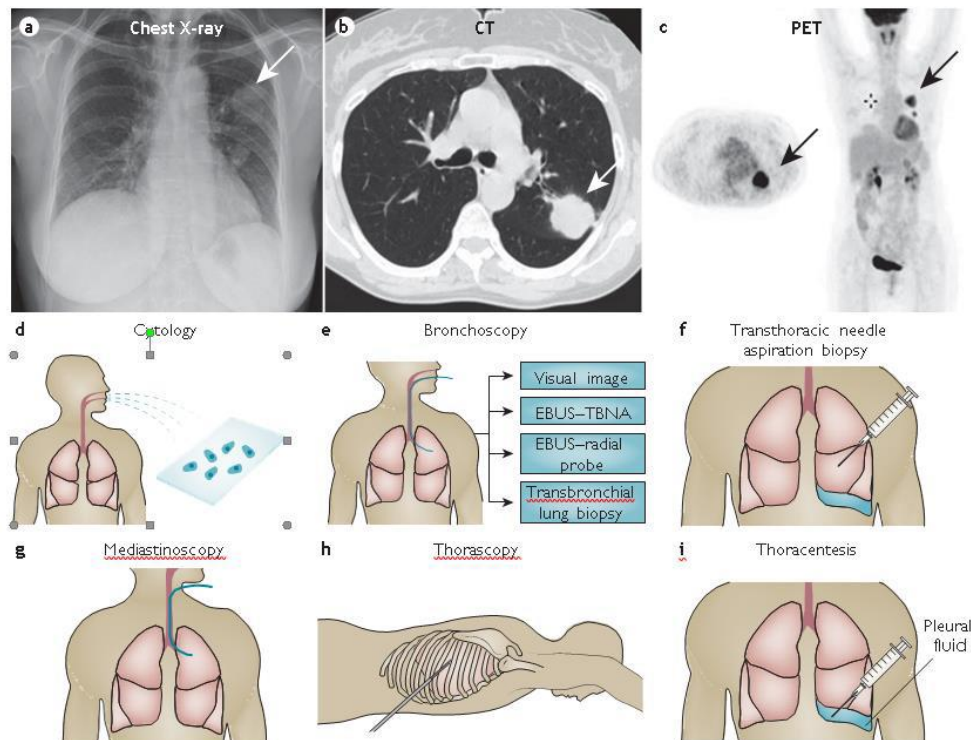


Figure 26: DIAGNOSTIC DE CANCER DU POUMON

Radiographie du thorax (partie a), tomodensitométrie (partie b) et tomographie par émission de positons (TEP) (partie c) montrant la tumeur du poumon (flèches). Représentations schématiques des différentes techniques (parties d-i) qui sont utilisées pour obtenir un échantillon de la tumeur. EBUS, échographie endobronchique ; TBNA, aspiration transbronchique à l'aiguille.

### E. Bilan d'extension

Le bilan d'extension a deux objectifs principaux :

- évaluer l'extension locorégionale et l'éventuelle résecabilité de la tumeur ;
- rechercher une dissémination métastatique principalement au niveau du poumon controlatéral, et des sites les plus fréquemment atteints [121, 124].

### **e.1 Bilan d'extension locorégionale**

Ici, les limites pulmonaires de la tumeur sont définies et les adénopathies péri tumorales sont recherchées à l'aide de techniques d'imagerie et d'endoscopie.

La radiographie standard permet de préciser les extensions parenchymateuses et la présence d'une éventuelle image interstitielle évocatrice de lymphangite carcinomateuse.

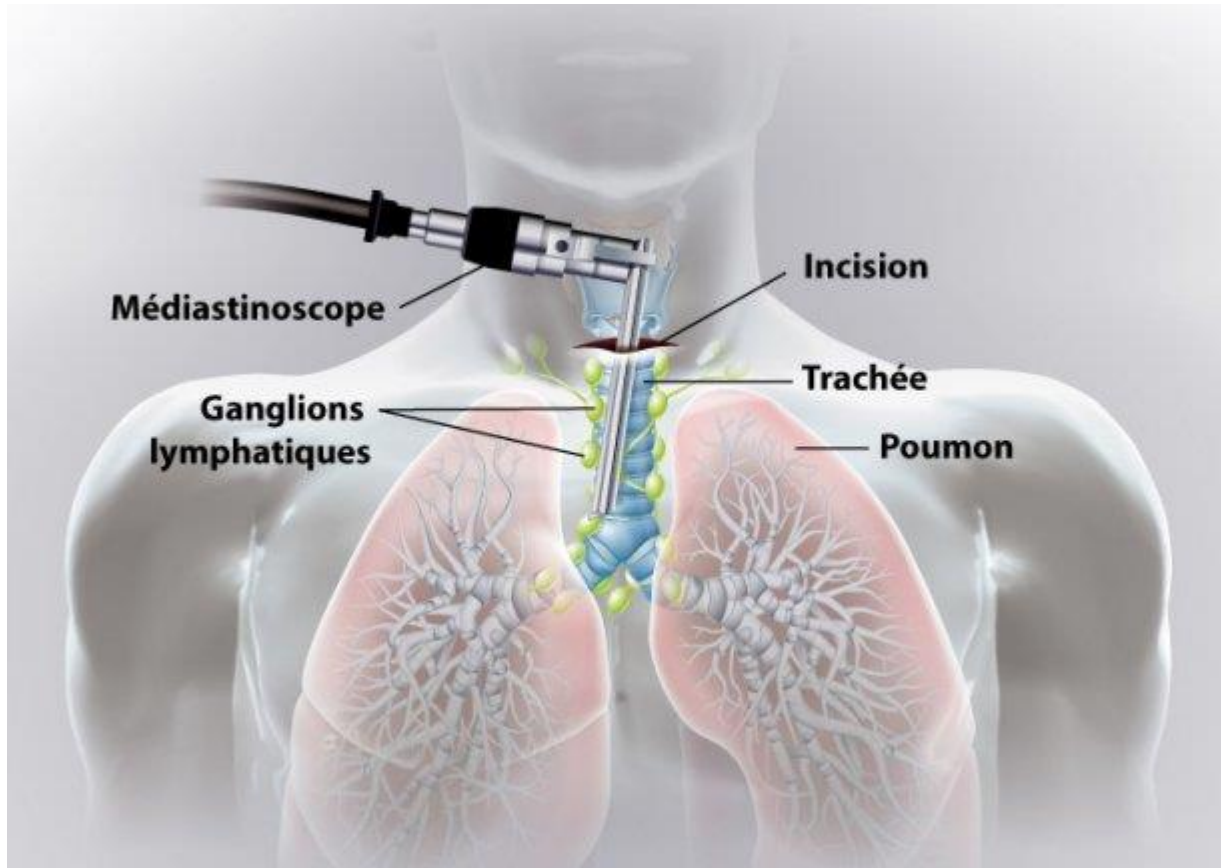
La tomodensitométrie permet d'évaluer la topographie et la taille de la tumeur, ses rapports avec la paroi et les structures médiastinales (statut T), Et l'existence d'adénopathies. La TDM s'attache à décrire les ganglions anormaux (adénopathies) ((statut N)) par leur taille (plus petit axe), leur nombre, et leur topographie. Le caractère anormal de ces adénopathies ne préjuge pas de leur nature néoplasique. Toutefois, il a été démontré que plus la taille est grande, plus l'envahissement néoplasique est fréquent (de l'ordre de 30 % pour les adénopathies entre 1 et 2 cm, et de plus de 70 % au-delà de 2 cm)

L'IRM : peut être utile En cas de doute sur l'extension pariétale à l'examen TDM. Elle précise : l'atteinte de la gouttière costo-vertébrale, l'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace péri-dural, Elle permet également d'apprécier les rapports avec les vaisseaux et le cœur, l'extension des tumeurs de l'apex, et l'extension diaphragmatique.

La fibroscopie bronchique, est également un moyen indirect de suspecter les atteintes médiastinales (refoulement, infiltration ou bourgeonnement). La localisation anatomique de ces anomalies oriente la suite des examens.

L'écho-endoscopie trans-bronchique et trans-œsophagiennes sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi œsophagienne. Elles permettent également l'exploration d'adénopathies.

La médiastinoscopie [141] est un acte chirurgical à faible morbidité (entre 0,5 et 1 % selon les séries publiées) ; permet d'accéder aux ganglions lymphatiques, aux ganglions de la face latérale droite et antérieure de la trachée, et la face latérale gauche, la carène, l'axe de la bronche souche droite). Elle ne se conçoit qu'en présence d'atteinte ganglionnaire en TDM et/ou TEP-FDG



La tomographie par émission de positons (TEP-FDG) couplée à la TDM et plus spécifique et plus sensible que la TDM pour dépister les atteintes ganglionnaires, même s'il existe des faux positifs et négatifs.

Elle doit être réalisée chez les patients potentiellement résecables et pour les patients relevant d'une radiothérapie curative. Une preuve microscopique de l'atteinte ganglionnaire est requise par une médiastinoscopie ou une échographie avec ponction trans-bronchique ou transoesophagienne, si cela doit changer la stratégie thérapeutique.

## **e.2 Bilan d'extension métastatique**

Le scanner thoracique initial doit être associé à des coupes abdomino-pelviennes explorant notamment les glandes surrénales en totalité. Ce scanner doit être injecté (sauf contre-indication) et l'acquisition doit se faire au temps portal pour permettre une meilleure exploration du parenchyme hépatique

**Le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté au temps portal (ou englobant le parenchyme hépatique et les surrénales)** permet la recherche d'une éventuelle extension métastatique broncho-pulmonaire homo- ou controlatérale.

Le TEP-FDG est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse pour le diagnostic des métastases osseuses. Celui-ci peut être réalisé dans le cadre du bilan d'extension lorsqu'il n'existe pas d'indication de TEP-FDG ou en cas de suspicion clinique de métastases osseuses. La présence d'une lyse osseuse visualisée par les examens morphologiques conventionnels affirmera avec une bonne fiabilité, l'extension osseuse. Les zones fixantes doivent être explorées par des examens radiologiques appropriés.

**L'IRM cérébrale** ou, à défaut, scanner cérébral injecté ; sont indispensables à la recherche d'une extension métastatique cérébrale

### **C.Classification TNM**

L'examen d'extension du CBP indique le stade de la tumeur : I à IV selon la taille de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux, l'invasion des organes adjacents et l'atteinte métastatique.

Le stade est déterminé selon la 8e édition de la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) révisée, qui est utilisée depuis janvier 2017. Cette nouvelle classification clinique a été révisée sur la base de l'analyse de plus de 70 000 dossiers de l'Association internationale pour l'étude du cancer du poumon (IASLC) entre 1999 et 2010.

Par rapport à la 7e édition, le principal changement dans l'évaluation du statut tumoral (T) est que la taille de la tumeur joue un rôle important (chaque centimètre est pris en compte). Cela permet une séparation plus précise des patients en termes de pronostic. Il n'y a pas de changement significatif dans le statut des ganglions lymphatiques (N).

Le changement le plus important dans le statut métastatique (M) est la présence d'une seule métastase extra thoracique. Elle permet de séparer les tumeurs oligométastatiques, qui ont un meilleur pronostic que les tumeurs multimétastatiques.

Le stade de la maladie a un grand impact pronostique. Il permet également de guider la prise en charge thérapeutique.

**Tableau 1: différents stades cliniques des cancers broncho-pulmonaires :**

<b>Stade IA</b>	<b>T1 N0 M0</b>
<b>Stade IB</b>	T2 N0 M0
<b>Stade II A</b>	T1 N1 M0
<b>Stade II B</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0
<b>Stade III a</b>	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0
<b>Stade III B</b>	T1-4 N3 M0 T4 N0-3 M0
<b>Stade IV</b>	T 1-4 N0-3 M1

## **F. Le bilan du terrain**

Il doit comprendre :

- dans tous les cas, une évaluation de l'état général du patient ; l'amaigrissement éventuel est chiffré en pourcentage par rapport au poids de base et sa vitesse d'installation est notée ; l'indice d'activité (« performance statuts ») est soigneusement évalué par un interrogatoire précis des capacités d'activité du patient ;

- en cas de tumeur localisée éligible à un traitement locorégional

➤ Bilan fonctionnel respiratoire, comprenant au minimum une spirométrie associée à une mesure de la diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO) et parfois à une mesure de la consommation maximale d'oxygène

(VO<sub>2</sub> max). Une scintigraphie de perfusion (+/- ventilation) quantifiée est parfois demandée pour évaluer la participation respective de chaque poumon ou lobe pulmonaire à la fonction ventilatoire globale et mesurer la fonction respiratoire post-opératoire prévisible (si une intervention chirurgicale est envisagée) ;

➤ Bilan cardio-vasculaire : au minimum, électrocardiogramme et échographie cardiaque (permettant d'apprécier la fraction d'éjection ventriculaire gauche et les pressions artérielles pulmonaires) ; selon les cas, épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, coronarographie, échographie des troncs artériels supra aortiques peuvent être utiles ;

➤ Une évaluation gériatrique est recommandée pour les sujets âgés de plus de 70 ans

-Autres examens para cliniques seront demandés suivant les traitements médicaux spécifiques indiqués (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) [132-133-134-135]

## 5. Principes du traitement :

### a. Buts :

Le traitement du cancer du poumon a, selon les cas, les objectifs suivants :

- éliminer la tumeur ou les métastases ;
- réduire le risque de récurrence ;
- ralentir la croissance de la tumeur ou des métastases ;
- Prévenir et traiter les symptômes et les complications causés par la maladie afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible.
- Assurer une bonne qualité de vie

### b. Moyens :

Trois types de traitements sont disponibles pour la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux, à savoir la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Selon le type histologique et le stade de la tumeur, la stratégie thérapeutique comprendra un ou plusieurs de ces traitements.

#### b.1) La chirurgie :

Le principe du traitement chirurgical est l'ablation de la totalité de la tumeur et des ganglions lymphatiques associés. La chirurgie est le traitement standard pour les CBNPC de stade I et II, c'est une option thérapeutique pour les stades IIIA résécables, et n'est pratiquée que dans des cas exceptionnels dans les stades IV [136,137].

L'objectif de la résection chirurgicale est "une résection complète R0 qui correspond à des marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines et aucune des caractéristiques ci-dessous. C'est une condition préalable nécessaire à une survie prolongée" [138].

La résection R1 est définie par des marges histologiquement non saines, la présence d'un ganglion connu comme envahi mais réséqué, d'une effraction extra-capsulaire ganglionnaire [138].

La présence de résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place correspond à une résection R2.

En cas de résection complète, le pronostic à 5 ans varie de 75% pour le stade Ia à 25% pour le stade IIIa [136]. La résection doit être la plus conservatrice possible, à condition d'être carcinologiquement satisfaisante. L'étendue de la résection pulmonaire dépend du volume de la tumeur, de sa topographie, de la présence d'une atteinte ganglionnaire et d'une éventuelle propagation aux structures adjacentes, et est influencée par l'état physiopathologique du patient. La lobectomie reste le standard. Un curage ganglionnaire hilair et médiastinal homolatéral est systématiquement associé. [139]

Le curage ganglionnaire améliore la survie des patients, réduit le risque de récurrence et permet d'évaluer le statut ganglionnaire exact du cancer afin de guider un traitement adjuvant en complément de la chirurgie.

La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces et semble diminuer les complications durant le séjour hospitalier en assurant une durée de séjour plus courte.

### **b.2) La radiothérapie :**

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier.

Il existe deux types de radiothérapie : la curiethérapie et la radiothérapie externe.

La radiothérapie est le traitement standard des stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables et est généralement associée à une chimiothérapie concomitante ou parfois séquentielle.

Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. Le volume cible doit inclure la tumeur et les ganglions macroscopiques de plus de 1 cm, auquel sont rajoutées les marges de sécurité. Une dose de 66 Gy en étalement classique est recommandée.

Le taux de contrôle local à cinq ans est de 30-50% et le taux de survie globale est de 10-30% [140].

Les effets secondaires de l'irradiation thoracique peuvent encore altérer la fonction respiratoire à court et à long terme.

Les indications de la radiothérapie adjuvante ont nettement diminuée. Elle n'est plus indiquée dans les pN2 réséqués en totalité, [142]. En combinaison avec la chimiothérapie, La radiothérapie est utilisée pour traiter les patients atteints d'un CPNPC à un stade localement avancé non métastatique.

Les organes à risque pour l'irradiation pulmonaire sont les poumons, le cœur, l'œsophage, le plexus, les vertèbres et la moelle épinière. Les doses de tolérance sont calculées pour chaque organe sain, en tenant compte des comorbidités et des traitements concomitants du patient, car leur irradiation peut augmenter le risque des complications. Ces niveaux peuvent éventuellement être dépassés en cas d'irradiation de la tumeur, mais la dose doit être cliniquement justifiée et administrée après éducation et consentement du patient [140].

L'irradiation stéréotaxique correspond à l'utilisation de micro-faisceaux d'irradiation multiples, permettant la délivrance de doses élevées d'irradiation en un faible nombre de séances (une à huit en moyenne). Elle a démontré son efficacité pour la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires de stade I ou II chez les patients médicalement inopérables.

Les taux de contrôle local sont supérieurs à 95 % et la durée médiane de survie de 34 à 45 mois. C'est une modalité thérapeutique de choix pour les patients atteints de CBNPC oligo-métastatiques en permettant un taux élevé de contrôle local et un nombre limité d'effet secondaire. [143]

La radiothérapie est le principal traitement de la métastase cérébrale. Dans ce cas elle est classiquement indiquée lorsque le nombre de lésions est inférieur ou égal à 4, mais peut être envisagée pour un nombre plus important de lésions au cas par cas. De manière consensuelle, les métastases de taille  $\leq$  à 3 cm et  $>$  à 5mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques. Elle peut être réalisée pour des lésions plus volumineuses au cas par cas. [144]

L'inactivation cérébrale in toto est réalisée en cas de métastases cérébrales multiples symptomatiques.

Les autres indications de la radiothérapie sont palliatives : douleur pariétale ou osseuse, obstruction locale trachéo-bronchique symptomatique, hémoptysie, syndrome cave supérieur, compression médullaire et fractures pathologiques.

### **b.3) Traitements médicaux systémiques**

Le traitement des cancers a fait des progrès considérables depuis les années 1980. A l'origine, la stratégie de traitement du cancer consistait exclusivement en des traitements locaux. Les progrès techniques réalisés dans le dernier quart du 20e siècle ont permis de mieux comprendre le développement des cancers, notamment au niveau de la biologie cellulaire et moléculaire. Des traitements systémiques ont ainsi été développés, avec l'introduction de la chimiothérapie cytotoxique dans les années 1990 et des thérapies ciblées dans les années 2000. Le traitement du cancer du poumon est alors passé d'un protocole de traitement local à une stratégie combinant des traitements locaux et des thérapies systémiques, ce qui a permis d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients.

### **b.3.1 Chimiothérapie cytotoxique**

La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses en agissant sur la division cellulaire et en empêchant leur croissance. Les agents cytotoxiques ciblent toutes les cellules qui se divisent rapidement, y compris les cellules saines à croissance rapide, comme les cellules de la moelle osseuse, de la paroi du tube digestif, des cheveux et des poils, ce qui entraîne les effets indésirables.

Les agents de chimiothérapie utilisés dans le cancer bronchique diffèrent par leurs mécanismes d'actions :

Les anti-métabolites (gemcitabine, pemetrexed) interfèrent avec le métabolisme des acides nucléiques et des enzymes impliquées dans leurs synthèses.

Les sels de platine (cis platine, carboplatine) agissent en greffant des adduits sur l'ADN et provoquent le blocage de la transcription et de la réplication.

Les agents cytotoxiques spécifiques de la phase M sont les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche. Le terme de poisons du fuseau les désigne également. La molécule de vinorelbine, dérivé alcaloïde de la pervenche de Madagascar, empêche la formation du fuseau mitotique qui permet la séparation des chromosomes lors de l'anaphase. Les taxanes accroissent la stabilité des microtubules et inhibent leur dépolymérisation, ce qui entraîne le blocage de la mitose cellulaire. [145]

**Tableau 2: tableau regroupant les différentes classes de chimiothérapie :**

<< Avant ADN >>	Interaction directe avec l'ADN	<< Après ADN >>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Métabolisme des acides nucléiques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alkylants pont empêchant la réplication</li><li>• Inhibiteurs des topoisomérases</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Division cellulaire</li><li>• Altération ou stabilisation du tissu</li></ul>

La chimiothérapie ne peut être administrée qu'à des malades cancéreux ayant un excellent index de performance, et est maintenue jusqu'à progression de la maladie, mauvaise tolérance ou doses cumulées.

La chimiothérapie dans les stades métastatiques :

En situation métastatique les chimiothérapies proposées en première ligne font appel à un doublet à base de platine (cisplatine ou carboplatine) associées à un cytotoxique dit de troisième génération (vinorélbine, taxanes, gemcitabine, le pémétréxed qui est cependant réservé aux cancers non épidermoïdes) chez les patients en bon état général pour 4 à 6 cycles.[146][147]

Ces doublets permettent d'avoir une réponse objective chez 30 à 40% des patients, une survie sans progression médiane de 4 mois et une survie globale médiane de 8 à 10 mois. [148]

Ces résultats restent modestes tant en termes de réponse tumorale que d'impact sur la survie.

Après 4 cycles, le concept de la maintenance, qui consiste à maintenir une mono chimiothérapie le plus longtemps possible est une approche séduisante, il peut être discuté suivant l'évolution tumorale sous traitement, l'état général du patient, les

toxicités constatées et la stratégie thérapeutique ultérieure. Cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou toxicité. Cette maintenance se fait par l'instauration d'un nouveau traitement (switch maintenance)[149] ou par la continuation de la drogue associée au sel de platine (maintenance de continuation).[150]

Cette stratégie améliore la survie médiane des patients.

Les patients fragilisés ou âgés sont sous-représentés dans les essais cliniques. La bithérapie carboplatine-paclitaxel hebdomadaire a montré sa supériorité par rapport à une monothérapie de référence par vinorelbine ou gémcitabine.[151]

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué chez les patients en bon état général. Il repose sur une monochimiothérapie dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant. Les drogues validées dans cette indication sont le pemetrexed dans les histologies non épidermoïdes, ou le docetaxel.

L'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des CBNPC métastatiques tout en modifiant l'arbre décisionnel.

### **Chimiothérapie adjuvante :**

Elle est administrée après exérèse chirurgicale dans l'optique d'agir sur la maladie micro métastatique en réduisant le risque de rechute et en prolongeant la survie globale. La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les stades pII et pIII chez les patients en état physique et physiologique de la recevoir. Il semble que l'association cisplatine-vinorelbine suivant un schéma 21 jours, 4 cycle soit la plus efficace. Le doublet cisplatine et pemetrexed est également indiqué dans les histologies non-épidermoïdes [152]

Une chimiothérapie par carboplatine paclitaxel pourra être réalisée en cas de contre-indication documentée au cisplatine. La chimiothérapie est préférentiellement débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical.

### **Chimiothérapie néo- adjuvante :**

La chimiothérapie néo- adjuvante est une option thérapeutique dans la stratégie thérapeutique des CBNPC résécables, notamment les stades IIIA N2 et à l'exclusion des stades IA/B. Certains essais cliniques ainsi qu'une méta-analyse ont montré un bénéfice significatif de survie avec une augmentation du taux de survie à 5 ans de 40 à 45%. La chimiothérapie néoadjuvante entraîne un downstaging clinique chez 40-60 % des patients, et une réponse histologique complète chez 5-10 % des patients [153].

L'observance thérapeutique est meilleure qu'en cas de chimiothérapie adjuvante. Le traitement doit inclure 3 ou 4 cycles préopératoires d'un doublet à base de platine combiné à une drogue de troisième génération.

### **Chimiothérapie radio-sensibilisante**

Le rationnel d'une association chimio radiothérapie est la potentialisation des effets de chacune des modalités thérapeutiques avec des mécanismes multiples qui sont à la fois moléculaires, cellulaires et tissulaires. La chimiothérapie radio-sensibilisante peut être prescrite à dose cytotoxique ou bien plus faible. Les différentes Meta analyses ont souligné l'importance des schémas à base de sel de platine, mais sans gemcitabine. IL n'y a pas de différence entre une chimiothérapie d'induction de 2 cycles ou de consolidation de 2 cycles autour de la phase d'association chimio-radiothérapie.

Le risque de toxicités modérément augmenté avec le schéma concomitant justifié le recours au schéma séquentiel chez les patients âgés et/ou fragiles.[154]

### **b.3.2 les anti-angiogéniques**

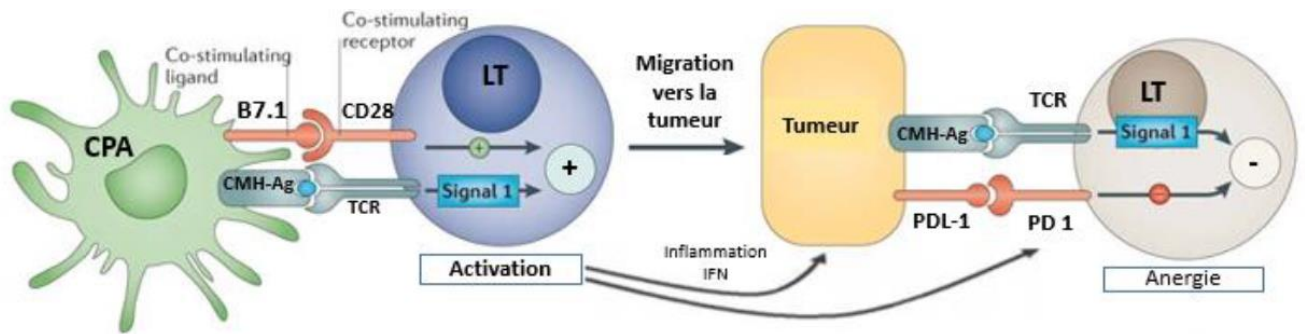
La plupart des cancers bronchiques présentent un phénotype angiogénique. La croissance des cancers bronchiques s'accompagne d'une surexpression de nombreux facteurs angiogéniques, dont le VEGF.

Le développement de bévacicumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'ensemble des isoformes de VEGF-A, a été conduit dans les CBNPC avancés en

première ligne en combinaison à une chimiothérapie à base de platine dans les carcinomes non épidermoïdes non spontanément hémoptoïques, sans envahissement vasculaire. Cette combinaison apporte un bénéfice en termes de survie globale [155] et sans progression.[156] [157] [158] [159]

### b.3.3 Immunothérapie :

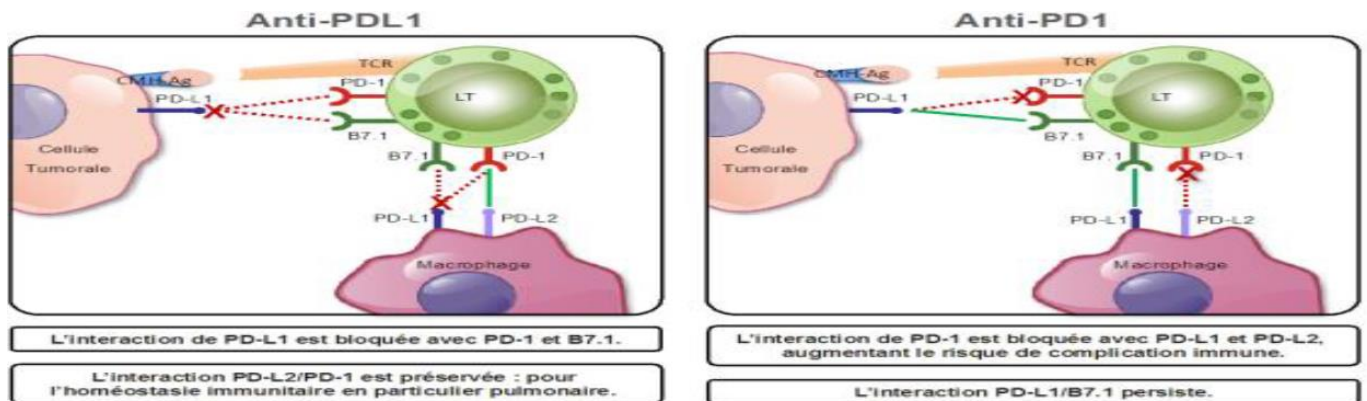
Après avoir été une révolution, l'immunothérapie est entrée dans la pratique quotidienne de la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) depuis environ huit années. La modulation de la durée et de l'amplitude de la réponse immunitaire repose, sur des récepteurs inhibiteurs exprimés à la surface des lymphocytes T actifs (,PD-1, CTLA-4etc) et leurs ligands correspondants , qui exercent une sorte de *checkpoints* immunitaires. **Figure 27**



**Figure 27: mecanismes de l'axe pd1/pd11 dans la resistance immunitaire[160]**

La défaillance de la réponse immunitaire est reconnue comme l'une des caractéristiques de la cellule tumorale. Le rationnel de l'immunothérapie dans les CBNPC est le pouvoir immunogène de ces cancers attestés par la présence d'une forte charge tumorale mais, aussi et surtout la surexpression de PDL-1 à la surface des cellules tumorales et immunitaire.

L'objectif de l'immunothérapie par inhibition des checkpoints va être la levée de cette inhibition et la restauration d'une immunité spécifique anti-tumorale efficace. **Figure 28.** La principale cible thérapeutique évaluée dans le cancer bronchique est le couple PD-1/PDL-1.



**Figure 28: mécanismes d'action des anticorps anti pdl/pdl1[161]**

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires validés dans les CBNPC sont représentés dans le **tableau III**.

Initialement ces anticorps ont été proposés en ligne de traitement tardive des formes métastatiques. Les premières études ont concerné les patients antérieurement traités par chimiothérapie, démontrant pour les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et pour l'atézolizumab (anti-PD-L1) leur capacité à obtenir des réponses objectives durables et une amélioration de la survie par rapport au docetaxel, au prix de la survenue d'effets secondaires à médiation auto-immune généralement modérés.[162] [163] [164] [165]

**Tableau 3: tableau regroupant les molécules disponibles en immunothérapie dans le cbnpc :**

<i>Anti-PD1</i>	<i>Anti-PD-L1</i>	<i>Anti-CTLA-4</i>
<i>Pembrolizumab</i>	<i>Atezolizumab</i>	<i>Ipilimumab</i>
<i>Nivolumab</i>	<i>Durvalumab</i>	
<i>Cemiplimab</i>		

L'immunothérapie a rapidement remonté les lignes thérapeutiques jusqu'à atteindre la première ligne métastatique. Le pembrolizumab a démontré sa supériorité sur le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, chez les patients avec une expression d'au moins 50% de PD-L1 sur les cellules tumorales suite aux résultats de l'étude KEYNOTE-024 .Le pembrolizumab améliore la survie sans progression, la survie globale parallèlement à une amélioration de la qualité de vie. [166]

Ces données ont modifié l'algorithme de traitement désormais fondé sur le niveau d'expression de PD-L1. L'atezolizumab et le cemiplimab semblent reproduire des résultats proches de ceux rapportés dans l'essai Keynote 024, chez les patients forts expresseurs de PD-L1.[167] [168]

Les combinaisons anti-CTLA-4 – anti-PD(L)-1 est en l'occurrence le doublet ipilimumab-nivolumab a également démontrée sa supériorité versus la chimiothérapie, en 1re ligne thérapeutique, quel que soit le niveau d'expression tumorale de PD-L1.[169]

Un large programme d'études de phase III évaluant plusieurs combinaisons chimiothérapie-anti-PD-1/PD-L1 a été initié et majoritairement conduit de façon séparée dans les histologies épidermoïdes et non-épidermoïdes. La chimiothérapie utilisée a été principalement la combinaison carboplatine-paclitaxel ou nabpaclitaxel dans les carcinomes épidermoïdes [170] [171] et l'association cisplatine ou carboplatine-pemetrexed dans les cancers non-épidermoïdes, intégrant une maintenance avec le pemetrexed associé à l'anti-PD-1 [172]

L'adjonction de l'atézolizumab au schéma carboplatine-paclitaxel-bevacizumab, basée sur la synergie possible existant entre les anti-VEGF et les anti-PD-1/PD-L1 a également été évaluée.[173]

Globalement, l'adjonction d'un anti-PD-1/PD-L1 à un doublet à base de platine augmente le taux de réponse et améliore généralement la survie. La toxicité de ces combinaisons est de type additif. Ces progrès apportent un bénéfice indiscutable aux patients avec des taux de survie allant de 20 à 30 % à long terme. Ces données ont marqués le premier recul du doublet à base de sel de platine comme traitement incontournable de 1re ligne

Les CBNPC, avec addiction oncogénique sont généralement caractérisés par un microenvironnement immunitaire tumoral inerte avec une faible infiltration de lymphocytes T, une antigénicité tumorale altérée[173] [174], ce qui entraîne une absence d'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire d'emblée chez ces patients [176] [[177] d'autres addictions oncogéniques, telles que ROS1, RET, MET vont de pair avec des résultats cliniques décevants sous monothérapie anti-PD-1, et ce, quel que soit le niveau de l'expression de PD-L1, [178]

De même, les Co-altérations de STK11/LKB1 et/ou KEAP1, associées à une mutation KRAS, ont un impact négatif sur l'efficacité de l'immunothérapie [179] [180]

L'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération oncogénique est délétère, même chez ceux dont la tumeur exprime fortement PDL1. Il est donc recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débiter une immunothérapie.

Pour les stades localement avancés, le durvalumab s'est imposé comme immunothérapie de consolidation pendant 12 mois. Après la phase de radiochimiothérapie concomitante chez les patients non progressifs. [181] Le bénéfice en survie avec le durvalumab de consolidation est probablement lié au contrôle de la maladie extra thoracique et profite essentiellement aux tumeurs PD-L1 positifs.

En situation néo-adjuvante, l'association Chimio-nivolumab pour 3 cycles va devenir le standard de traitement des cancers bronchiques opérables suite aux résultats de l'étude CheckMate-816 ayant conclu à la supériorité du bras Chimio-nivolumab versus Chimiothérapie seule suivie d'une chirurgie en terme de réponse pathologique complète ainsi que de la survie sans rechute. Le bénéfice était plus marqué pour les non-épidermoïdes, les PD-L1 positifs, et les stades IIIA.[182]

En situation adjuvante, l'immunothérapie adjuvante est nettement moins convaincante dans l'immédiat. Les résultats d'IMpower 010 montraient qu'atézolizumab en adjuvant (versus surveillance avec soins de support) améliorerait de manière significative la survie sans maladie des patients avec CBNPC stade II-IIIa en résection complète, avec un bénéfice supérieur en cas de surexpression de PD-L1  $\geq 1\%$ . L'analyse en sous-groupe selon l'expression de PD-L1 montrait que ce bénéfice semblait dépendre surtout du sous-groupe des PDL1  $\geq 50\%$  [183]

PEARLS a évalué le pembrolizumab *versus* placebo en situation adjuvante de prise en charge de CBNPC de stade IB à IIIA. Le pembrolizumab améliore la survie sans maladie de façon significative. Ce bénéfice disparaît dans le sous-groupe des PD-L1  $\geq 50\%$  Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIa non-small-cell lung cancer [184].

En synthèse, ces données avec atézolizumab et pembrolizumab sont un peu déconcertante par rapport à la chimio-immunothérapie néoadjuvante. Des données plus matures sont indispensables.

#### **b.4) Traitements symptomatiques**

Quel que soit le stade du cancer, un traitement symptomatique s'impose, il s'adresse aux symptômes liés à la maladie mais également aux effets secondaires attribués aux différents traitements spécifiques :

Kinésithérapie respiratoire, oxygénothérapie, prise en charge de la douleur, de la dyspnée, de la fatigue, des complications hématologiques, digestives, une prise en charge psychologique, des suppléments diététiques...etc.

Une radiothérapie peut être proposée à visée antalgique ou symptomatique, notamment en cas de métastase osseuse ou cérébrale.

L'endoscopie interventionnelle peut être utilisée à visée curative sur de petites lésions. Elle permet également la destruction de tumeurs obstructives et/ou hémorragiques (thermo coagulation, cryothérapie, laser) ou la pose de prothèses endobronchiques en cas de compression extrinsèque.

Si l'état général du malade est altéré (performance statuts à 3 ou plus), seul un traitement symptomatique peut être proposé (corticothérapie, évacuation d'épanchements au niveau des séreuses, traitement antalgique). L'équipe soignante doit « accompagner » le malade et sa famille.

## **B. LA MEDECINE DE PRECISION DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES :**

### **1-Définitions et évolution des concepts**

**La médecine de précision, également appelée médecine personnalisée, a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques de sa tumeur. [185]**

La médecine de précision viendra compléter l'arsenal thérapeutique existant. Elle offre de nouvelles possibilités aux patients atteints de cancer pour lesquels les traitements "traditionnels" ne suffisent pas.

Les traitements conventionnels pèchent par leurs caractères non spécifiques avec le risque d'exposer des patients dits résistants ou réfractaires à des thérapies toxiques et inefficaces. À l'inverse, d'autres sous-types pathologiques semblent avoir une évolution spontanément favorable et peuvent donc tirer profit d'une désescalade thérapeutique. L'objectif de l'approche personnalisée serait donc de sélectionner les patients auxquels on administrera le traitement en fonction d'un marqueur prédictif, afin de ne traiter que la sous-population susceptible de tirer bénéfice du traitement.

Cette modalité thérapeutique n'est pas réellement nouvelle et peut s'appliquer à diverses actions thérapeutiques visant à prescrire un traitement en fonction d'une particularité biologique, comme traiter un cancer du sein hormonosensible avec du tamoxifène ou encore une leucémie myéloïde chronique avec l'imatinib, premier traitement basé spécifiquement sur une anomalie génétique acquise, la translocation t(9;22).[186]

Le progrès scientifiques émanant de la recherche fondamentale, le développement des techniques de biologie moléculaire et les avancées dans les analyses bio-informatiques ont révolutionnées ce concept. La médecine de précision doit être guidée par la génomique. Les altérations omiques concernent l'ADN (génomique), l'ARN

(transcriptomique) et les protéines (protéomique). L'instabilité génomique est source d'hétérogénéité avec des conséquences cliniques considérables. Elle implique un séquençage à grande échelle du génome des patients avec recours à des analyses multiplexée, à haut débit, conduisent à la découverte de façon inattendue d'anomalies parfois vitales pour les patients.

La médecine personnalisée est une médecine prédictive. La définition des biomarqueurs retenue de façon consensuelle est celle adoptée par l'EMA et du National Institute of Health américain. Un marqueur cellulaire ou moléculaire est une caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une justesse suffisante) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique ou de l'effet d'un médicament. Ces biomarqueurs peuvent avoir une valeur pronostique et prédire le devenir du patient en termes de progression de la maladie ou de survie, de prédiction de la réponse tumorale à un traitement donnée, ou de sa toxicité, mais peuvent n'avoir aussi que peu d'intérêt et n'être liées à aucune évolution Clinique. [187]

La bio-informatique joue un rôle déterminant dans la médecine de précision et est une aide précieuse pour la conduite d'une réunion de concertation moléculaire. L'outil informatique peut être descriptif comme « My Cancer Genome » [188] qui répertorie par pathologie cancéreuse l'ensemble des biomarqueurs déjà identifiés en fonction de telle ou telle pathologie ou origine tumorale. Pour chaque biomarqueur fréquemment identifié dans un processus tumoral, une liste de médicaments correspondants à l'événement moléculaire est proposée. L'intelligence artificielle a permis d'établir d'immenses bases de données, de hiérarchiser ces informations et de les mettre à disposition de la pratique Clinique.

De vastes programmes de séquençage du génome humain et des génomes tumoraux ont été initiés en Europe et aux États-Unis. Ainsi, sous l'égide de l'ancien président Obama, le programme « Précision Médecine Initiative » a été lancé en janvier 2015, décrit comme « un nouvel effort de recherche audacieux pour révolutionner la

façon de traiter les maladies ». Plus de deux cents millions de dollars ont été investis dans le budget 2016. « L'Initiative de médecine de précision sera pionnière d'un nouveau modèle de recherche axé sur le patient qui promet d'accélérer les découvertes biomédicales et de fournir aux cliniciens de nouveaux outils, de connaissances et de thérapies pour sélectionner les traitements qui fonctionneront le mieux pour un patient donné »[189]

Puis le 28 janvier 2016, à l'initiative du vice-président Joe Biden, un groupe de travail « Cancer Moonshot » a été chargé d'accélérer le rythme des progrès accomplis dans la lutte contre le cancer, et de promouvoir les stratégies diagnostiques et thérapeutiques [190]

En Europe, un projet similaire dénommé « Use of « -omics » technologies in the développement of personalized medicine, Commission Staff Working Document » a été initié en octobre 2013 [191]

Ces initiatives montrent et confirment les enjeux de la médecine de précision qui s'est imposée en pratique courante dans plusieurs situations comme les mélanomes, les cancers du poumon, du côlon et du sein.

La médecine de précision doit se distinguer de la médecine stratifiée. Celle-ci consiste en l'évaluation d'une drogue dans une population définie par un biomarqueur, alors que dans la médecine personnalisée, chaque patient est considéré comme unique et les décisions thérapeutiques pourraient être basées non pas sur l'identification d'une altération tirant profit d'un agent validé dans cette indication mais plutôt sur la prise en compte du profil moléculaire précis du patient.

Le cancer bronchique non à petites cellules est l'exemple typique des progrès en médecine de précision. La découverte des mutations activatrices de l'EGFR et l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de 1<sup>re</sup> génération, comme l'erlotinib ou le géfitinib, ont inauguré le début de la médecine personnalisée dans la prise en charge des

patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) EGFR muté [192]. Dans les premières études testant les ITK, 10 % des patients avaient des réponses objectives radiologiques [193]

Cette activité clinique avait été jugée suffisamment intéressante chez des patients réfractaires à toutes les thérapeutiques conventionnelles pour continuer le développement de ces molécules en phases II et III dans les CBNPC. Dans les études de phases ultérieures, il a été montré que les patients avec un CBNPC répondant aux ITK avaient un profil clinique spécial : ils étaient non-fumeurs, plutôt de sexe féminin, d'origine asiatique et porteurs d'un adénocarcinome [194]

L'addiction oncogénique a été identifiée à posteriori grâce à une analyse génétique par séquençage de l'EGFR des tumeurs des malades présentant une réponse majeure.

Les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR avaient un taux de réponse plus important et une meilleure survie sans progression sous gefitinib comparativement à une chimiothérapie classique [195] ; À l'inverse, dans le groupe de patients dont la tumeur ne présente pas de mutation d'EGFR, la chimiothérapie était plus efficace.

Les résultats de cette étude ont révolutionné nos concepts thérapeutiques, en démontrant pour la première fois que la présence d'une anomalie moléculaire devait guider les choix thérapeutiques pour nos patients. Ensuite, la supériorité des ITK d'EGFR de 1<sup>re</sup> génération ou de 2<sup>e</sup> génération a été confirmée par plusieurs études démontrant de manière systématique que, pour les patients atteints d'un CBNPC avec une mutation dans le récepteur d'EGFR, le traitement de 1<sup>re</sup> ligne par ITK d'EGFR est le plus efficace.

Une autre démarche a été employée, pour le réarrangement d'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) consistant à aller rechercher, dans des lignées tumorales puis dans des tumorothèques une anomalie génétique ayant des caractéristiques de potentielle

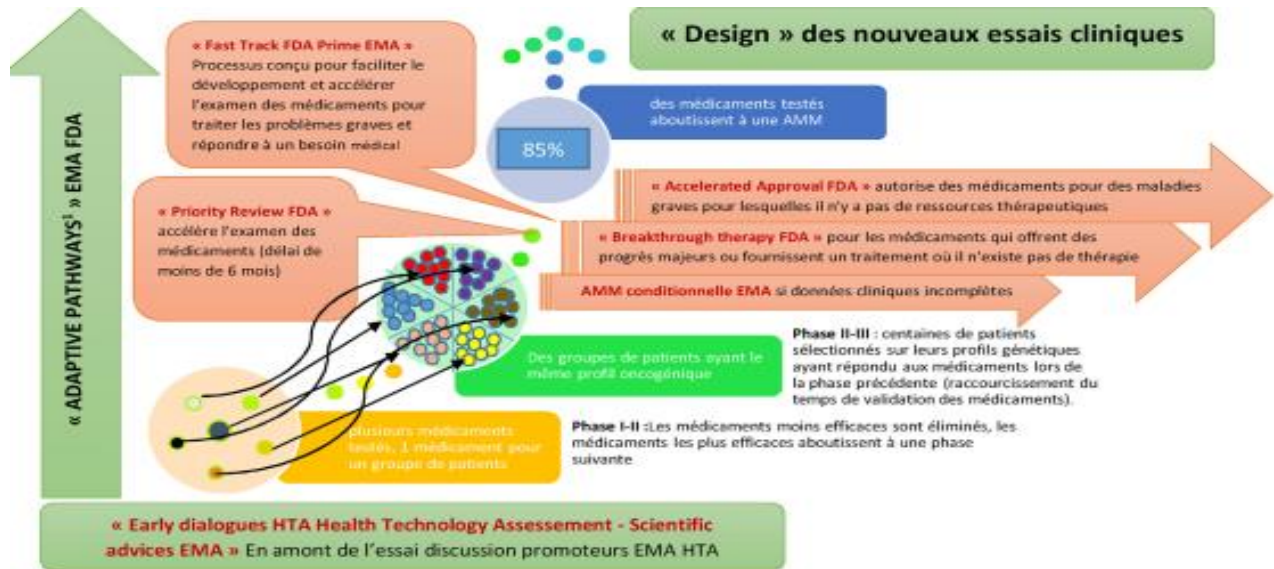
addiction oncogénique, puis d'aller le confirmer dans un modèle animal. Contrairement aux ITK-EGFR, les ITK-ALK ont été évalués directement chez les patients présentant un réarrangement d'ALK. Le crizotinib a ainsi été approuvé par la FdA en 2011.

Les réarrangements de RoS1 ont été mis en évidence ultérieurement et ont aussi conduit à la possibilité de prescrire du crizotinib (indication approuvée par la FdA en 2016). Une dernière approche, a consisté à rechercher dans les CBNPC des addictions oncogéniques déjà connues dans d'autres types de cancer, mais avec des fréquences très rares. Ceci a donné lieu à l'identification dans les CBNPC de mutations de BRAF, d'HER2, d'un réarrangement de RET ou enfin à des amplifications ou des mutations de MET conduisant à la proposition d'approches thérapeutiques ciblées.

La médecine de précision a changé la conduite des essais thérapeutiques. Des nouveaux schémas d'essais thérapeutiques comme les essais stratifiés, basket, umbrella, adaptatifs et stratégiques ont été adoptés permettant l'accès rapide à des AMM pour des maladies rares. Ces essais à multiples bras de traitements, sont en général regroupés en trois classes :

1. Les essais « parapluie » qui recrutent des patients ayant le même type tumoral. Les traitements sont proposés selon des altérations moléculaires spécifiques.
2. Les essais de « plateforme » (ou essais adaptatifs) sont similaires aux essais « parapluie », mais les cohortes de traitements sont modifiables en cours d'essais (ajout ou retrait de thérapies).
3. Les essais « paniers » incluent les patients par type d'altérations moléculaires indépendamment du type de cancer. Fréquemment, les essais « paniers » sont réalisés au sein de phases d'extension d'essais de phase 1, où l'effet et la tolérance des traitements sont encore en cours d'exploration

Ces essais impliquent de multiples objectifs, de multiples traitements, de multiples populations. Leur objectif commun est d'identifier de nouveaux liens entre l'effet d'un traitement et un biomarqueur, ce qui permet en général d'accélérer le développement d'un médicament dans une ou des indications précises.[196]



Légende: (1) « Adaptive Pathways » : modification de la Population cible et des caractéristiques de l'essai en fonction des découvertes;  
AMM Conditionnelle : AMM attribuée avec des données incomplètes qui devront être confirmées ;

**Figure 29: les nouveaux essais guidés par des analyses omiques caractéristiques de la médecine de précision [197]**

Récemment, la médecine de précision a été utilisée non seulement en pratique clinique pour les décisions oncologiques, mais aussi chez les patients atteints de tumeurs rares, probablement en raison de leur fréquence dans l'histoire familiale de ces patients. Cet aspect est important tant pour la prise de décision médicale que pour le diagnostic précoce.

Les limites actuelles de la médecine de précision restent néanmoins l'accessibilité et la disponibilité des médicaments, l'utilisation majoritaire au stade métastatique, la difficulté parfois de déterminer le seuil du biomarqueur ou du test compagnon nécessaire pour le traitement, L'apparition inévitable des mécanismes de résistance, et l'hétérogénéité tumorale r avec comme conséquence des réponses parfois dissociées.

## 2.Rationnel

### **a. Les mutations activatrices de l'EGFR :**

L'EGFR (également appelé HER1) est un récepteur tyrosine kinase (RTK) qui appartient à la famille HER, elle-même composée de quatre membres (HER ou ERBB 1 à 4) [198]. Ces quatre récepteurs ont une structure identique avec un domaine extracellulaire qui peut lier certains ligands (sauf HER2, qui n'a pas de ligand connu), un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire qui a une activité kinase (sauf HER3, qui n'a pas de kinase). Lors de la liaison d'un ligand, l'EGFR s'homodimérise ou s'hétérodimérise avec un autre récepteur tyrosine kinase, permettant la transphosphorylation de ses résidus tyrosine. Les principales voies de signalisation sous-jacentes à l'EGFR sont la voie PI3kinase-Akt-mTOR, qui favorise la survie cellulaire, et la voie MAPkinase (qui passe successivement par RAS, RAK, MEK et enfin ERK), qui favorise la prolifération cellulaire. L'EGFR, comme les autres membres de la famille HER, est exprimé par les cellules épithéliales pulmonaires normales. Son expression est également observée dans la grande majorité des cancers pulmonaires non à petites cellules (NSCLC).

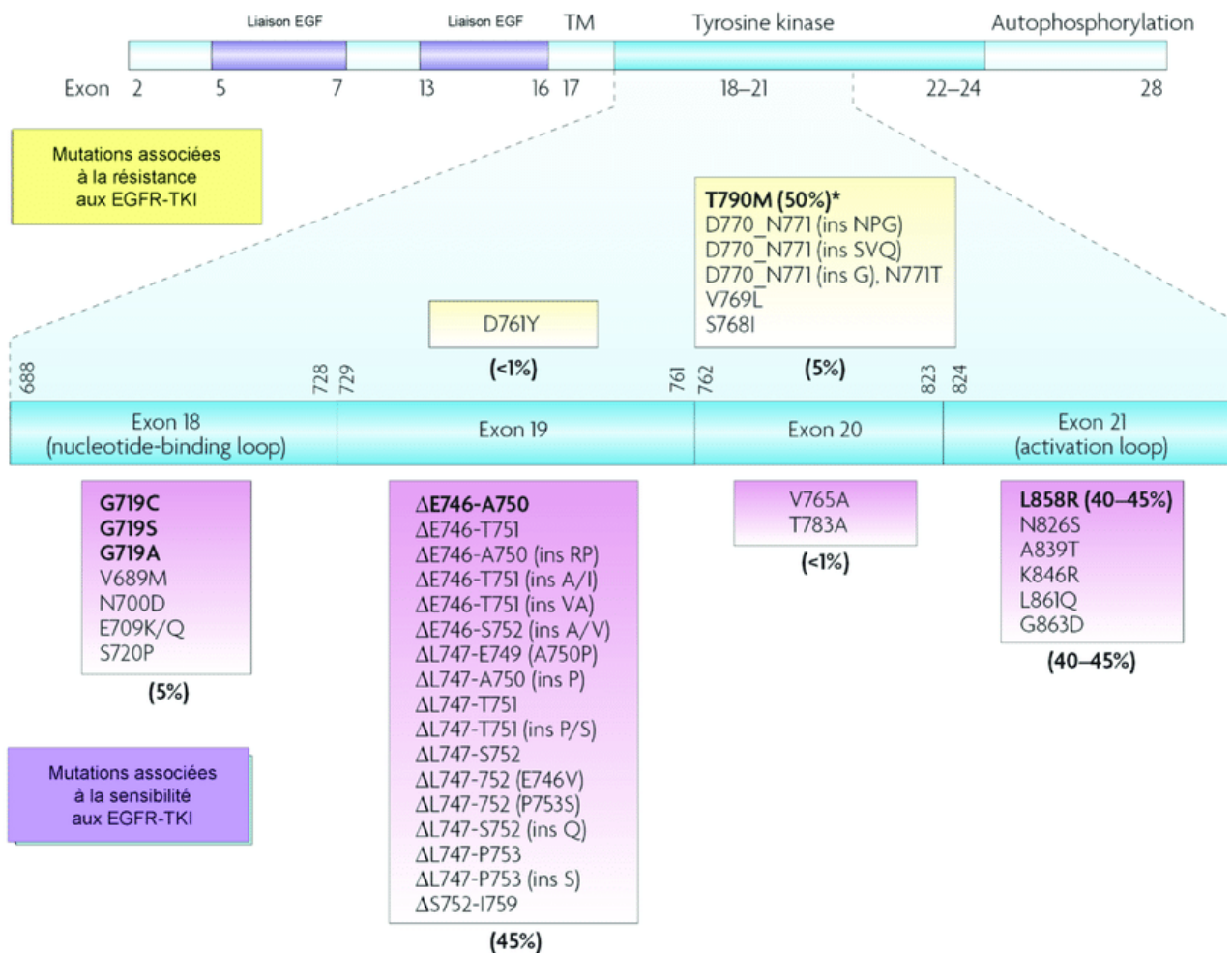
Cependant, la simple détection immuno-histochimique de ce récepteur n'a pas de valeur pronostique claire et ne permet pas de prédire la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI). Des amplifications de l'EGFR ou des polysomies élevées de l'EGFR peuvent être observées dans environ 40 % des CBNPC, mais là encore, elles ne permettent pas de prédire la réponse aux ITK-EGFR.

Les mutations de l'EGFR ont été découvertes simultanément en 2004 par deux équipes [199,200]. Il s'agit de mutations qui apparaissent exclusivement dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR, codé par les exons 18 à 21 [201].

Deux de ces altérations représentent 90 % de toutes les mutations de l'EGFR dans le NSCLC (appelées "hotspots") : Les délétions dans l'exon 19, qui portent systématiquement la séquence d'acides aminés LREA (leucine, arginine, glutamate, alanine), et la substitution L858R dans l'exon 21. Les autres altérations décrites sont des mutations dans les exons 18 (notamment les substitutions G719X, environ 3 % de toutes les mutations EGFR), 20 (substitution T790M, 2 %, souvent associée à la présence d'une autre mutation), 21 (substitution L861Q, 2 %) et des insertions dans l'exon 20 (5 %).

Les mutations de l'EGFR excluent généralement les modifications d'autres facteurs oncogènes tels qu'ALK, KRAS, ERBB2 ou BRAF [202,203]. Elles entraînent également une activation constitutive de la kinase EGFR, indépendamment de la liaison au ligand. Il en résulte une activation des voies de signalisation sous-jacentes, y compris les voies de signalisation PI3Kinase-Act et MAPKinase, ce qui entraîne une signalisation excessive et incontrôlée de la survie et de la prolifération cellulaires, qui est à la base du phénotype transformant et de la croissance tumorale.

Cependant, toutes les mutations de l'EGFR n'ont pas les mêmes conséquences fonctionnelles : Les délétions dans l'exon19, les substitutions L858R, G719X et L861Q sont associées à une sensibilité aux EGFR-TKI, tandis que la substitution T790M et les insertions dans l'exon 20 sont associées à une résistance aux EGFR-TKI.



**Figure 30: les différentes mutations recensées au niveau du gène du récepteur de l'egfr détectées dans le cancer bronchique [204]**

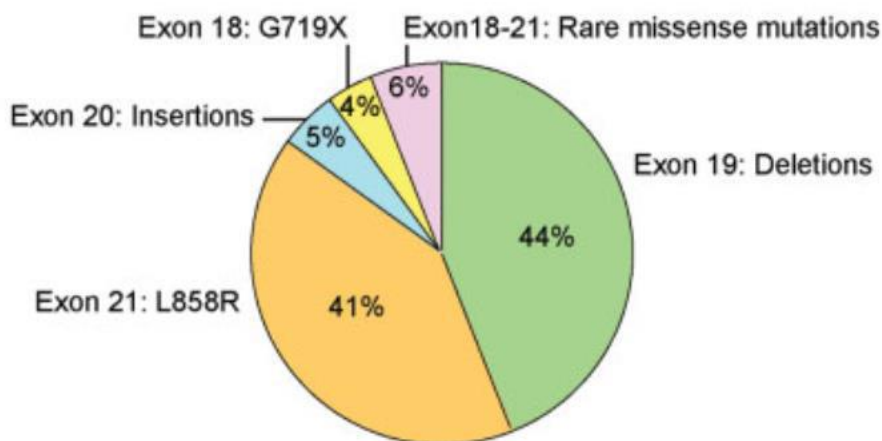


Figure 31: fréquence des différentes mutations activatrices de l'EGFR[79]

### **b. Réarrangement EML4-ALK :**

En 2007, l'étude de Soda et al. a identifié un gène résultant de la fusion du gène de la " protéine associée aux microtubules de l'échinoderme comme 4 " dans son segment N terminal (EML4) et du segment intracellulaire du récepteur tyrosine kinase codé par le gène " anaplastic lymphoma kinase " (ALK) [205]. Cette fusion est le résultat d'une petite inversion au sein du chromosome 2p reliant l'intron 13 d'EML4 et l'intron 19 d'ALK, conduisant à un gain de fonction d'une tyrosine kinase chimérique oncogène [206].

Au sein du mécanisme de carcinogénèse, EML4 engendrerait une homodimérisation de la partie C-terminale, déclenchant ainsi une phosphorylation constitutive du domaine kinase et activant les voies de signalisation d'aval (PI3K, STAT3, JAK2).

Le transcrit de fusion est détecté dans environ 5 % des cancers non à petites cellules [207]. Les tumeurs portant la translocation EML4-ALK sont plus susceptibles d'affecter les hommes, les jeunes patients et les non-fumeurs. Il s'agit de petites tumeurs avec un

sous-type histologique d'aiguille, d'anneau de chaton ou de cellules solides avec du mucus intra- ou extra glandulaire [208]. Ces mutations sont mutuellement exclusives des mutations EGFR, KRAS, HER2 ET BRAF [209].

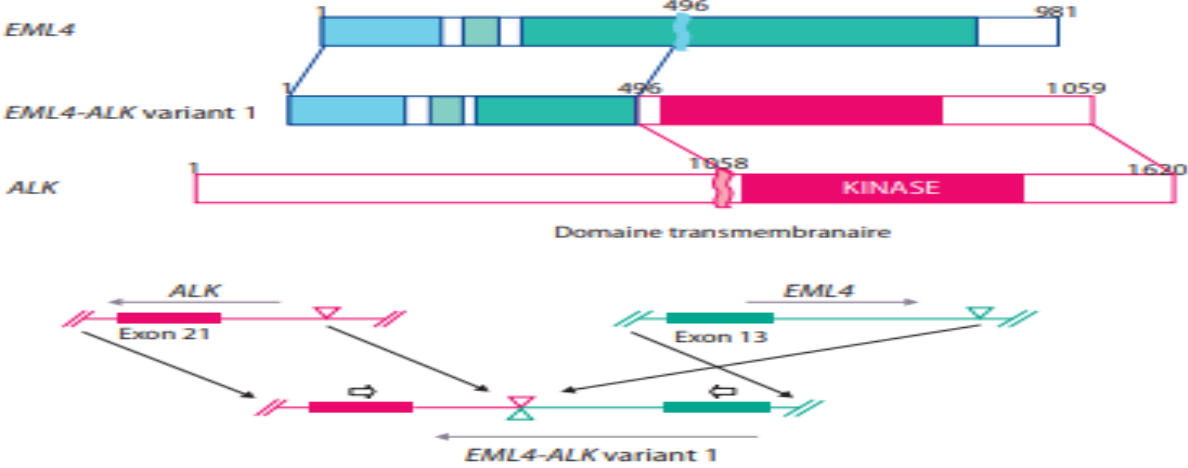


Figure 32: illustration du mecanisme du rearrangement intra chromosomique etabli entre le gene ALK et le gene EML4, rencontre dans les cancers broncho-pulmonaire non a petites cellules [210]

<i>EML4-ALK</i>	
Variant 1 (33 %) - E13;A20	
Variant 3a/b (29 %) - E6;A20	
Variant 2 (9 %) - E20;A20	
Variant 4' et 7 (3 %) - E14;A20	
Variant 5' (2 %) - E18;A20	
Variant 4 (2 %) - E15;A20	
Variant 5 a/b (2 %) - E2;A20	
E17;A20	
<i>KLC1, TGF</i> ou <i>KiF5B-ALK</i>	

Domaine tyrosine kinase

Figure 33: Liste des differentes variantes recensees suite aux rearrangements du gene ALK et EML4, KLC1, TGF.[210]

### **c.Réarrangement ROS1 :**

ROS1 est un récepteur tyrosine kinase comme EGFR et ALK. Des réarrangements de ROS1 sont détectés dans environ 1 % des CBNPC non squameux [211,212].

Chez les patients atteints d'un cancer du poumon ROS1-positif, le gène ROS1 fusionne (s'associe) avec une partie d'un autre gène. Cela active le gène ROS1 d'une manière qui provoque une croissance cellulaire incontrôlée et un cancer. Cette modification génétique est appelée fusion ROS1 ou réarrangement ROS1. Le gène ROS1 peut fusionner avec de nombreux partenaires différents. Le partenaire le plus fréquent dans le cancer du poumon est le gène CD74. Lorsque ROS1 fusionne ou s'associe à un autre gène et provoque un cancer du poumon, le patient est dit positif à ROS1.

À ce stade, le traitement recommandé pour les patients ROS1-positifs est le même, quel que soit le type très spécifique de réarrangement de ROS1 que vous avez.

### **d.Les mutations de la voie RAS (BRAF/KRAS) :**

#### ➤ **Les mutations BRAF :**

BRAF fait partie de la famille Raf qui compte trois membres : ARAF, BRAF et RAF1 (également connu sous le nom de CRAF). Il s'agit d'une sérine-thréonine kinase qui relie les kinases Ras aux protéines MAP kinases de la cascade sous-jacente et contrôle la prolifération cellulaire [213]. Des mutations somatiques ont été décrites pour la première fois dans le mélanome, 80% des mutations impliquant le résidu valine au codon 600 de l'exon 15 dans le domaine kinase. Les mutations du gène BRAF se produisent dans environ 1 à 3% des adénocarcinomes du poumon [214] et affectent principalement le résidu leucine en 596 dans le domaine kinase et le résidu glycine en 468 dans le domaine d'activation. Les mutations de BRAF sont mutuellement exclusives, tout comme les mutations d'EGFR et de KRAS. Le mécanisme d'action repose sur une augmentation de l'activité kinase et donc une activation constitutive des MAP kinases sous-jacentes. Le type histologique de ces tumeurs est préférentiellement lipidique et papillaire [215].

➤ Les mutations KRAS

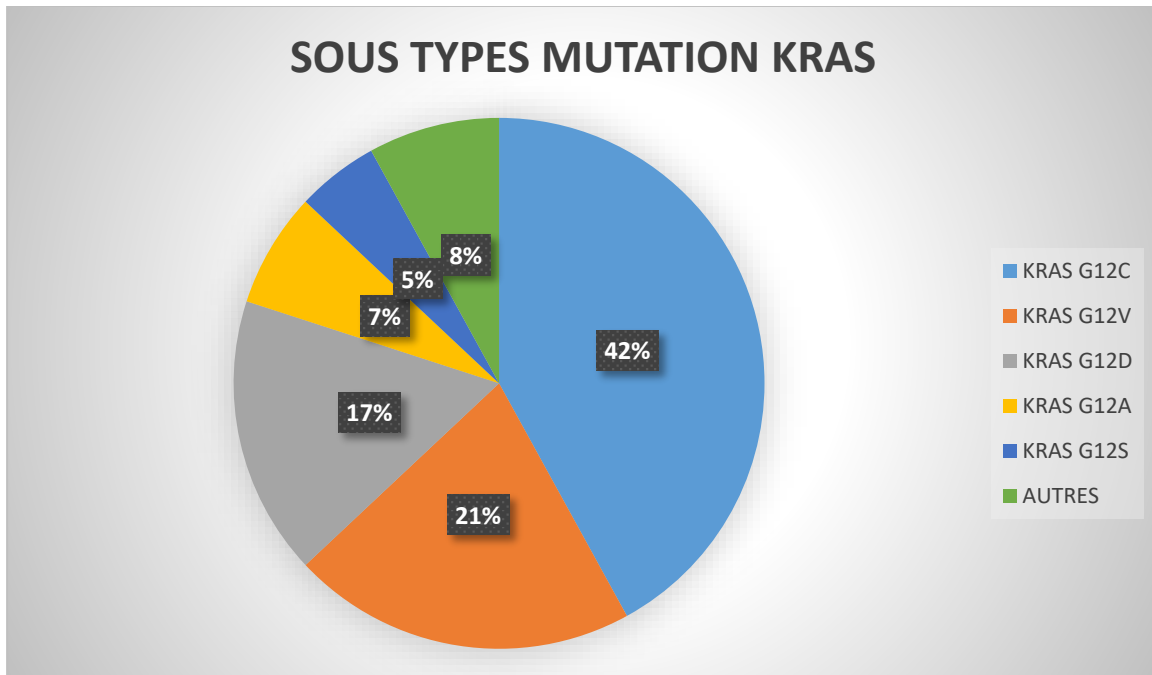


Figure 34: fréquence des sous types de la mutation kras [216]

Plusieurs sous-types de mutations KRAS ont été identifiés dans le CBNPC [217]. Il s'agit notamment de KRAS G12C (42 %), KRAS G12V (21 %), KRAS G12D (17 %), KRAS G12A (7 %), KRAS G12S (5 %) ou d'autres sous-types plus rares. Ces sous-types de mutations peuvent être associés à un pronostic différent [216].

Une étude récente associe la mutation KRAS-G12C à un risque plus élevé de récurrence postopératoire dans le cas du NSCLC [218].

Une charge tumorale plus faible a été constatée pour la mutation KRAS G12D que pour les autres sous-types de mutation [218]. Les mutations KRAS sont souvent associées à des mutations TP53 [219,220].

Les mutations KRAS sont généralement associées à une augmentation de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales, à un environnement tissulaire inflammatoire et à une bonne réponse au traitement anti-PD1/anti-PD-L1 [222]. Par conséquent, une stratégie thérapeutique ciblant KRAS G12C pourrait être utilisée comme traitement de première ligne chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 sur moins de 50 % des cellules tumorales.

Les mutations KRAS, en particulier les mutations KRAS-G12C, peuvent co-muter avec les mutations STK11 et/ou KEAP1 et provoquer ainsi une résistance à l'immunothérapie [221]. Il semble cependant difficile d'exclure l'immunothérapie en cas de co-mutations, car malgré ces associations de mutations, des tumeurs sensibles aux anti-PD1/anti-PD-L1 ont été décrites [222].

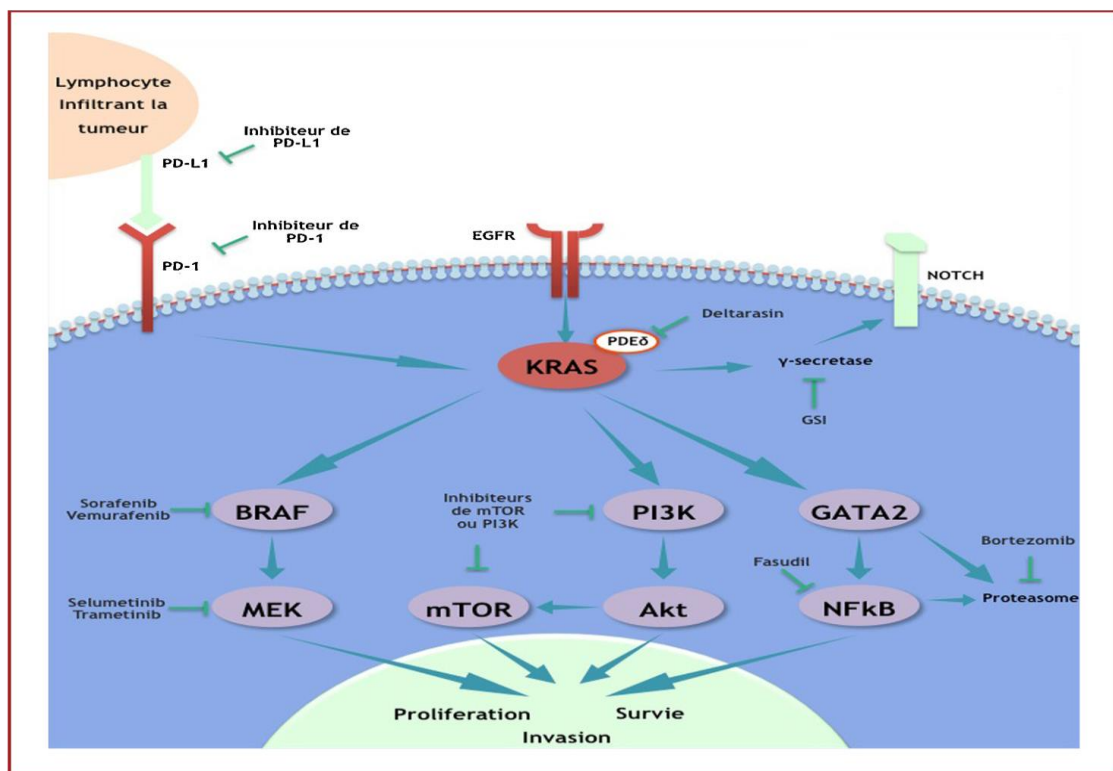


Figure 35: cibles thérapeutiques potentielles ciblant kras [223]

## **e. Autres addictions oncogéniques :**

### **e.1 Mutations de HER2**

La protéine HER2 ou erbB2 appartient à la famille HER des récepteurs à tyrosine kinase. Elle forme des homodimères ou des hétérodimères avec d'autres membres de la famille HER [213]. Les mutations du gène erbB2, qui code pour la protéine HER2, sont relativement rares et se retrouvent dans environ 3 % des adénocarcinomes [214]. La plupart des mutations impliquent des insertions de l'exon 20, et les mutations affectent la même population cible que les mutations de l'EGFR, c'est-à-dire les non-fumeurs et les femmes [224]. Cependant, la population serait plus jeune [225].

Les tumeurs présentant des mutations HER2 sont résistantes au traitement par les TKIs [226]. Le mode d'action de cette résistance est dû à l'activité constitutive de la kinase erbB2, qui phosphoryle d'autres protéines de la famille erbB, entraînant l'activation de la voie sous-jacente, même lorsque la tyrosine kinase du récepteur de l'EGF est bloquée. Il s'agit de mutations mutuellement exclusives des mutations EGFR et KRAS. [227]

### **e.2 Mutations PI3K :**

PI3K : La famille des phosphatidylinositol 3-kinases sont des kinases lipidiques qui activent le phosphatidylinositol 3-phosphate, qui agit comme une clé entre les récepteurs des facteurs de croissance et les voies de signalisation intracellulaires.

La PI3K est un activateur d'Akt, qui régule la survie des cellules tumorales. La voie de signalisation PI3K-Akt joue un rôle important dans le cancer du poumon.

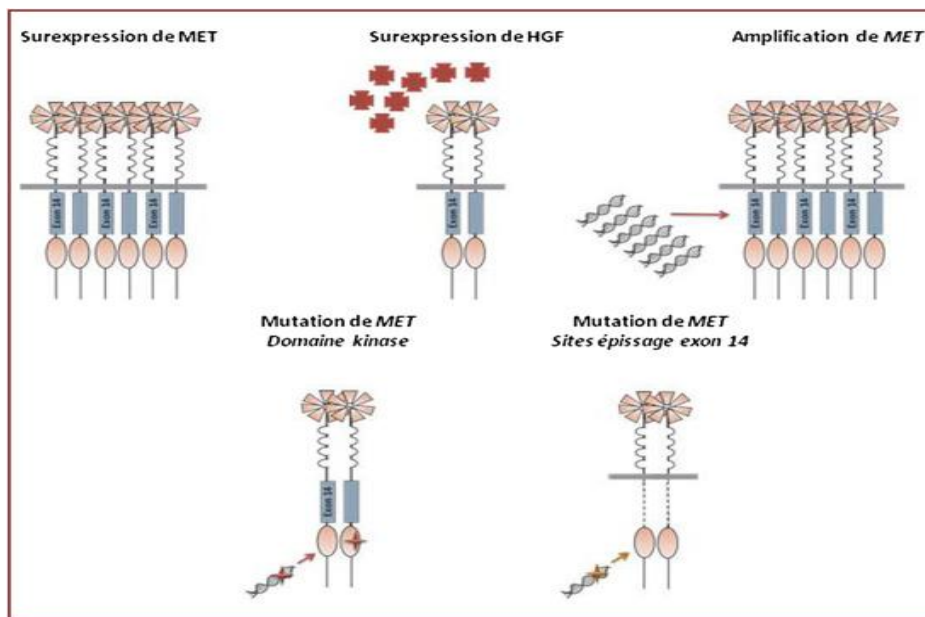
La principale sous-unité catalytique de PI3K est l'isoforme p110 $\alpha$ , dont le gène codant est PIK3CA [213]. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans moins de 2% des carcinomes pulmonaires non à petites cellules. Elles affectent souvent les résidus 542 ou 545 de la glucine dans l'exon 9 et l'exon 20, qui code pour l'unité catalytique [228]. Elles sont aussi fréquentes dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes

épidermoïdes et peuvent apparaître dans des tumeurs présentant une mutation de l'EGFR [229]. Les mutations de PIK3CA entraînent une transformation cellulaire oncogène. Elles entraînent une résistance et une faible survie chez les patients traités par TKIs [230].

### e.3 L'amplification de MET :

Le récepteur MET est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides. Son amplification est également associée à la résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR chez les patients dont l'EGFR est muté.

La protéine MET contribue à la résistance primaire et secondaire au traitement par TKI [231]. MET se trouve sur le chromosome 7q21, qui code pour une tyrosine kinase, le "récepteur du facteur de croissance des hépatocytes" (HGFR). Son amplification est associée à une résistance acquise due à un switch de tyrosine kinase.



**Figure 36: meacanisme de l'amplification MET**

#### e.4 le mécanisme de la fusion NTRK

La fusion NTRK est le résultat de la fusion de la région codante du gène NTRK avec une autre séquence génique, souvent un gène impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire.

Le gène NTRK code pour les récepteurs de facteurs de croissance nerveux, qui sont des protéines transmembranaires impliquées dans la signalisation cellulaire. Lorsque le gène NTRK subit une fusion, sa région codante est souvent combinée avec une région régulatrice d'un autre gène, ce qui peut entraîner une expression accrue du récepteur de facteurs de croissance nerveux fusionné.

Cette surexpression peut activer la voie de signalisation NTRK, ce qui peut entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée et la formation d'une tumeur.

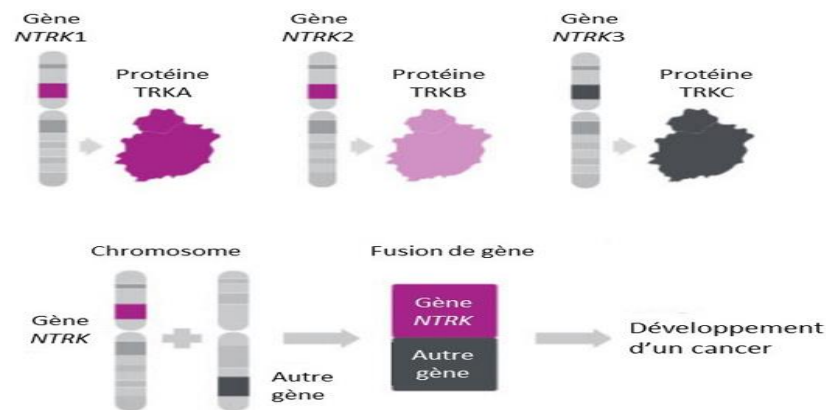


Figure 37: mecanisme de la fusion ntrk

#### e.5 Réarrangement RET

Le gène *rearranged during transfection (RET)* code pour un récepteur à tyrosine kinase qui peut être activé par des fusions génomiques ou des mutations chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un CBNPC. *RET* est localisé près du centromère du chromosome 10q, et est le plus souvent réarrangé par une inversion pericentromerique entrainant une fusion avec le *kinesin family member 5B (KIF5B)*.

Une quinzaine d'autres partenaires de fusion ont été rapportés dans le CBNPC, tels que le *CCDC6* (*coiled-coil domain containing 6*), *NCOA4* (*nuclear-receptor coactivator 4*) ou *TRIM33* (*tripartitemotifcontaining 33*).

Ces réarrangements sont principalement présents chez les patients jeunes, non-fumeurs ou avec une faible exposition tabagique, et mutuellement exclusifs avec les autres drivers oncogéniques. [232]

### 3. Diagnostic moléculaire:

#### a-Population cible

Une recherche d'altérations moléculaires devrait être systématiquement demandée :

- En cas de carcinome non épidermoïde avancé ;
- En cas de carcinome épidermoïde avancé chez les non-fumeurs ;
- Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes à vie) qui présentent une fréquence très élevée d'altérations ciblées, il est conseillé d'effectuer systématiquement une analyse de biologie moléculaire complète avant le début du traitement, si l'état clinique du patient le permet [233]
- Une recherche de mutations de l'EGFR pour tous les carcinomes non-épidermoïdes opérés de stades pIB, pII et pIIIA est également recommandée.

Cette recherche d'altérations moléculaires doit être effectuée dans un délai maximum de 3 semaines calendaires, après la date de prélèvement, y compris 2 semaines après la demande au laboratoire.

- Si les tissus sont insuffisants, il est souhaitable d'utiliser des techniques de biopsie liquide pour l'analyse moléculaire, en particulier chez les non-fumeurs.

Il est recommandé que les résultats des altérations spécifiques soient disponibles avant de commencer la première ligne de traitement.

Il est recommandé d'attendre le début de la première ligne de traitement avant de procéder à l'analyse des altérations spécifiques (en particulier EGFR, ALK et ROS1). Les autres altérations peuvent attendre la deuxième ligne de traitement.

## **b-Techniques :**

### **1. Biopsie solide versus liquide : [234-235]**

Le diagnostic moléculaire du cancer du poumon peut être réalisé à partir d'échantillons de tissus solides ou liquides.

Une biopsie solide, également appelée biopsie tissulaire, consiste à prélever un échantillon de tissu tumoral à l'aide d'une aiguille ou d'une petite incision.

Ce type de biopsie est généralement recommandé lorsqu'un cancer est détecté par imagerie et que la taille de la tumeur permet une biopsie sans risque important.

Des échantillons de biopsie solides peuvent être analysés pour des mutations dans des gènes spécifiques impliqués dans la croissance tumorale, tels qu'EGFR, ALK, ROS1 et BRAF.

Les biopsies liquides, également appelées tests de dépistage moléculaire liquide, utilisent le sang, l'urine ou la salive pour détecter des marqueurs tumoraux tels que les cellules tumorales circulantes (CTC), l'ADN tumoral circulant (ctDNA) ou les exosomes.

Les biopsies liquides peuvent être utiles pour les patients dont les tumeurs sont inaccessibles ou qui ne souhaitent pas subir de biopsie tissulaire en raison des risques associés. Les avantages de la biopsie liquide, définie sont théoriquement nombreux. La biopsie liquide saisit une éventuelle hétéro-clonalité du cancer que la biopsie tumorale peut ignorer ; le « *turnaround* » de l'analyse est plus rapide ; le caractère peu vulnérant de l'examen permet sa répétition dans le cadre de suivi ; enfin, les études montrent une haute concordance entre l'analyse des spécimens tissulaires et l'analyse moléculaire.

Les deux types de biopsies ont leurs avantages et leurs inconvénients : [236]

**Tableau 4: Avantages et inconvénients de biopsie solide et liquide**

	<b>Avantages</b>	<b>inconvénients</b>
<b>biopsie solide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reste la méthode de référence pour l'établissement du diagnostic de malignité</li> <li>- Il permet la collecte d'échantillons de tissus tumoraux intacts pour une analyse histologique précise et une caractérisation moléculaire.</li> <li>- Il peut être plus sensible de détecter des mutations spécifiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elle peut être invasive et risquée pour certains patients, en particulier ceux qui présentent des comorbidités ou des difficultés respiratoires.</li> <li>- Elle nécessite généralement une anesthésie locale ou générale, ce qui peut entraîner des effets secondaires ou des complications.</li> <li>- Il peut parfois ne pas fournir suffisamment d'organisation pour une analyse complète.</li> </ul>
<b>biopsie liquide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse moléculaire en l'absence de site tumoral accessible à une biopsie,</li> <li>- suivi de l'évolution d'anomalies moléculaires au cours du temps et après exposition aux traitements (détection de la maladie résiduelle)</li> <li>- acquisition et identification de cibles de résistance au traitement</li> <li>- réduction des complications liées aux biopsies tissulaires (pneumothorax, hémorragie . . .)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elle peut ne pas être aussi sensible qu'une biopsie solide pour détecter certaines mutations.</li> <li>- Elle peut parfois donner des résultats faux négatifs ou faux positifs, qui doivent être confirmés par une biopsie solide.</li> <li>- Elle peut être plus coûteuse et plus difficile à obtenir qu'une biopsie solide.</li> </ul>

Dans l'ensemble, le choix de la méthode de biopsie dépendra des besoins individuels du patient, des caractéristiques de la tumeur et des techniques disponibles.

## 2. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique de routine dans le laboratoire d'anatomopathologie. Elle permet de détecter le niveau d'expression des protéines dans les cellules cancéreuses.



**Figure 38: l'appareil d'immunohistochimie (autostainer link48 dako®)**

### **2-A) Détermination du statut ALK par immunohistochimie :[237][238]**

Le jugement du statut ALK se fait principalement par la détection de l'expression d'anticorps anti-ALK par une technique immunohistochimique. Cette technique détecte l'expression des protéines sous forme de coloration cytoplasmique granulaire. Il existe plusieurs anticorps anti-ALK- Les clones 5A4 et D5F3 ont été validés dans la littérature et sont disponibles pour toutes les plateformes.

L'utilisation du clone D5F3 avec le kit de détection Optiview® et le kit d'amplification Optiview® (kit Ventana® IVD) permet un test entièrement automatisé. Il est destiné aux établissements équipés de la plateforme Ventana®. Ce test très sensible, classé IVD (diagnostic in vitro), permet une évaluation binaire reproductible de la coloration (statut positif ou négatif). Dans les cas positifs avec les clones D5F3 et 5A4, la coloration était généralement observée dans la grande majorité des cellules tumorales.

Le résultat est exprimé sous la forme d'un score, schématiquement :

- Un test ALK avec un score 3+ (forte intensité) : est suffisant pour indiquer une thérapie ciblée.
- Un test avec un score 2+ ou 1+ : nécessite un examen FISH pour rechercher un réarrangement ALK avant d'initier une thérapie.
- Un test IHC négatif : ne nécessite pas de dépistage par FISH et il n'y a pas d'indication de thérapie ciblée.

**Tableau 5: protocole de revelation de l'expression de la proteine alk par l'immunohistochimie**

Anticorps Primaire	Temps d'incubation de l'anticorps primaire	Réactif de visualisation	Temps d'incubation de HRP	Système de visualisation	Révélation du complexe Ac-Ag
Clone 5A4	60min, 23 °C	Polymère HRP conjugué, kit Dako	20 min	EnVision FLEX+, Dako	DAB+,Dako

### **2-B) Détermination du statut ROS-1 par immunohistochimie : [239]**

La détermination du statut ROS-1 par immunohistochimie est une méthode courante pour évaluer la présence de cette protéine dans les tissus du cancer du poumon. La méthode consiste à utiliser un anticorps spécifique contre la protéine ROS-1, qui est appliqué à des coupes de tissu cancéreux du poumon. L'IHC détecte la surexpression de la protéine sous forme d'un marquage cytoplasmique granuleux.

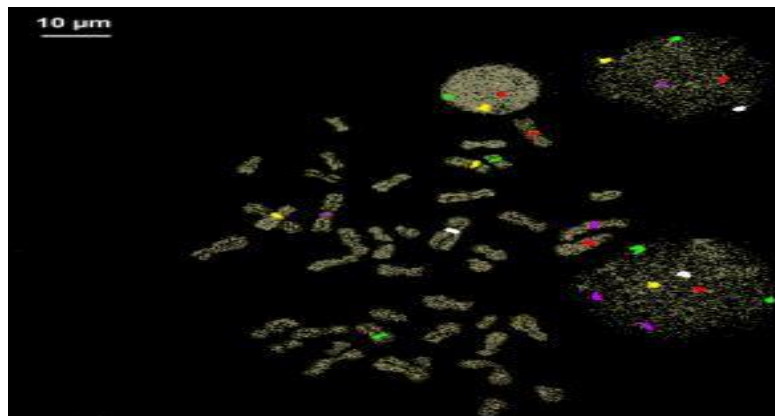
Si la protéine ROS-1 est présente dans les cellules cancéreuses, elle se lie à l'anticorps, qui se colore positivement lorsqu'il est examiné au microscope. Cette coloration aidera à déterminer si le statut ROS-1 est positif ou négatif.

Le statut ROS-1 par immunohistochimie sera considéré comme positif si une coloration brune est observée dans les cellules cancéreuses, indiquant la présence de la protéine ROS-1.

### 3. FISH : L'hybridation in situ fluorescence

L'hybridation in situ par fluorescence est une technique de cytogénétique moléculaire ciblée.

Cette technique est utilisée pour valider les tests IHC positifs en présence d'un réarrangement ALK ou ROS1 et plusieurs études ont montré une bonne concordance entre les deux tests. Les techniques FISH utilisent généralement des sondes fractionnées ou fractionnées et peuvent être utilisées pour démontrer la présence d'un réarrangement sans identifier le gène partenaire.[240]



**Figure 39: centromeres de chromosomes humains en métaphase marqués par fish.**

Chaque couleur correspond à un chromosome différent.[241]

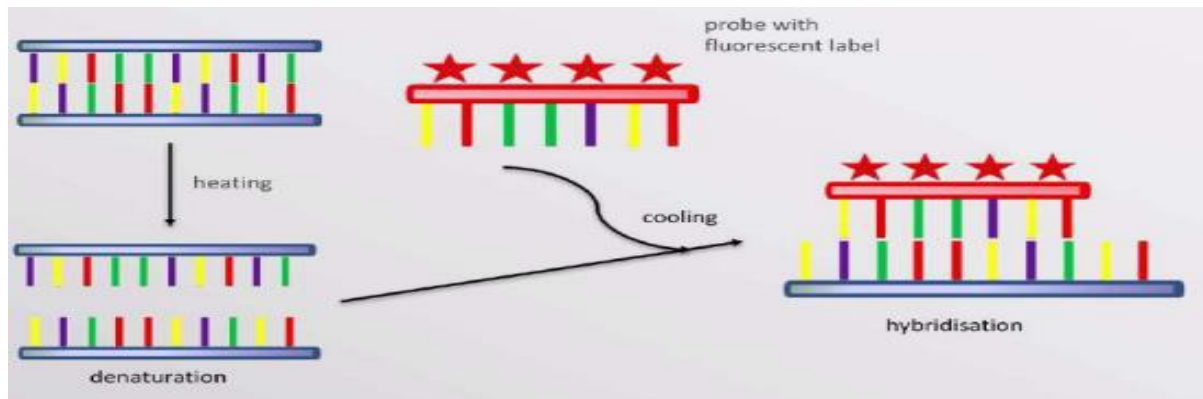


Figure 40: les etapes clés de la technique fish.[242]

Tableau 6 : les principales avantages et limites de la FISH:[240]

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none"> <li>-spécificité</li> <li>- sensibilité</li> <li>- rapidité</li> <li>- Elle peut utiliser des tissus archivés et des cellules quel que soit leur stade du cycle cellulaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ne visualise que la région du génome complémentaire à la sonde utilisée.</li> <li>- Nécessite un équipement couteux pour la détection et la reconnaissance des signaux</li> </ul>

#### 4. Tests monogènes {PCR}

Lorsqu'elle se limitait à l'évaluation des mutations portant sur le gène *EGFR*, la PCR digitale paraissait être le meilleur compromis en termes de coût-efficacité et de sensibilité.

##### 4-A) Full-automated real-time PCR based molecular testing system: «Idylla»

Le test rapide «Idylla» est le test monogène le plus utilisé. Idylla™ est un système automatisé de diagnostic moléculaire basé sur la PCR en temps réel. Il fournit des résultats rapides qui permettent aux médecins de prendre des décisions en temps réel afin d'améliorer le traitement des patients atteints de cancer. Idylla™ peut être utilisé avec plusieurs types d'échantillons, notamment des biopsies solides de coupes de tissus FFPE (fixées au formol et incluses dans de la paraffine) et des échantillons de plasma provenant de biopsies liquides.



Figure 41: la plateforme idylla™.[243]



**Figure 42: les etapes d'un test idylla™[243]**

Idylla™ détecte qualitativement les mutations du gène EGFR y compris celles qui touchent **les exons 18,19,20 et 21 (Figure 41)** dans une durée totale de 150 minutes et d'une concordance globale de 97,9%.

**Tableau 7: les différentes mutations détectées par la plateforme idylla du gene EGFR[243] :**

EGFR mutation detection		
Exon 18	G719A G719C G719S	c.2156G>C c.2155G>T; c.2154_2155delinsTT c.2155G>A
	Del9	c.2238_2248delinsGC c.2239_2248delinsC c.2240_2248del cc.2239_2247del
Exon 19	Del12	c.2239_2251delinsC c.2240_2251del
	Del15	c.2235_2249del c.2236_2250del c.2239_2253del c.2240_2254del c.2238_2252del c.2237_2251del c.2235_2252delinsAAT c.2237_2252delinsT c.2234_2248del c.2236_2253delinsCTA c.2237_2253delinsTA c.2235_2251delinsAG c.2236_2253delinsCAA c.2230_2249delinsGTCAA
Exon 19	Del18	c.2240_2257del c.2237_2255delinsT c.2239_2256del c.2236_2253del c.2239_2258delinsCA c.2237_2254del c.2238_2255del c.2237_2257delinsTCT c.2236_2255delinsAT c.2236_2256delinsATC c.2237_2256delinsTT c.2237_2256delinsTC c.2235_2255delinsGGT
	Del21	c.2238_2258del c.2236_2256del
	Del24	c.2253_2276del
Exon 20	T790M	c.2369C>T
	S768I	c.2303G>T
Exon 21	insG insASV9 insASV11 insSVD insH	c.2310_2311insGGT c.2308_2309insGCCAGCGTG c.2308_2311delinsCCAGCGTGGAT c.2311_2312insGCGTGGACA c.2319_2320insCAC
	L858R	c.2573T>G c.2573_2574delinsGT c.2573_2574delinsGA
	L861Q	c.2582T>A

**Tableau 8: exemple d'un resultat d'un patient affiché par le systeme idylla[243]**

Idylla™ EGFR Mutation Test

<b>GÉNOTYPE EGFR</b>	
<b>G719A/C/S</b>	<b>MUTATION DÉTECTÉE</b>
Changement de protéine	p.Gly719Ala / p.Gly719Cys ; p.Gly719Cys(2) / p.Gly719Ser
Changement de nucléotide	c.2156G>C / c.2155G>T ; c.2154_2155delinsTT / c.2155G>A
<b>L861Q</b>	<b>MUTATION DÉTECTÉE</b>
Changement de protéine	p.Leu861Gln
Changement de nucléotide	c.2582T>A
<b>L858R</b>	<b>AUCUNE MUTATION DÉTECTÉE</b>
<b>SUPPRESSION DE L'EXON 19</b>	<b>AUCUNE MUTATION DÉTECTÉE</b>
<b>T790M</b>	<b>AUCUNE MUTATION DÉTECTÉE</b>
<b>INSERTION DE L'EXON 20</b>	<b>AUCUNE MUTATION DÉTECTÉE</b>
<b>S768I</b>	<b>AUCUNE MUTATION DÉTECTÉE</b>

<b>CQ DU CONTRÔLE EGFR</b>	<b>23.4</b>
----------------------------	-------------

**4-B) Low density micro array based platform: « Genomica »**

Il s'agit d'une plateforme de microarray à faible densité pour une utilisation clinique, qui permet de détecter plusieurs cibles en un seul test. Le traitement des échantillons est simple. L'analyse et l'interprétation des résultats sont effectuées automatiquement par un lecteur de puces cliniques (CAR) à l'aide d'un logiciel spécifique. Grâce à sa simplicité, cette technologie est adaptée à tous les laboratoires de diagnostic moléculaire.

La procédure commence par une macrodissection de la zone la plus riche en cellules tumorales (si possible 50 %). La macrodissection est suivie de l'extraction de l'ADN tumoral. Il s'agit d'une étape automatisée essentielle avec le système Maxwell 16. Après l'extraction de l'ADN tumoral, nous effectuons une amplification de l'ADN par PCR avec l'appareil Genomica.

## 5. NGS et ADN tumoral circulant :

Le séquençage de nouvelle génération ou NGS pour « Next Generation Sequencing » regroupe l'ensemble des techniques basées sur un séquençage dit « massivement parallèle ». Il consiste à séquencer individuellement chaque fragment d'ADN pour plusieurs échantillons sur une même puce. Tout se passe comme si chaque fragment d'ADN (préalablement amplifié) générait une séquence, les séquences uniques obtenues sont comparées avec le génome humain de référence et les variations par rapport à la référence peuvent être détectées et quantifiées en termes de ratio allélique.

Le nombre d'altérations génomiques couvertes par le NGS dépend du panel de gènes testés et pour chaque gène, des régions analysées : génome complet, exome (séquençage des régions codantes du génome) et RNA seq (séquençage de l'ensemble des ARN messagers) ou séquençage ciblé d'un panel défini de gènes (de quelques dizaines à plusieurs centaines). [244]

**Tableau 9: tableau comparatif des différentes plateformes ngs, volume d'analyse et faisabilité [245] :**

Cible	Enrichissement	Nombre de bases
Génome entier	Non	3,4 milliards
Exome	Capture	1 % du génome 30 mégabases 26 000 gènes
RNAseq	Non	Tous les transcrits exprimés
Ciblé (panel spécifique)	Capture Amplification par PCR multiplex	1 à > 300 gènes. . .

L'analyse NGS peut détecter des altérations complètes du génome avec une meilleure sensibilité et une plus grande spécificité. En couvrant de nombreuses altérations (mutations, délétions, amplifications, translocations), l'analyse NGS apparaît comme le *gold standard* du diagnostic moléculaire : la limite de détection est de l'ordre d'une mutation pour 10.000 copies.

Depuis l'introduction en routine du NGS au sein des plateformes de génétique moléculaire, différents types d'échantillons biologiques peuvent être utilisés : tissus tumoraux fixés au formol puis inclus en paraffine, tissus tumoraux congelés ou des analyses biologiques à partir des biopsies liquides (sang et autres liquides de l'organisme) dans lesquelles circulent de l'ADN et des cellules tumorales. Le séquençage de l'ADN circulant se développe, car une fraction de l'ADN tumoral passe dans le sang et peut être ainsi extraite et utilisé à des fins d'analyses génomiques. Jusqu'à 70 % des mutations tumorales sont retrouvées dans l'ADN tumoral plasmatique.

L'ADN plasmatique d'origine tumorale est porteur d'anomalies moléculaires présentes dans les tumeurs primitives ou métastases, notamment les mutations ponctuelles, les translocations, les amplifications, la méthylation et leur évolution dans le temps.

Des tests de biologie moléculaire ont été développés plus spécifiquement pour l'étude de l'ADN circulant. En effet, le rapport allèle mutant/normal dans l'ADN circulant étant très faible, la technique doit avoir la limite de détection la plus basse possible, PCR numérique (sensibilité 0,001-0,05%) ou BEAMing (billes, émulsions, amplification et Magnétique) C'est le cas) PCR numérique (sensibilité 0,01%). [246]

Le principe de la PCR numérique repose sur la limitation de la dilution d'un échantillon d'ADN en millions de nanoparticules, le plus souvent des gouttelettes lipidiques. Chacune de ces gouttelettes contient un fragment d'ADN unique et une sonde de détection fluorescente (TaqMan, CAST, etc.). Les réactions PCR sont réalisées au sein de chaque gouttelette et analysées individuellement en temps réel pour détecter la fluorescence.

Les guidelines des sociétés savantes sont très en faveur d'une possible implantation du NGS sur l'ADNc en routine pour rechercher les drivers oncogéniques, mais soulignent qu'en cas de négativité il faut faire la recherche sur le tissu.

L'application clinique actuellement la plus avancée de l'ADNc est la recherche de la mutation de résistance T790M chez les patients ayant progressés sous ITK de première/deuxième génération.

#### 4-Ciblage thérapeutique :

##### a. Anti EGFR :

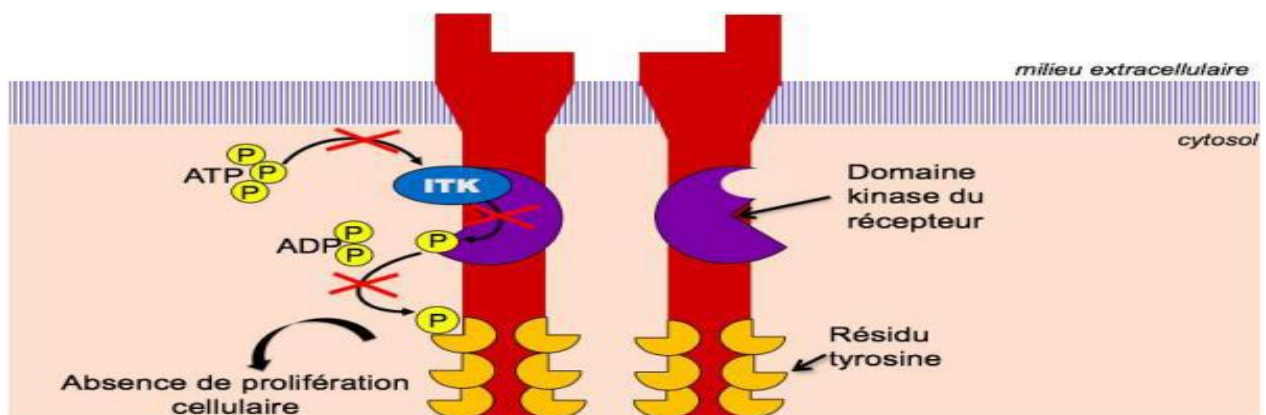


Figure 43: modèle de représentation du mécanisme d'action des ITK[247]

Le traitement de première ligne des patients mutés EGFR repose sur les ITK : les ITK de première (gefitinib et erlotinib) et de deuxième génération (afatinib, dacomitinib) ont montré un avantage significatif en termes de survie sans progression (médiane sur 9 mois) chez les patients mutés EGFR par rapport à la chimiothérapie standard [248-249]. L'osimertinib s'est instauré comme un nouveau standard dans cette indication.

## 4-1-1ITK De première génération :

### a) L'ERLOTINIB

#### SON MODE D'ACTION

Il s'agit d'une petite molécule active par voie orale inhibe **électivement** et **réversiblement** l'activité kinase de l'EGFR. C'est un ATP-mimétique prenant la place de l'ATP dans la "poche" destinée à le recevoir.

#### Les études :

En première ligne :

Plusieurs études ont comparé l'erlotinib à la chimiothérapie standard en tant que traitement de première ligne chez les patients atteints de CPNPC avec mutation activatrice de l'EGFR. Les trois études pivots sont l'EURTAC, l'ENSURE et l'OPTIMAL :

L'essai asiatique OPTIMAL comparant l'erlotinib à la chimiothérapie carboplatine-gemcitabine semble démontrer une amélioration significative de la survie sans progression de 13,7 mois dans le bras erlotinib versus 4,6 mois dans le bras CT ( $p < 0,0001$ ) [250].

La qualité de vie a également été significativement améliorée avec l'erlotinib par rapport à CT.

L'essai EURTAC [251] a été le premier essai européen de phase III spécifiquement dans le CBNPC mutant EGFR comparant l'erlotinib à une chimiothérapie à base de platine dans le cadre métastatique de première intention. Lors de l'analyse intermédiaire, la survie sans progression (critère principal) était de 5,2 mois dans le bras chimiothérapie et de 9,7 mois dans le bras erlotinib (HR 0,56 ;  $P < 0,0001$ ). Le taux de réponse était de 10,5 % dans le groupe CT et de 54,5 % dans le groupe erlotinib ( $P < 0,0001$ ), et la médiane de survie était de 18,8 mois dans le groupe CT versus 22,9 mois dans le groupe erlotinib (HR 0,80 ;  $P = 0,42$ ) (objectif secondaire).

La tolérance sous erlotinib était excellente avec comme principales toxicités sous erlotinib : La diarrhée (57,3%), l'asthénie (53,3%), et le rash (49,3%).

Voici un tableau récapitulatif des résultats clés de ces études :

**Tableau 10: tableau recapitulatif des resultats de l'etude eurtac, ensure,et optimal**

<b>Etude</b>	<b>Pop de l'étude</b>	<b>Bras de traitement</b>	<b>SSP</b>	<b>SG</b>
<b>EURTAC</b>	N=174	Erlotinib	9,7 mois	19,3 mois
		Chimio	5,2 mois	11,1 mois
<b>ENSURE</b>	N=415	Erlotinib	11 mois	22,9 mois
		Chimio	5,5 mois	18,9 mois
<b>Optimal[263]</b>	N=165	Erlotinib	13,1 mois	26,3 mois
		Chimio	4,6 mois	24,3 mois

Les résultats de ces études suggèrent que l'erlotinib est supérieur à la chimiothérapie standard en termes de SSP sans pour autant améliorer la survie globale du fait de crossover dans lequel les bras chimiothérapie ont reçu de l'erlotinib après la progression de la maladie). Il convient de noter le caractère sélectif des patients inclus dans ces études.

Pour optimiser l'action de l'erlotinib, des stratégies combinatoires ont été évaluées. L'étude TRIBUTE n'a pas démontré un bénéfice à l'ajout de l'erlotinib au doublet paclitaxel-carboplatine par rapport au doublet seul [253]. L'erlotinib a

également été évalué en association avec des agents anti-angiogéniques tels que le bevacizumab. Les résultats de ces études montrent une amélioration de la SSP et de la survie globale chez les patients atteints de CBNPC avancé :

Étude ATLAS : Cette étude a évalué l'erlotinib en association avec le bevacizumab, un médicament anti-angiogénique, chez des patients atteints d'un CPNPC avancé. Les résultats ont montré que l'ajout de bevacizumab à l'erlotinib n'améliorait pas significativement la survie sans progression par rapport à l'erlotinib seul.

L'association erlotinib-bevacizumab (anti-VEGF) a démontré une supériorité en survie sans progression par rapport à l'erlotinib seul chez des patients japonais avec une mutation activatrice de l'*EGFR* (16 mois vs 9,7 mois ; HR=0,54 [0,36-0,79] ; P=0,0015) sans pour autant augmenter la survie globale [254]. Ce bénéfice semble se confirmer dans une autre étude japonaise au même désign. (HR 0.605 [0.417-0.877])[255]

Les résultats de l'étude ARTEMIS menée en Chine montraient également une amélioration de la survie sans progression en faveur de l'association erlotinib + bevacizumab (11,3 vs. 18,0 mois ; HR 0,55 [0,41-0,75] P<0,001)[13]. Une méta-analyse de ces essais confirme logiquement le bénéfice en termes de survie sans progression. [256] au prix d'une majoration de la toxicité de grades 3-5, sans impact sur la survie globale. Le ramucirumab (anti-VEGFR) a également été testé dans cette indication, en association à l'erlotinib dans un essai randomisé contrôlé contre placebo. L'essai retrouve une amélioration de la survie sans progression à 19,4 mois (contre 12,4 mois ; HR=0,591 [0,461-0,760] ; P<0,0001). Les données de survie globale ne sont pas matures à ce stade [257]

Au-delà de la première ligne :

Avant le développement de l'erlotinib en première ligne de traitement, il a d'abord obtenu son AMM en deuxième ou en troisième ligne après un traitement à base de sels de platine dans des populations non sélectionnées de patients métastatiques, mais ayant néanmoins un profil de patients répondeurs non-fumeurs, de sexe féminin, d'origine asiatique et atteints d'adénocarcinome .[258]

L'étude SATURN a démontrée un bénéfice de l'Erlotinib en switch maintenance par rapport aux soins de support exclusifs chez des patients non progressifs après une chimiothérapie à base de platine non sélectionnée sur le statut EGFR. L'essai IUNO a fait restreindre l'indication de l'erlotinib en switch maintenance aux patients CBNPC stade IIIB/IV uniquement porteurs d'une mutation EGFR et stables après une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de sels de platine.[259]

### **La posologie**

Elle est d'un comprimé de 150 mg, à prendre en continu une fois par jour, indépendamment des repas.

## **b ) LE GEFITINIB**

### **Mécanisme d'action :**

Le gefitinib est un dérivé actif quinazoline synthétique, de bas poids moléculaire, per os.

Il cible **électivement** et **réversiblement**, la tyrosine kinase associée au récepteur du facteur de croissance épidermique. C'est un ATP-mimétique prenant la place de l'ATP dans la "poche" destinée à le recevoir.

### **Etudes :**

En première ligne de traitement :

Plusieurs études de phase III ont évalué l'utilisation du gefitinib comme traitement de première intention pour les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutation de

l'EGFR.

L'étude IPASS a été la première à randomiser les patients entre le gefitinib [n=609] et la chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel) [n=608] [260]. Parmi les patients présentant des mutations de l'EGFR (n =261), la SSP était significativement meilleure dans le groupe géfitinib que dans le groupe chimiothérapie, respectivement 9,5 contre 6,3 mois (HR = 0,48 ; p < 0,0001). En revanche, chez les patients avec EGFR non muté (EGFR de type sauvage), la meilleure SSP a été observée dans le bras chimiothérapie (n = 176 ; 5,5 vs 1,5 mois). [261]

L'étude First-Signal a comparé le gefitinib à une chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement chez des patients atteints de CPNPC avancé et porteurs de mutations de l'EGFR. L'étude a montré que le géfitinib n'était pas inférieur à la chimiothérapie en termes de SSP et qu'il était mieux toléré par les patients. ). [261]

L'étude WJTOG 3405 a comparé le gefitinib à une chimiothérapie à base de sels de platine en première intention chez des patients atteints d'un CBNPC avancé et porteurs de mutations de l'EGFR. L'étude a montré que le géfitinib était supérieur à la chimiothérapie en termes de SSP chez les patients présentant des mutations de l'EGFR. . [261]

L'étude NEJ002 au désign similaire semble conforter la supériorité de gefitinib par rapport à la chimiothérapie en termes de SSP chez les patients présentant des mutations de l'EGFR. ).[261]

Voici un tableau récapitulatif des résultats des trois études :

**Tableau 11: tableau recapitulatif des resultats de l'etude ipass, first signal, wjtog 3405 et nej002**

<b>Etude</b>	<b>Participants</b>	<b>Traitement</b>	<b>Résultats</b>
<b>IPASS</b>	1 217 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé, non-fumeurs, avec un adénocarcinome pulmonaire	Gefitinib versus chimiothérapie standard (carboplatine-paclitaxel)	Survie sans progression significativement plus élevée dans le groupe traité au gefitinib que dans le groupe traité à la chimiothérapie standard. Pas de différence significative en termes de survie globale
<b>First Signal</b>	221 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé	Gefitinib versus placebo	Amélioration des symptômes, mais pas d'amélioration significative de la survie globale par rapport au placebo
<b>WJTOG 3405</b>	228 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé avec une mutation EGFR	Gefitinib versus chimiothérapie standard (cisplatine-pémétréxed	Survie sans progression significativement plus élevée dans le groupe traité au gefitinib que dans le groupe traité à la chimiothérapie standard. Pas de différence significative en termes de survie globale
<b>NEJ002</b>	230 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avec une mutation EGFR	Gefitinib versus chimiothérapie standard (carboplatine-paclitaxel)	Survie sans progression et survie globale significativement plus élevées dans le groupe traité au gefitinib que dans le groupe traité à la chimiothérapie standard

De façon semblable à l'erlotinib, Gefitinib confirme sa supériorité par rapport à la chimiothérapie en première ligne L1, chez une population mutée à l'EGFR, à la fois en RO et PFS. (Sans améliorer la SG du fait du cross-over.

L'étude CTONG 0901[262] a comparé l'efficacité et la sécurité du gefitinib et de l'erlotinib en traitement de première ligne chez des patients atteints de CPNPC avancé présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Voici un tableau récapitulatif des résultats de cette étude :

**Tableau 12: tableau récapitulatif des résultats de l'étude ctong 0901 :**

<b>Variable</b>	<b>Gefitinib</b>	<b>Erlotinib</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Survie sans progression(SSP)</b>	9,7 mois	9,5 mois	0,94
<b>Réponse objective (RO)</b>	71,7%	70,3%	0,84
<b>Durée de réponse (DDR)</b>	10,8 mois	10,4 mois	0,51
<b>Survie globale (SG)</b>	22,8 mois	22,6 mois	0,95
<b>Effets indésirables grade <math>\geq</math> 3</b>	32,2%	37,1%	0,25

Les résultats obtenus ont montré que l'efficacité du gefitinib et de l'erlotinib était similaire en ce qui concerne la survie sans progression, la réponse objective, la durée de réponse et la survie globale. Les deux médicaments ont également présenté des profils d'effets indésirables similaires. Les données ont démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé avec des mutations activatrices de l'EGFR, en tant que traitement de première ligne. Par conséquent, les deux médicaments peuvent être considérés comme des options thérapeutiques équivalentes pour les patients atteints de cette pathologie. [262]

Des stratégies combinatoires ont vu le jour pour augmenter l'efficacité de l'erlotinib en première ligne thérapeutique. Plusieurs études ont examiné l'efficacité et la sécurité de l'association de gefitinib avec la chimiothérapie. L'étude INTACT 1 : a évalué l'association de gefitinib avec la cisplatine et le vinorelbine, mais n'a pas démontré une amélioration significative de la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie seule.

En revanche, l'étude INTACT 2, l'étude FASTACT et l'étude NEJ005 ont toutes examiné l'association de gefitinib avec la chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de CPNPC avancé avec des mutations de l'EGFR. Ces études ont toutes montré que l'ajout de gefitinib à la chimiothérapie avait considérablement amélioré la survie sans progression. En outre, l'étude NEJ005 a également montré une amélioration significative de la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule. Ces résultats suggèrent que l'association de gefitinib avec la chimiothérapie peut être une option thérapeutique efficace pour les patients atteints de CPNPC avancé porteur de mutations de l'EGFR [261].

Au-delà de la première ligne de traitement : [263]

L'étude ISEL de phase III a comparé le gefitinib au placebo chez des patients ayant un CBNPC préalablement traités par une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. [264]

Le gefitinib n'a pas prolongé la survie dans la population globale, mais l'effet sur la survie était significatif pour les non-fumeurs. La principale raison expliquant ces résultats était la posologie du gefitinib qui a été déterminée à 50 % de la concentration inhibitrice maximale. Le géfitinib est Indiqué également dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques EGFR mutés réfractaires à une chimio à base platine (si non utilisé en première ligne).

## **La posologie recommandée**

Elle est d'un comprimé de 250 mg, une fois par jour en continu.

### **4-1-2 ITK de deuxième génération**

#### **a)AFATINIB**

##### **Mécanisme d'actions :**

Il s'agit d'un inhibiteur irréversible, actif par voie orale, de la tyrosine kinase du récepteur de l'EGFR de deuxième génération.

##### **Etudes :**

Dans l'étude LUX-Lung 3 [263], l'afatinib s'est avéré être plus efficace que l'association cisplatine-pemetrexed, avec une médiane de survie sans progression de 13,8 mois contre 6,9 mois. Les résultats étaient encore meilleurs pour les tumeurs présentant les mutations fréquentes Del19/L858R et les mutations Del19.

L'étude LUX-Lung 6 a également montré des résultats positifs pour l'afatinib, avec une médiane de survie sans progression significativement plus longue dans le bras afatinib comparé au doublet cisplatine-gemcitabine. Diarrhées, rash cutanés ou acné et mucites sont les effets secondaires les plus rapportés sous afatinib. Les taux d'effets secondaires sous afatinib ou chimiothérapie sont superposables (6,3% vs 8% respectivement).

Bien que la survie globale ne soit pas significativement différente entre les deux traitements dans les études LUX-Lung 3 et 6, l'afatinib a montré un bénéfice plus important pour les tumeurs ayant les mutations des mutations Del19. Il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale pour les patients L858R.

En somme, l'afatinib semble être un traitement efficace pour l'adénocarcinome métastatique EGFR-muté, en particulier pour les tumeurs présentant des mutations fréquentes et les mutations Del19.

L'étude phase IIb LUX-Lung 7 a comparé l'afatinib *versus* gefitinib en première ligne de prise en charge d'adénocarcinomes mutés sur EGFR a pu démontrer une amélioration significative de la SSP et du temps jusqu'à échec du traitement en faveur de l'afatinib. Cette amélioration se faisait également sur le taux de réponse objective : 72,5% vs 56% (sous afatinib et gefitinib respectivement) et la durée de réponse. Il n'y avait pas de différence de SG quel que soit le sous-groupe de patients prédéfini analysé. L'afatinib n'est pas recommandé en 2ème ligne en se basant sur les résultats de l'étude phase 3 LUX-lung 8[263].

Une analyse post hoc des études cliniques LUX-Lung 2, 3 et 6 a évalué l'efficacité de l'afatinib chez les patients avec des mutations non communes de l'EGFR. 3 cohortes ont été individualisées :

La cohorte 1 avec mutations ponctuelles et duplications dans les exons 18-21 (mutations les plus fréquentes : Leu861Gln, Gly719Xaa et Gly719Xaa), la cohorte 2 (C2) (Mutations T790M de novo de l'exon 20) et la cohorte 3 (insertions dans l'exon 20). Dans la cohorte 1, la réponse objective était de 71,1%, la durée de réponse était de 11,1 mois, de survie sans progression 10,7 mois, et survie globale de 19,4 mois. Ces résultats suggèrent que l'afatinib peut être considéré comme un traitement potentiel pour les patients atteints de mutations rares de l'EGFR hors T790M et insertions de l'exon 20. Cependant, étant donné la rareté de ces mutations, des études plus approfondies sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de l'afatinib dans cette population de patients.[265]

## **Posologie**

La dose est de 40 mg, pris en continu par voie orale une fois par jour et en dehors des repas (au moins 3 heures). L'afatinib est disponible sous forme de comprimés de 20, 30, 40 et 50 mg.

L'adaptation de posologie de l'afatinib diminuait l'incidence et la sévérité des effets secondaires et n'influçait pas l'efficacité de cette molécule. La médiane de SSP était identique pour les patients ayant eu une adaptation de doses par comparaison avec ceux traités par afatinib à 40 g/j. [266]

## **b)Dacomitinib**

### **Mécanisme d'action**

Dacomitinib consiste à inhiber l'activité enzymatique des récepteurs d'EGFR et d'HER2, ce qui conduit à une inhibition de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse et de la survie cellulaire. Le dacomitinib se lie de manière sélective et irréversible aux sites actifs des récepteurs d'EGFR et d'HER2, ce qui entraîne une inhibition prolongée de leur activité.

### **Etudes :**

#### **ARCHER 1050 [267]**

L'étude clinique ARCHER 1050 est une étude de phase III randomisée en double aveugle qui a évalué l'efficacité et la tolérance du dacomitinib à la dose de 45 mg/jour par rapport au gefitinib chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec une mutation activatrice de l'EGFR.

Les résultats de l'étude clinique ont clairement démontré la supériorité du bras expérimental en termes de survie sans progression (14,7 vs 9,2 mois. HR= 0,59 ; 95% IC, 0.47 à 0.74 ;  $p < 0,001$ ). Les taux de réponse objective ne différaient pas entre les deux traitements (75 et 72%) mais la durée de réponse était significativement plus

longue sous dacomitinib. La survie globale était également améliorée (31,4 mois *versus* 26,8 mois, HR à 0,76 ;  $p = 0,044$ ). Parmi les limites de l'étude : l'exclusion des patients avec métastases cérébrales ; les traitements post-progression n'ont comporté qu'une proportion faible de recours au TKI de troisième génération ciblant la T790M. Ce gain a été obtenu au prix d'une toxicité accrue sous dacomitinib avec une majoration d'effets secondaires de grade 3-4 de type dermite acnéiforme, diarrhées et paronychies.

#### 4-1-3 ITK de troisième génération

##### a) Osimertinib

###### Mécanisme d'action

L'osimertinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération qui cible spécifiquement les récepteurs d'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) mutés, y compris les mutations de résistance T790M. Ce qui leur confère une meilleure tolérance avec une très nette diminution de la toxicité cutanée et digestive

En se liant de manière **sélective** et **irréversible** aux sites actifs des récepteurs d'EGFR mutés, l'osimertinib entraîne une inhibition prolongée de leur activité. Cela peut ralentir la croissance et la propagation des cellules cancéreuses qui dépendent de ces récepteurs pour leur survie et leur prolifération.

###### Études :

Une étude en phase 2 a évalué l'efficacité de l'osimertinib chez 253 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules ayant progressé sous EGFR TKI. Les patients ont reçu des doses allant de 20 à 240 mg. Les résultats ont montré que chez les 127 patients présentant une mutation T790M documentée, le taux de réponse était de 61% (IC à 95%, 52-70), tandis que chez les patients sans cette mutation, le taux de réponse était de seulement 21% (IC à 95%, 12-34). La survie sans progression médiane était de 9,6 mois (IC à 95%, 8,3-non atteint) chez les patients positifs pour la mutation

T790M de l'EGFR et de 2,8 mois (IC à 95%, 2,1 à 4,3) chez les patients négatifs. Les effets secondaires, tels que la diarrhée, les éruptions cutanées et les nausées, étaient fréquents, mais il n'y avait pas de toxicité dose-limitante signalée [268].

AURA2 est une étude de phase 2 qui évaluait en ouvert et en multicentrique l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib chez des patients souffrant de CBNPC) de stade avancé, porteurs de mutations sensibles aux TKI de EGFR au diagnostic et qui ont progressé après un TKI ou après TKI et chimiothérapie présentaient la mutation de résistance T790M déterminée sur une biopsie réalisée au moment de la progression. L'objectif principal était le taux de réponse objective (TRO). Avec une médiane de suivi de 13 mois et 199 patients inclus, ce TRO était de 70 %. La durée médiane de réponse était de 11,4 mois et la survie sans progression de 9,9 mois. En ce qui concerne la tolérance, allongement du QT (2%), neutropénie (1%) et thrombopénie (1%) étaient les effets secondaires de grade 3-4 les plus fréquents. Il y a eu réduction de dose chez 3% des patients et arrêt du traitement pour toxicité dans 5% des cas.

Cette étude a confirmée l'efficacité de l'osimertinib en cas de progression tumorale T790M médiée chez des patients porteurs de CBNPC EGFR mutés et donc la nécessité de rebiopsier ces patients lors de la progression à la recherche de cette mutation T790M (biopsie tissulaire et/ou liquide). [269]

AURA 3 a positionnée officiellement l'osimertinib dès la seconde ligne après TKI-EGFR en cas de mutation de résistance T790M+ et recule le moment de la chimiothérapie. Cette étude de phase 3 randomisait 1036 patients porteurs d'une mutation T790M apparue suite à une exposition préalable aux ITK anti-EGFR de 1<sup>ère</sup> génération entre l'osimertinib et une chimiothérapie. Les patients porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques et stables, sans traitement corticoïdes, étaient inclus. L'objectif principal d'amélioration de la SSP est largement atteint : 10,1 mois pour l'osimertinib vs 4,4 mois pour la chimiothérapie (HR 0.30, 95% CI, 0.23-0.41,  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse était en faveur de l'osimertinib, de même que la durée de réponse. La tolérance de l'osimertinib était très bonne avec 23% de grade 3 et plus pour

le TKI vs 47% pour la chimiothérapie. Le cross over de la chimiothérapie vers le TKI est important (60%), limitant l'impact sur la survie globale. [270]

FLAURA est un essai international multicentrique de phase III, en double aveugle, randomisant 556 patients présentant une délétion dans l'exon 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21 entre osimertinib et gefitinib ou erlotinib) en 1ère. Les métastases cérébrales (MC) étaient acceptées à l'inclusion si stable. L'objectif principal est atteint avec une SSP de 18,9 vs 10,2 mois en faveur de l'osimertinib (HR 0,46, 95% IC, 0,37-0,57,  $p < 0,001$ ), et un avantage présent pour tous les sous-groupes définis. Le taux de réponse objective est comparable dans les 2 groupes. [271] la survie globale était également en faveur du bras osimertinib (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799 (0,641-0,957) ;  $p=0,0462$ ) [272] On notera qu'environ 30% des patients dans chaque bras n'ont pas bénéficié d'un traitement de seconde ligne. Le profil de tolérance (tous grades confondus et grades 3/4) est en faveur de l'osimertinib. Les taux de réponse intracranienne étaient de 66% sous osimertinib (dont 23% en réponse complète) contre 43% sous ITK-1G (aucune réponse complète). L'osimertinib exerce également un effet « protecteur » au niveau cérébral. Chez les patients sans atteinte cérébrale initiale il n'avait été retrouvé que 3% de progression cérébrale sous osimertinib contre 7% chez les patients sous ITK-1G [273] Cet essai pivotale a positionnée l'osimertinib en 1ère ligne de traitement des EGFR mutés métastatiques.

L'étude FLAURA 2 compare l'osimertinib seul à son association avec un doublet sel de platine-pemetrexed.

En ce qui concerne les métastases cérébrales, plusieurs études ont démontré que l'osimertinib était également efficace pour le traitement des patients atteints de CPNPC métastatique avec des métastases cérébrales. Une étude publiée dans le New England Journal of Medicine a montré que les patients traités avec osimertinib présentaient une amélioration significative du contrôle de leur cancer, y compris une réduction de la taille des métastases cérébrales et une réduction du risque de progression de la maladie.[273]

Une autre étude, publiée dans le Journal of Clinical Oncology, a également montré que le traitement par osimertinib était efficace chez des patients atteints de CPNPC avec des métastases cérébrales, y compris ceux ayant une maladie résistante à d'autres traitements. Ces résultats sont prometteurs pour les patients atteints de CPNPC avec des métastases cérébrales, car l'osimertinib peut offrir une option de traitement efficace pour cette population. [273]

L'étude ADAURA est un essai randomisé de phase III en double aveugle, a inclus des patients ayant un CBNPC avec une mutation *EGFR* (déletion exon 19 ou mutation exon 21) de stade IB, II et IIIA opérés. Les patients prenaient de l'osimertinib 80 mg/jour ou un placebo. [275] Le traitement était prévu pour 3 ans. La résection chirurgicale était complète (avec ou sans chimiothérapie adjuvante) et aucune radiothérapie n'était permise. Les patients inclus dans l'étude étaient PS0-1 lors de la randomisation (après chirurgie et chimiothérapie). L'objectif principal était la survie sans maladie (*disease free survival*) chez les patients de stades II et IIIA. A 2 ans, 90% des patients du bras osimertinib et 44% du bras placebo étaient en vie et sans maladie. Ainsi, la médiane de survie sans maladie n'était pas atteinte dans le groupe osimertinib et de 19,6 mois dans le bras placebo (HR 0,17 [IC 99.06% 0,11-0,26]). Le bénéfice dans les stades IB (objectif secondaire) semble moins important numériquement mais reste significatif (HR=0.39 [IC95% 0.18-0.76]. Le bénéfice de l'osimertinib sur les progressions cérébrales est considérable avec un HR de survie sans rechute pour les stades II-III A de 0,24. La tolérance de la molécule permet de proposer un traitement de 3 ans sans impact significativement délétère sur la qualité de vie et son passage au niveau du système nerveux central se traduit ici par une protection majeure sur ce type de rechute. L'enjeu de l'étude est de savoir si le bénéfice impacte uniquement la survie sans rechute pendant la durée de l'exposition à la molécule ou si un bénéfice de survie globale allait en découler. L'efficacité attendue des anti-EGFR en situation métastatique pourrait être suffisant pour venir gommer le bénéfice obtenu en SSM en adjuvant.

Les ITK anti-EGFR remontent les lignes et ce sont maintenant des essais péri-opératoires pour les formes précoces. Un essai de phase 2b confirme la faisabilité de l'osimertinib en néoadjuvant pouvant conduire à une réponse pathologique intéressante et un *downstaging* qui peut faciliter la chirurgie. Par ailleurs, la réponse histologique comme marqueur de substitution pour la survie n'a pas encore été validée pour les thérapies ciblées. [276]

### **Posologie**

La posologie recommandée est de 80 mg, 1 fois par jour.

#### **4-1-4 les ITK ciblant les mutations de l'exon 20**

Ces anomalies représentent classiquement une résistance aux ITK standard. Cependant, des inhibiteurs spécifiques sont en cours de développement.

Les résultats d'une étude chinoise ne plaident pas pour l'utilisation de l'osimertinib à 80 mg ou 160 mg dans cette population.[277]

Des ITK spécifiques de l'exon 20 EGFR (poziotinib, mobocertinib ou amivantamab) ont démontrés des signaux d'efficacité après progression d'une chimiothérapie à base de platine et peuvent être envisagées en "accès précoce".

**Tableau 13: principales molécules en développement disponibles ciblant les insertions exons 20:**

Molécule	Essai	Effectif	Taux RO (%)	mSSP(mois)	mSG(mois)	Mediane de durée de réponse
<b>Mobocertinib</b>	NCT02716116	144	28	7,3(5,5-9,2)	24(14,6-28,8)	17,5(7,4-20,3)
<b>Poziotinib</b>	NCT03066206	115	15	4,2	-	7,4
<b>Amivantamab</b>	NCT02609776	81	40	8,3(6,5-10,9)	-	11,1(6,9-NA)

## **b. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'ALK :**

### **b.1 Les anti ALK de première génération**

- **Crizotinib**

Le crizotinib est la première génération de TKI anti-ALK et a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie depuis 2014 et était considéré comme le standard de soins jusqu'en 2017 [278]. Cependant, l'efficacité cérébrale du crizotinib est limitée par la faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique.

#### **Mécanisme d'action :**

Le crizotinib (PF-02341066) agit en bloquant les protéines kinases ALK, MET et ROS1, il se lie de manière sélective et réversible aux sites actifs de ces protéines et bloque ainsi leur signalisation intracellulaire.

#### **Etudes :**

L'essai randomisé de phase III PROFILE 1007 a comparé le crizotinib, un traitement oral à la dose de 250 mg x2/jour, à une chimiothérapie standard. L'étude a

inclus 347 patients atteints d'un CBNPC stade IIIb ou IV ALK-positif ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine randomisés entre deux bras : crizotinib versus chimiothérapie standard de deuxième ligne (pemetrexed ou docétaxel) [279]. Le crizotinib a montré une supériorité sur la chimiothérapie, avec une SSP médiane de 7,7 mois versus 3 mois ( $P < 0,0001$ ). De plus, le taux de réponse du crizotinib a été supérieur à celui du groupe chimiothérapie (65,3 % et 19,3 % ( $P < 0,0001$ )). L'analyse intermédiaire n'a pas montré de bénéfice en terme de survie globale avec le crizotinib, du fait du cross over.

Le profil de tolérance était acceptable avec une qualité de vie meilleure dans le bras crizotinib ( $P < 0,0001$ ). Cet essai a identifié le crizotinib comme étant une nouvelle option thérapeutique en 2ème ligne des CBNPC ALK-positifs (AMM en 2013 en 2ème L).

L'essai PROFILE 1014 a randomisé 343 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde IIIb ou IV ALK-positif en première ligne de traitement entre crizotinib et la chimiothérapie (pemetrexed- platine) [280]. L'objectif principal était atteint avec une SSP significativement plus longue dans le bras crizotinib que dans le bras chimiothérapie (médiane 10,9 mois contre 7,0 mois ; HR 0,45 ; IC à 95 % 0,35 - 0,60 ;  $P < 0,001$ ), les taux de réponse objective étaient également améliorés (74 % contre 45 % ( $P < 0,001$ )).

La probabilité de survie globale à 1 an était de 84 % pour le crizotinib vs 79% pour la chimiothérapie (HR pour le décès 0,82 ; IC à 95 %, 0,54 - 1,26 ;  $P = 0,36$ ). En effet, un cross-over vers le crizotinib était possible à la progression .Le crizotinib a eu l'AMM dans cette indication.

Les troubles visuels, la diarrhée, les nausées et les œdèmes étaient les effets secondaires les plus signalés. Le crizotinib réduit significativement le volume tumoral

et soulage significativement les symptômes par rapport à la chimiothérapie.

**Posologie :**

La dose initiale est de 500 mg par jour en deux administrations, qui peuvent être ajustées si nécessaire.

**b.2 Les anti ALK de deuxième génération**

- **Céritinib**

Le ceritinib, un TKI de deuxième génération, s'est également avéré efficace par rapport à la chimiothérapie, malgré ses effets secondaires, et a obtenu une autorisation pour le traitement de première et de deuxième ligne [281,282]

**Mécanisme d'action :**

Son mode d'action est similaire à celui du crizotinib, mais il traverse mieux la barrière hémato-encéphalique.

Cette molécule de deuxième génération administrée par voie orale reste active même en présence d'une résistance au crizotinib.

**Etudes :**

À l'ASCO 2014, les résultats d'ASCEND-1 ont présenté le ceritinib comme étant une nouvelle thérapie ayant une activité anti ALK plus puissante et durable. Sur les 114 patients qui ont reçu au moins une dose de 400mg du ceritinib, le taux de survie globale était de 58% (95% CI 48 - 67) et la médiane de survie sans progression était de 7.0 mois (95% CI, 5.6 to 9.5). [283]

- **ASCEND-4 est un essai de phase 3 qui a comparé en ouvert et en multicentrique, le ceritinib à une chimiothérapie (CT) de type platine-pemetrexed en première ligne de traitement d'ADK ALK-réarrangés, naïfs de chimiothérapie ou ITK. le design de l'étude prévoyait une maintenance après le traitement d'induction pour les patients répondeurs ou stables recevant de la chimiothérapie. les patients avec métastases cérébrales**

irradiées ou non pouvaient être inclus. L'objectif principal qui était la SSP a été atteint avec une différence significative en SSP en faveur du bras ceritinib (16,6 mois *versus* 8,1 mois dans le bras CT (HR= 0,55.  $p < 0,001$ )). Ces données ont permis d'envisager le ceritinib en première ligne avec néanmoins quelques bémols : Le bras comparateur est dans cet essai la chimiothérapie et non le crizotinib, l'absence de différence statistique en SSP entre les deux bras de traitement en cas de métastases cérébrales au diagnostic, le profil de toxicité notamment digestive qui n'est pas aussi simple.[284]

Dans l'essai ASCEND 5, les patients ALK+ prétraités par chimiothérapie et crizotinib ont été randomisés entre ceritinib et chimiothérapie (docetaxel ou pemetrexed) avec cross over possible à progression vers le ceritinib. Les résultats en termes de SSP sont clairement en faveur du ceritinib sur la chimiothérapie avec des médianes respectives de 5.4 et 1.6 mois (HR 0.49,  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse objective est également en faveur du bras ceritinib (39% versus 7%). La tolérance du ceritinib impact sur la qualité de vie et est responsable de réduction de doses et de perturbations biologiques (21% d'élévation des transaminases de grade 3/4).[285]

### **Posologie:**

La dose quotidienne est de 750 mg en une seule prise, ou de 5 capsules de 150 mg prises en dehors des repas.

### **• Aléctinib :**

### **Mécanisme d'action :**

Alectinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase hautement sélectif et réversible qui agit en ciblant spécifiquement les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) avec des mutations activatrices spécifiques, ainsi que le réarrangement anaplasique du lymphome kinase (ALK)

### **Etudes :**

Une phase II a montré que cette molécule est hautement sélective et efficace après progression sous crizotinib. Menée dans 27 centres nord-américains, cette étude a mis 87 patients, ayant un CBNPC ALK positifs et progressant après crizotinib, sous alectinib. Le taux de réponse objective était de 48% (95% CI 36–60) [286].

L'étude ALEX a comparé l'alectinib *versus* crizotinib en première ligne de prise en charge de CBNPC ALK réarrangés, stade 4. Les données finales de SSP (objectif principal) sont nettement en faveur d'alectinib : 34.8 mois *versus* 10.9 mois (bras crizotinib) (HR= 0.43. IC 95% 0.32-0.58). Les taux de survie à 5 ans étaient de 62,5% et 45,5% dans les bras alectinib et crizotinib respectivement, l'amplitude du bénéfice semblant augmenter au fil du temps. De plus, le bénéfice était plus marqué chez les patients avec métastases cérébrales (40% des patients). Par ailleurs le cross over n'était pas autorisé dans cette étude. [287]. L'essai J-ALEX, étude asiatique a confirmé la supériorité de l'alectinib en terme de PFS sans amélioration de la survie globale à cause du cross over ; [288].

Actuellement, le traitement de première ligne repose sur l'alectinib.

L'étude ALUR a démontré la supériorité de l'alectinib par rapport à la chimiothérapie (pemetrexed ou docetaxel) en terme de survie sans progression chez les patients ALK+, prétraités par chimiothérapie à base de platine et crizotinib (9,6 mois vs 1,4 mois. HR= 0,15.  $p < 0,001$ ). L'alectinib est actif sur les métastases présentes et retarde l'apparition de nouvelles lésions métastatiques. Le profil de tolérance d'alectinib était très favorable et ce malgré une durée de traitement et donc d'exposition plus longue. [289] Ces résultats pourraient être un argument dans la stratégie d'empilement des ALKi, face à la stratégie de ALKi 2<sup>ème</sup> génération d'emblée.

**Posologie :**

La dose recommandée est de 600 mg (quatre comprimés de 150 mg) deux fois par jour.

**• Brigatinib**

Le brigatinib (TKI de deuxième génération), autorisé pour le traitement de deuxième ligne après le crizotinib, il est actif sur la mutation de résistance ALK G1202R [290,291].

**Mécanisme d'action :**

Le brigatinib est un inhibiteur réversible et hautement sélectif, qui inhibe l'activité kinase de l'ALK à faibles concentrations et est également actif contre les formes mutées résistantes de l'ALK.

**Etudes :**

L'étude ALTA compare le brigatinib au crizotinib pour le traitement de cancers bronchiques transloqués ALK, non prétraités par anti ALK (chimiothérapie préalable autorisée) L'objectif primaire est la survie sans progression. Le brigatinib affiche une efficacité nettement supérieure au crizotinib en première ligne, avec des résultats comparables à ceux de l'alectinib dans la même situation, si (35 vs 11 mois pour un HR à 0,43). [292] Brigatinib est considéré comme un standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement *ALK*.

L'étude ALTA-1L a comparé le brigatinib (90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j) au crizotinib chez des naïfs de traitement par ITK anti-ALK mais pouvaient avoir reçu une chimiothérapie. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS). [286] .Les résultats sont en faveur de brigatinib mediane non-atteinte versus 9,8 mois ; Le HR de 0,49 P<0,001) .Le brigatinib a également un effet sur le contrôle des métastases cérébrales, avec un taux de réponse intracrânienne de 78 % contre 29 % pour le crizotinib. [293]

### **Posologie :**

La posologie recommandée pour la phase initiale est de 90 mg une fois par jour pendant 7 jours, suivie d'une augmentation à 180 mg une fois par jour.

- **Ensartinib**

### **Mécanisme d'action :**

Ensartinib est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif et réversible qui cible spécifiquement les récepteurs de l'ALK pour inhiber la prolifération et la survie des cellules cancéreuses dans les cancers du poumon.

### **Etudes :**

L'étude de phase 1/2 (NCT02794571) a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ensartinib chez les patients atteints de NSCLC avec des ALK remaniés, prétraités. L'étude a démontré un taux de réponse globale de 74,3 % chez les patients traités par l'ensartinib à la dose de 225 mg une fois par jour. [294]

L'étude de phase 3 eXalt3 (NCT02767804) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'ensartinib versus crizotinib chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CPNPC avec ALK réarrangé. L'ensartinib améliore significativement TRG par rapport au crizotinib (74 % contre 62 %). [294]

Une autre étude de phase 3 (NCT03737994) compare l'ensartinib au crizotinib chez les patients atteints de NSCLC ALK + chez les patients prétraités.

### **b.3 Les anti ALK de troisième génération**

- **Lorlatinib**

Il s'agit d'un inhibiteur d'ALK de troisième génération".

### **Mécanisme d'action :**

Le Lorlatinib est un ITK spécifique et réversible qui agit en bloquant l'activité de

plusieurs protéines de tyrosine kinase impliquées dans la croissance et la survie des cellules tumorales, y compris ALK et ROS1. Il est conçu pour cibler les cellules tumorales qui ont développé une résistance à d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase de première ou deuxième génération.

En outre, lorlatinib est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et de pénétrer dans le système nerveux central, ce qui lui permet de cibler les métastases cérébrales dans les cancers du poumon avec réarrangement ALK ou ROS1.

### **Etudes :**

Dans une étude de phase 2, 139 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK+ avec au moins 1 ligne de traitement par un ITK ALK de seconde génération, avec ou sans chimiothérapie ont été inclus dans les cohortes d'expansion-EXP3B, EXP4 et EXP5 en fonction des lignes thérapeutiques antérieures. Parmi ces patients, 28 avaient reçu un ITK ALK de seconde génération comme seul ITK ALK (EXP3B), 65 avaient reçu deux ITK ALK (EXP4) et 46 en avaient reçu trois (EXP5). Le taux de réponse dans les cohortes EXP3B-5 était de 40 %, la durée médiane de la réponse était de 7,1 mois et la SSP médiane était de 6,9 mois. Les taux de réponse extracranienne sont de l'ordre de 32 à 39%, ils peuvent varier de 45 à 66% à l'étage intra-cranienne. Le lorlatinib a montré une activité antitumorale cliniquement significative avec une tendance vers une meilleure réponse intracrânienne, et particulièrement chez les patients les moins lourdement traités. Il est validé comme principal traitement de recours en cas de progression sous TKI ALK TKI de seconde génération. [295]

L'étude CROWN a comparé Lorlatinib à Crizotinib en traitement de première ligne d'adénocarcinome bronchique transloqué ALK métastatique. Objectif principal était la SSP. Les résultats sont en faveur du lorlatinib (la médiane de la PFS l'étude, n'était pas atteinte dans le bras lorlatinib, alors qu'elle était de 9,3 mois avec le crizotinib. (HR=0,28). Lorlatinib réduit le risque d'apparition et de progression des métastases cérébrales. Le taux de réponse complète cérébrale est de 61%. Les toxicités sont plus

fréquemment rapportés avec le lorlatinib et sont dominées par sont l'hypercholestérolémie, les œdèmes, la prise de poids, des neuropathies périphériques, des troubles cognitifs et neuropsychologiques. Ces résultats positionnent favorablement le lorlatinib comme standard thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne avec l'avantage d'une efficacité excellente sur le cerveau, site crucial pour les ALK, et un effet « protecteur » cérébral. Ces résultats relancent le débat de l'utilisation d'emblée du TKI le plus efficace *versus* utiliser les molécules en séquences, en fonction de la survenue des mutations de résistance, ce d'autant que leur identification par séquençage est faisable en routine et permet une médecine personnalisée. [296]

### **Posologie :**

La dose recommandée est de 100 mg par voie orale une fois par jour.

### **c. Autres :**

#### **c.1 Réarrangement ROS1 :**

• **Le crizotinib** L'essai PRoFILE I a permis au crizotinib d'obtenir une AMM dans cette indication

• **L'entrectinib** a été évalué dans trois études de phase 1-2, avec un taux de réponse objective de 77 % et une durée médiane de réponse de 24,6 mois chez 53 patients naïfs d'ITK [297]. L'étude BFAST a inclut 55 patients atteints de tumeurs de stade IIIB/IV non traitées, ROS1 réarrangés, et ont reçu un traitement par entrectinib, avec un temps de suivi médian de 18,3 mois ; le taux de réponse objective était de 81,5 %, et le taux médian La SSP était de 12,9 mois, le taux de survie à 1 an était de 50 %. Il dispose d'une AMM européenne dans cette indication.

- **Le céritinib** est efficace contre les réarrangements de ROS1 chez les patients naïfs d'ITK [298].
- **Le lorlatinib** a été évalué dans une étude de phase 1/2 chez 69 patients

ROS1, dont 21 étaient naïfs à tout traitement par ITK [299]. Le taux de réponse objective était de 62 % chez les patients naïfs d'ITK et de 35 % chez les patients précédemment traités (taux de contrôle de la maladie de 91 % et 75 %, respectivement). Les temps de réponse médians étaient de 25,3 mois et 13,8 mois, respectivement [300].

- **Le brigatinib** a été testé comme traitement de deuxième intention (après le crizotinib) chez 19 patients. Le taux de réponse objective était de 26,3 % (IC à 95 % 9,2-48,6) et le taux de contrôle était de 57,9 % (IC à 95 % 33,5-79,7 %). Le taux de SSP à un an était de 26,9 % (9,2-48,6 %), indiquant une activité modérée pour cette indication. Des données similaires ont été trouvées dans une étude rétrospective [301].
- **Le repotrectinib** est un pan-ITK de nouvelle génération (ROS1/TRK/ALK) qui a donné des résultats intéressants dans des modèles précliniques incluant la mutation G2032R [302]. Dans l'étude TRIDENT-1, le taux de réponse objective était de 91 % chez 22 patients naïfs de traitement.

### **c.2 Mutation de KRAS G12C :**

• **Le sotorasib** a été évalué dans l'étude de phase 2 CodeBreak 100, qui a rapporté 172 patients prétraités réévaluables avec un suivi médian de 24,9 mois, un taux de réponse de 41 % et une durée médiane de réponse de 12,3 mois, la survie à 1 an était de 50 %, le taux de survie à 2 ans était de 32,5 %, la survie médiane sans progression était de 6,3 mois et la survie globale médiane était de 12,5 mois [303].

L'essai de phase III CodeBreak 200 a comparé le sotorasib au docétaxel en 2ème ligne et au-delà, impliquant 345 patients. Après un suivi médian de 17,7 mois, l'étude est positive sur son critère de jugement principal avec une amélioration significative de la SSP médiane dans le groupe sotorasib : 5,6 mois *vs* 4,5 mois (HR =

0,66 ; IC 95% [0,51-0,86],  $p=0,001$ ). Les critères de jugement secondaires à savoir le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie, la durée de réponse ou les critères de qualité de vie, étaient tous en faveur du sotorasib. La survie globale médiane n'était pas différente entre les deux bras. Les toxicités attribuables au sotorasib étaient principalement représentées par les diarrhées et la cytolysé hépatique.

**L'adagrasib** : autre inhibiteur irréversible sélectif de KRAS G12C, semble potentiellement actif dans les études de phase 1/2 [304].

### **c.3 Mutations BRAF :**

Chez les patients porteurs de mutations BRAF V600E, l'association **dabrafenib** (ciblant BRAF, 150 mg x 2/j) et **trametinib** (ciblant MEK, 2 mg x 1/j) s'est avérée efficace en première et deuxième ligne de traitement. (176 -178) Les données à 5 ans ont confirmé que le taux de réponse était de 68,4 % (cohorte B, prétraitement) et de 63,9 % (cohorte C, première ligne), et la médiane de survie sans progression était de 10,2 mois et 10,8 mois, respectivement ; la médiane de survie globale était de 18,2 mois et de 17,3 mois, respectivement. Les taux de survie à 4 et 5 ans étaient respectivement de 26 % et 19 % (cohorte B) et de 34 % et 22 % (cohorte C). Ce doublet est validé pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie. [305]

### **c.4 Mutation HER2**

Plusieurs molécules ont déjà démontré leur intérêt pour cette indication. Dans l'essai DESTINY-Lung01, le conjugué d'anticorps trastuzumab-deruxtecan a démontré un taux de contrôle de 84 % et une durée médiane de réponse de 9,3 mois [306]. L'essai de phase 2 DESTINY-Lung 02 a établi une dose de 5,4mg/Kg pour le cancer du poumon. A cette dose, il y a moins de toxicité, notamment pour les poumons. Le poziotinib a montré des résultats préliminaires intéressants (étude ZENITH 20) [308]. En revanche, l'association trastuzumab + pertuzumab + docétaxel [307] a été décevante [309].

### **c.5 Fusion de NTRK**

En 2018, une étude groupée de trois essais cliniques de phase 1 et 2 a été menée

pour évaluer l'efficacité de Larotrectinib chez 55 patients atteints de tumeurs solides avec une fusion de NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase). Les résultats ont montré que 75% des patients ont connu une réponse objective, avec un taux de contrôle de 88%. La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte après un suivi moyen de 9,9 mois. [310]

Dans le même contexte, l'efficacité de l'entrectinib a également été évaluée dans deux essais cliniques de phase 1, totalisant 54 patients, dont 10 atteints de cancers bronchiques. [297] Les résultats ont montré un taux de réponse objective de 57%, avec un taux de réponse de 70% pour les patients atteints de cancers bronchiques.

Ces résultats ont contribué à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour l'utilisation de Larotrectinib en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK. Cette autorisation est donnée aux patients ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour lesquels une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et qui n'ont pas été traités précédemment par un inhibiteur NTRK, lorsqu'aucune option thérapeutique satisfaisante n'existe.

### **c.6 Amplification MET :**

Dans une étude française appelée ACSé crizotinib, 28 patients atteints de CBNPC avec mutation dans l'exon 14 de MET ont été traités avec le crizotinib [311]. Le taux de réponse objective après deux cycles était de 10,7% et le meilleur taux de réponse était de 36%. La durée médiane de survie sans progression était de 2,4 mois. Les résultats ont conduit à l'approbation réglementaire temporaire d'utilisation (RTU) pour le crizotinib dans le traitement des patients atteints de mutations de MET exon 14 après échec d'une première ligne de traitement intraveineux. Cependant, cette approbation ne s'applique pas aux autres altérations de MET.

Plus récemment, des résultats encourageants ont été obtenus avec l'utilisation de deux nouveaux inhibiteurs de MET spécifiques.

Le **tepotinib** a été testé dans l'étude VISION, qui comprenait 99 patients atteints de CBNPC avec des mutations de MET exon 14. Le taux de réponse objective était de 48% dans la cohorte de biopsie liquide et de 50% dans la cohorte de biopsie tissulaire. Le taux de réponse global était de 56%, et la durée médiane de survie sans progression était de 14 mois, avec une durée médiane de survie globale de 20 mois (cohorte C) [312]. Tepotinib a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour le traitement des adultes atteints de CBNPC avec des mutations de MET exon 14 après un traitement antérieur par immunothérapie ou chimiothérapie à base de platine, ou les deux.

Un autre inhibiteur de MET, le **capmatinib**, a également montré des résultats prometteurs. Dans une étude portant sur 69 patients prétraités et 28 patients en première ligne, le taux de réponse objective était respectivement de 40,6% et 67,9%, avec un taux de contrôle de 78,3% et 96,4% [313]. Le profil de tolérance était acceptable, avec 35,6% des patients atteignant des grades 3 ou plus. Le capmatinib est également approuvé dans cette indication.

### **c.7 Fusion du gène RET :**

Le **pralsetinib** est un inhibiteur de RET hautement efficace, qui a été testé dans l'étude ARROW sur des patients atteints de CBNPC avec une fusion de RET naïf de chimiothérapie (N = 29) ou ayant progressé après une première ligne de traitement (N = 92) [314]. L'ensemble de la population a montré un taux de réponse objective de 61%. Permettant l'approbation de cette molécule dans cette indication [315]

Une autre option thérapeutique pour les patients atteints de CBNPC avec une fusion de RET est le **selpercatinib**, qui a montré un taux de réponse objective de 70% dans l'étude LIBRETTO chez les patients prétraités par une chimiothérapie à base de platine et de 90% chez les patients naïfs de traitement.

## 5-implications thérapeutiques :

### a. Traitement des cancers bronchiques avec addictions oncogéniques

#### a.1 Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

##### a .1.1 En première ligne

L'osimertinib est le standard de traitement en 1<sup>ère</sup> ligne des cancers bronchiques avancés avec mutation activatrice de l'*EGFR* indépendamment du taux de PDL1.

Différentes associations ont été testées dans le but d'optimiser le traitement de première ligne des patients EGFRm. L'association de la chimiothérapie et des TKI améliore les taux de réponses, ce qui peut être très utile en cas d'important volume tumoral et la survie sans progression .C'est la seule combinaison qui permet à ce jour d'améliorer la survie globale, tout en permettant dans un grand nombre de cas, exposer le patient à l'osimertinib en ligne ultérieure. Cependant, cette association majore significativement les toxicités et impacte négativement sur la qualité de vie des patients. Ainsi, taux d'exposition à l'osimertinib en post progression n'était que de 15% 30% par osimertinib. [316]

Dans les études associant un traitement anti-angiogénique à un TKI de 1<sup>ère</sup> génération, la PFS obtenue est voisine de ce que l'on peut espérer avec l'osimertinib en monothérapie. Egalement, le taux de mutation T790M à la progression n'est pas diminué par l'ajout de l'anticorps monoclonal, ce qui pourrait relancer le débat sur les séquences thérapeutiques. Par ailleurs, cette combinaison majore de façon importante les toxicités de grade 3 sans pour autant améliorer la survie globale.

Chez les patients dont la présence d'une mutation *EGFR* activatrice est documentée, au cours d'une chimiothérapie de première ligne, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 ou 6 cycles (sauf intolérance ou progression). L'ITK pourra être introduit soit en traitement de maintenance, ou en traitement de deuxième ligne. Chez les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie, on propose

d'arrêter prématurément l'immunothérapie pour éviter le risque de toxicité pulmonaire à l'introduction de l'osimertinib.

En cas de mutation EGFR «rare» de type G719X, L861Q, ou S768I, des données sur l'efficacité de l'afatinib et l'osimertinib confortent l'utilisation de ces molécules dans cette indication. [316]

### **a .1.2 Stratégie à progression tumorale**

En cas d'oligo progression accessible à un traitement locorégional, il faut discuter en RCP la réalisation de ce traitement et la poursuite de l'ITK.

En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK avec une réévaluation précoce.

En cas de progression après un ITK de première ou deuxième génération, un prélèvement (sang/tissu) doit être réalisé à la recherche, notamment, d'une mutation T790M. Sa détection permet de proposer un traitement de seconde ligne par osimertinib (si non utilisé en 1ère ligne) qui constitue le standard thérapeutique dans cette indication [317-319]. En cas d'identification d'un autre mécanisme moléculaire de résistance, il est recommandé de proposer un essai clinique, le cas échéant adapté au mécanisme de progression identifié.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de première ou deuxième génération, sans mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés. L'osimertinib n'a pas d'indication en deuxième ligne et lignes ultérieures en l'absence de documentation de mutation T790M. Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à 7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie. Il est également recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans des essais cliniques dédiés.

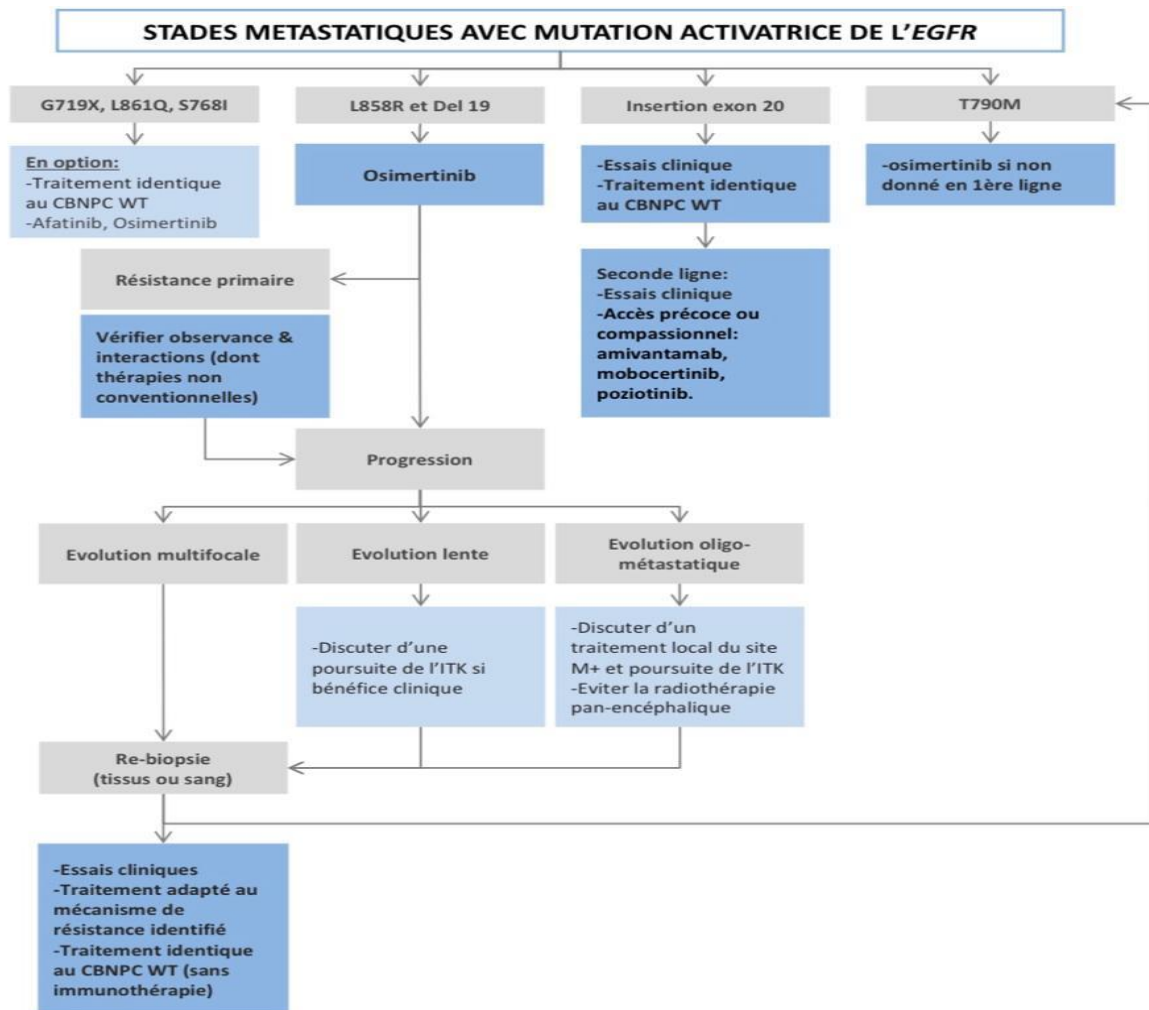


Figure 44: Arbre décisionnel pour les cancers de stade iv avec mutation activatrice de l'egfr

### a .1.3 en situation adjuvante

L'osimertinib est recommandé chez les patients de stades IB, II et IIIA opérés ayant reçu une chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, et restant PS 0-1.

## a.2. Tumeur avec réarrangement de ALK

### a.2.1 . Traitement de 1ère ligne

Le crizotinib et le ceritinib ont démontré leur supériorité par rapport à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC avec réarrangement de ALK .Bien que

ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib doivent leur être préférés et sont considérés comme le standard thérapeutique. En l'absence de comparaison directe ces molécules, le débat est ouvert sur le traitement de choix en première ligne.

Ce tableau résume les arguments en faveur des anti-ALK de différentes générations. [320][321]

**Tableau 14: Les arguments en faveur des anti-alk de différentes générations:**

En faveur ITK 3ème G	En faveur ITK 2ème G
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>hazard ratio le plus protecteur vis-à-vis du risque de progression en première ligne</b></li> <li>• <b>risque de progression cérébrale de 2,8% à 1 an</b></li> <li>• <b>, le taux d'interruption de traitement inférieur sous lorlatinib (7% contre 11%), l'alectinib et 13% sous brigatinib)</b></li> <li>• <b>La qualité de vie <u>statistiquement</u> améliorée sous lorlatinib.</b></li> <li>• <b>L'utilisation séquentielle d'inhibiteur d'ALK serait à risque d'acquisition de mutations de résistance ALK en cis (sur le même allèle), rendant toute thérapie ciblée anti-ALK actuellement disponible inactive.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données de survie très prolongée en cas d'utilisation séquentielle d'inhibiteur d'ALK (jusqu'à 89 mois de survie médiane dans la cohorte CLINALK).</li> <li>• la plupart de ces patients auront accès à des thérapies de deuxième ou troisième ligne.</li> <li>• Toxicités limitantes (notamment neurocognitive) de lorlatinib</li> <li>• La qualité de vie n'est pas améliorée de manière <u>cliniquement</u> significative</li> <li>• Le lorlatinib est le meilleur traitement de rattrapage en cas de résistance aux 1<sup>ères</sup> et 2<sup>èmes</sup> générations d'inhibiteur d'ALK.</li> </ul>

Il faudra attendre des études consacrées à la séquence thérapeutique pour répondre définitivement à cette question. Actuellement, le lorlatinib en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne semble l'attitude la plus fondée.

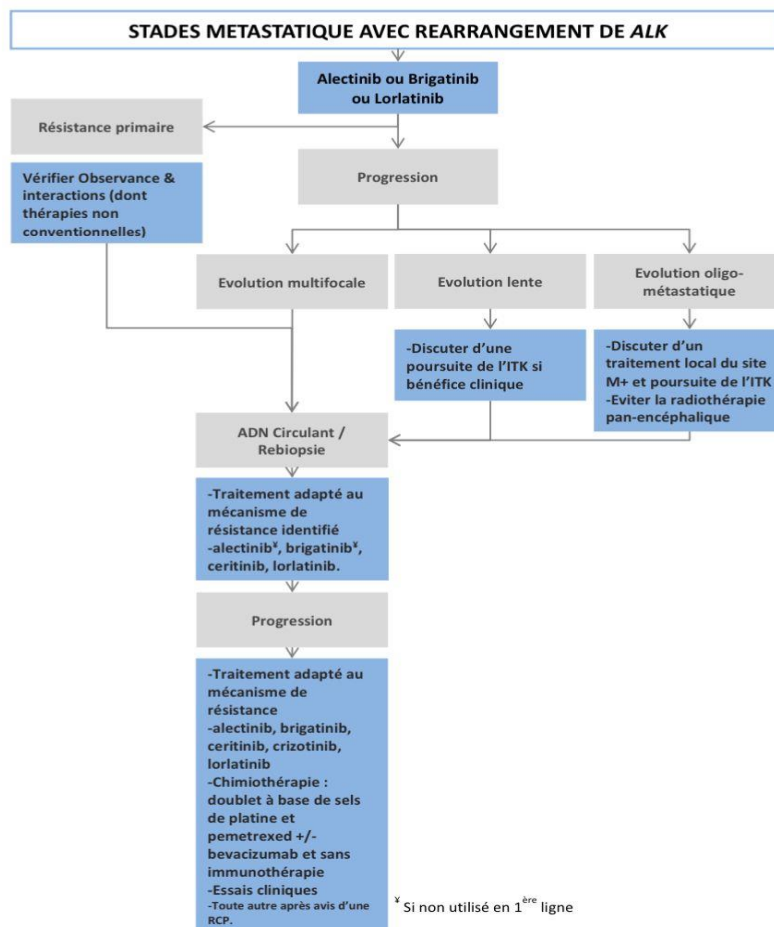
### **a.2.2 Progression sous ITK de première ligne**

En cas d'oligo progression un traitement local avec la poursuite de l'ITK doit être discuté en cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK, avec une réévaluation précoce.

En cas de première progression sous ITK, Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance sur l'ADN tumoral circulant et/ou re-biopsie pour pouvoir adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible. En effet, sur données précliniques, le profil de sensibilité des différents ITK est différent en fonction de la mutation de résistance considérée [322]. La fréquence et le type de mutation de résistance sont variables en fonction du type d'ITK anti-ALK préalablement utilisé. Ainsi les mutations de résistance ALK sont plus fréquentes avec le brigatinib (71%), le ceritinib (54%), l'alectinib (53%), et qu' restent peu fréquentes après crizotinib (20%). La mutation G1202R est présente dans 43% des cas après brigatinib, 29% après alectinib et 21% des cas après ceritinib [322].

En l'absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser l'alectinib [323], le brigatinib [324,325] le ceritinib [326] ou le lorlatinib. (Si non utilisés auparavant), Concernant le ceritinib, on notera toutefois que la prise à la dose de 450 mg au cours du petit déjeuner permet des taux sanguins identiques (au lieu de 750 mg à jeun), une efficacité comparable et une meilleure tolérance [327]. -Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par ITK non-utilisé jusqu'alors. Le recours au brigatinib [328] ou au lorlatinib doit être considéré [329]. La question d'une inclusion dans un essai thérapeutique doit être systématiquement posée. -En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, une chimiothérapie doit être privilégiée. Cette dernière doit être un doublet à base de pemetrexed, avec ou sans bevacizumab [330]. L'utilisation de l'immunothérapie en association à la chimiothérapie n'est pas recommandée. En effet, l'étude Keynote189 n'intégrait pas les patients avec réarrangement de ALK et les résultats de l'étude IMPower-150 n'ont pas conduit à un remboursement dans cette indication [331,332]. -L'administration de traitements ultérieurs, y compris une immunothérapie, doit être discutée. L'étude Immuno Target a toutefois montré que l'immunothérapie semblait peu intéressante, en monothérapie,

dans cette population avec un taux de réponse objective de 0%, un taux de contrôle de 32%, et une médiane de survie sans progression de 2.5 mois [333]. L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en 3ème ligne de traitement en monothérapie ne retrouve aucune réponse objective chez les patients avec réarrangement d'ALK. Par conséquent, l'Immunothérapie seule, hors essais cliniques, semble être à considérer avec précaution dans cette indication [334].



**Figure 45: Arbre décisionnel pour les cancers de stade iv avec réarrangement alk**

### **a.3 autres**

En cas de réarrangement *ROSI* le traitement de 1ère ligne repose sur le crizotinib.

En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, les thérapies spécifiques (mobocertinib, poziotinib, ou amivantamab) sont envisageables en seconde ligne.

Dans les autres addictions (mutation *BRAF*, mutations G12C de *KRAS*, mutation *HER2*, fusion *RET*), les thérapies ciblées sont indiquées en seconde ligne après chimiothérapie et/ou immunothérapie.

## **b. Résistances :**

### **b-1 Définitions**

La résistance primaire désigne la résistance initiale d'une cellule cancéreuse à un traitement médicamenteux dès le début du traitement (avant 3 mois de traitement), cette résistance peut être causée par des caractéristiques biologiques de la cellule cancéreuse.

En revanche, la résistance secondaire est une résistance qui survient après la réussite de l'exposition initiale au traitement médicamenteux. La cellule cancéreuse répond d'abord au traitement, mais développe ensuite une résistance qui le rend inefficace. Cette résistance peut être due à des mutations génétiques ou à d'autres mécanismes biologiques qui permettent à la cellule cancéreuse de s'adapter et de survivre malgré le traitement.

La principale différence réside donc dans le moment où elle se produit la résistance.

Il est crucial de comprendre la distinction entre la résistance primaire et la résistance secondaire pour adapter le traitement en conséquence et développer des stratégies de traitement efficaces pour les patients. Des tests de diagnostic et de surveillance peuvent être utilisés pour surveiller la réponse de la maladie ou de la cellule cancéreuse au traitement et ajuster le traitement en cas de développement de résistance.

## b-2 Profils cliniques :

Outre la progression systémique multi-site, des nouveaux profils de progression émergent sous pression des ITK. Parmi ces profils, l'oligoprogression constitue un sous-groupe particulier. Elle se caractérise par un nombre limité de sites en progression généralement éligibles à un traitement local, alors que les autres sites restent contrôlés et donc sensibles aux traitements systémiques. Le principal site d'oligoprogessions dans les cancers avancés avec addictions oncogéniques est Les ITK de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération laisse le temps à la maladie de progresser à ce niveau, ce d'autant que certaines molécules possèdent un passage insuffisant de la barrière hémato-méningée. [335]

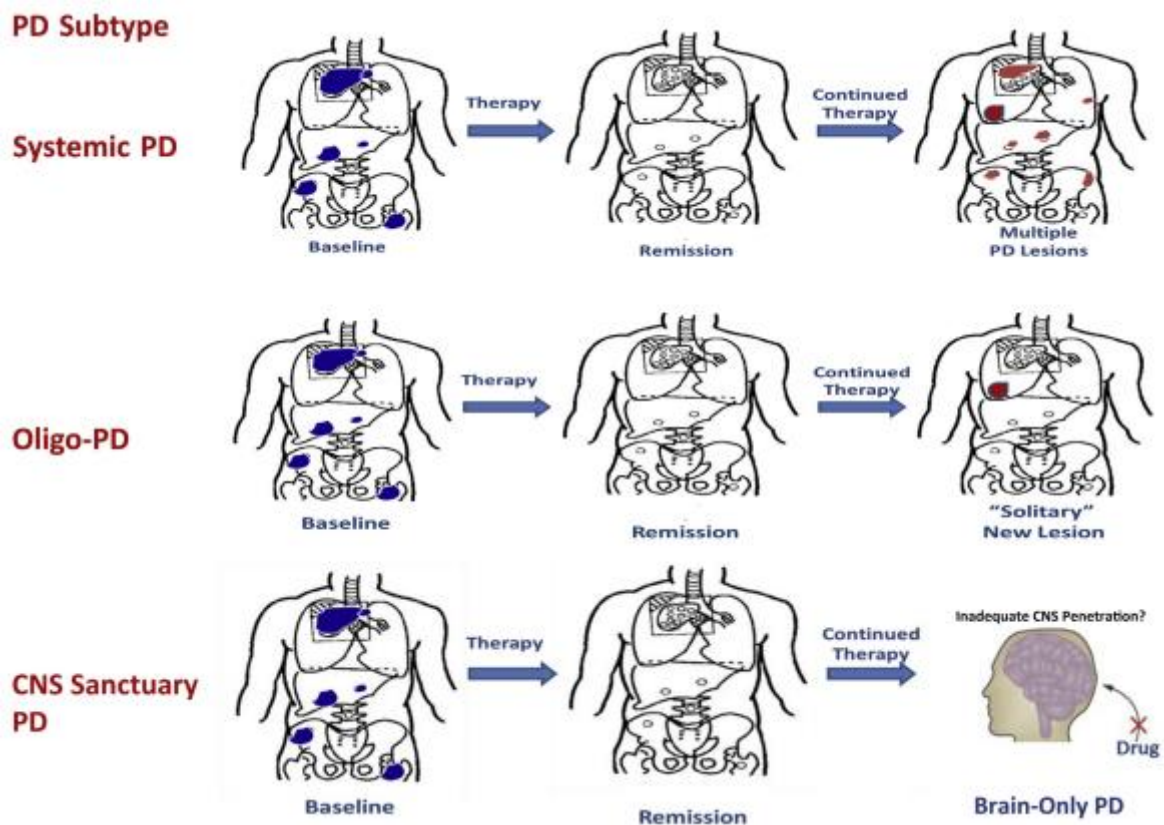


Figure 46: différents profils de progressions sous ITK ciblant les addictions oncogéniques [335]

### **b-3 mécanismes :**

#### *Résistance primaire*

Les principales causes de la résistance primaire sont les suivantes :

- Une modification moléculaire insensible aux thérapies ciblées. Une mutation peut être activante (provoque une activation constitutive du récepteur), mais ne pas être associée à une sensibilité aux thérapies ciblées actuellement disponibles [336].

- Présence de co-modifications moléculaires :

Ils peuvent concerner des oncogènes (présence d'une mutation EGFR et d'un réarrangement ALK ou mutations EGFR et KRAS, association avec une mutation PIK3CA, mutation EGFR et amplification MET...) ou des gènes suppresseurs de tumeur et entraîner une résistance aux thérapies ciblées [337-338]. Il est alors nécessaire d'identifier la modification responsable de la dépendance [339]

- Causes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques ; Les ITK étant métabolisés par les cytochromes, l'activation de certains cytochromes peut favoriser la dégradation des ITK et réduire leur concentration sérique. En outre, certains TKI ne traversent pas bien la barrière hémato-encéphalique, ce qui entraîne de faibles concentrations de ces médicaments dans le cerveau, avec pour conséquence une progression cérébrale exclusive [340,341].

#### *Résistance secondaire*

Les mécanismes conduisant à une résistance secondaire peuvent être classés en trois catégories : mutation de la cible, activation d'une autre voie de signalisation et transformation histologique [336,342].

### **b-3-1 Voie EGFR :**

#### **Résistance aux TKI de première et deuxième génération :**

- la mutation T790M : de 50 à 60 % des cas de résistance acquise aux EGFR-TKI de première ou de deuxième génération [343,344]. Il s'agit d'une deuxième mutation de l'EGFR, qui peut être en cis de la mutation initiale de l'EGFR (c'est-à-dire sur le même chromosome) ou en trans (sur l'autre allèle). Elle est située dans l'exon 20, au niveau du résidu gatekeeper à l'entrée de la poche de liaison à l'ATP, et a pour conséquence fonctionnelle de diminuer l'affinité du récepteur pour les ITK, ce qui permet au récepteur de signaler à nouveau la prolifération et la survie des cellules.

- L'activation des voies de signalisation : affecte 20 à 40 % des mécanismes de résistance aux EGFR-TKI. Intéresse essentiellement la voie de MET, mais d'autres voies de signalisation (HER2, IGF1R, AXL) peuvent être impliquées [344,345,346]. Le récepteur tyrosine kinase de l'EGFR ou les protéines en aval sont activés de différentes manières (amplification, surexpression du récepteur ou de son ligand), ce qui active la cascade de signalisation intra-cellulaire de façon à court-circuiter l'EGFR, qui rétablit la signalisation de la prolifération et de la survie cellulaires.

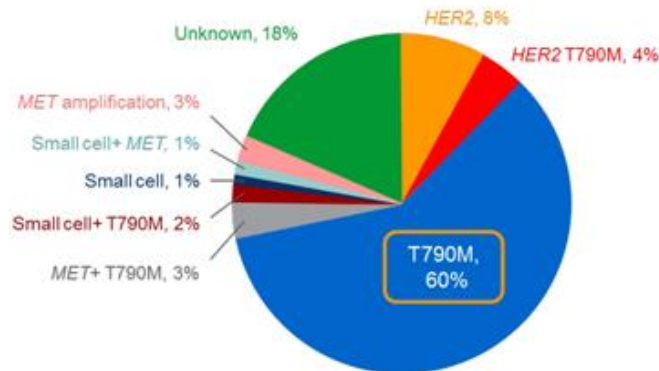
- transformation histologique : plus rare (< 10 % des cas) et consiste en une transformation histologique des adénocarcinomes mutés pour l'EGFR sous l'action des EGFR-TKI [346]. Des cas de transformation en carcinome pulmonaire à petites cellules ou de transformation épithélio-mésenchymateuse ont été rapportés.

#### **Résistance à l'osimertinib :**

Les données de suivi longitudinal de patients inclus dans l'étude FLAURA ont été rapportées. Le suivi était basé uniquement sur de l'ADN tumoral circulant et seuls les patients ayant de l'ADN analysable au départ ont été suivis.

Le mécanisme de résistance à l'osimertinib qui ressort le plus fréquemment est l'amplification de MET (15%). On note 9% d'apparitions de mutations EGFR (aucune T790M, mais le plus souvent la T797S).

On note également 7% de mutations PiK3CA et 2% d'amplifications d'HER2. Les voies d'échappement sont multiples et justifieraient des thérapies sur plusieurs cibles. [347]



**Figure 47: les différents mécanismes de résistance aux ITK anti EGFR [348]**

### **b-3-2 Voie ALK :**

Des mécanismes de résistance ont également été identifiés pour les ALK TKIs, il s'agit principalement de mutations au niveau de la kinase ALK. Contrairement à l'EGFR, où le spectre des mutations est très étroit, il existe de nombreuses mutations ALK (plus de dix), chacune ayant ses propres effets sur la sensibilité aux ALK TKI [349]. Certaines mutations entraînent une résistance à un ALK TKI tout en restant sensibles à un autre, car les spectres d'activité des ALK TKI ne sont pas totalement similaires. Les tableaux décrivent l'activité in vitro des ALK TKI en fonction du type de mutation ALK. Ces tableaux doivent être utilisés avec prudence car ils ne sont pas basés sur des données cliniques, mais ils sont néanmoins utiles pour hiérarchiser le choix des ALK TKI lorsqu'une mutation est détectée. Après l'utilisation de plusieurs ALK TKI, des mutations ALK dites "complexes" ou "composées" peuvent apparaître, correspondant à la présence de mutations multiples sur le même allèle. Ces mutations complexes confèrent généralement une résistance à la plupart des ALK-TKI [350,351].

## **Résistance au crizotinib**

Résistance quasi-inéluctable (progression dans l'année)

Ces mécanismes de résistance peuvent dépendre de la voie métabolique ALK : Apparition d'une mutation ou augmentation du nombre de copies du gène ALK, ce qui modifie la cible, ou indépendamment de la voie métabolique ALK : soit par l'activation d'une voie métabolique de dérivation, soit par la modification de la lignée cellulaire.

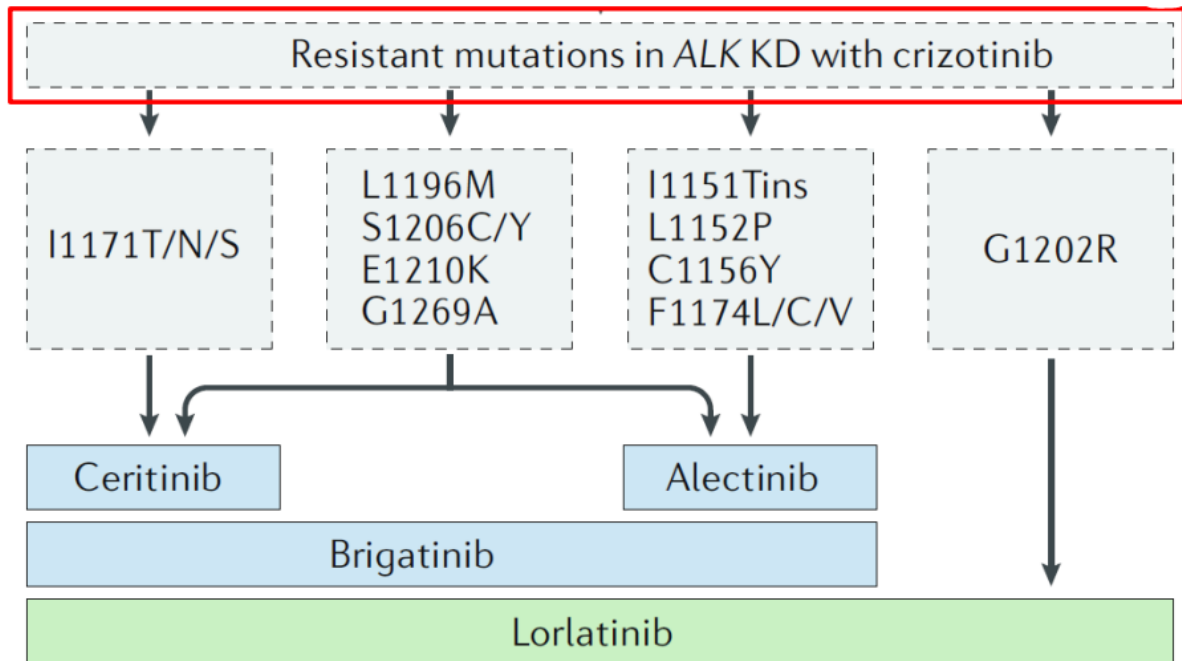
Mutations : 30% des mutations secondaires. Valeur prédictive de la résistance au crizotinib, mais pas de valeur pronostique intrinsèque. L1196M +++ (remplacement d'une leucine par une méthionine en position 1196) du domaine kinase ALK qui interfère avec la liaison du crizotinib au récepteur. L'équivalent de T790M chez les patients mutés EGFR. D'autres mutations de résistance ont été identifiées : G1202R, S1206Y, G1269A.

Amplifications :

Activation de voies de signalisation alternatives : de l'EGFR, de KRAS ou encore de c-KIT.

Autres : transition épithélio-mésenchymateuse, transformation en CPC, autophagie, indéterminée dans un tiers des cas.

Résistance aux anti-ALK de 2ème génération : Les mutations de résistance *ALK* sont plus fréquentes avec ITK de seconde génération. Par rapport au crizotinib La mutation G1202R étant la plus fréquente. [352]



**Figure 48: MUTATIONS RESISTANTES AVEC CRIZOTINIB DANS L'ALK [352]**

**b-3-3 autres :**

Les mécanismes de résistance dans d'autres types de CBNPC avec dépendance oncogénique sont moins bien connus. Des exemples sont la mutation G2032R dans les CBNPC avec réarrangement ROS1 [353] ou les mutations du domaine kinase MET dans les CBNPC avec mutations du site d'épissage de l'exon 14 de MET [354]. L'identification de la résistance est basée sur la biopsie réalisée au moment de la progression sous TKI ou sur l'ADN tumoral circulant. Il faut noter que l'étude de l'ADN tumoral circulant est moins sensible et ne permet pas d'explorer certains mécanismes de résistance, dont les altérations histologiques. En revanche, elle permet de prendre en compte l'hétérogénéité des mécanismes de résistance. En effet, il est bien établi que les mécanismes de résistance peuvent varier dans le temps et dans l'espace. L'origine de la résistance est subclonale, n'apparaissant pas dans toutes les cellules tumorales, mais dans certains clones qui étaient porteurs de mécanismes de résistance dès le départ ou

qui les ont développés sous la pression thérapeutique. Ces clones résistants peuvent apparaître dans certaines parties de la tumeur et pas dans d'autres, ce qui explique l'hétérogénéité spatiale des mécanismes de résistance. Ils peuvent également apparaître en cours de traitement et ne plus être détectables.

### **Exemple des mutations de résistance de Ros1**

G2032R est la mutation la plus couramment observée de la résistance au crizotinib chez les patients atteints de CBNPC positif ROS1, survenant dans 4 cas sur 10.

Les trois codons documentés comme sites de mutations ROS1 responsables de la résistance au crizotinib (G2032R, D2033N et S1986Y/F) peuvent également faire l'objet de substitutions de nucléotides dans la kinase ALK (G1202, D1203 et C1156). [355]

### **c. Toxicités**

Les thérapies ciblées provoquent globalement beaucoup moins d'effets secondaires que les médicaments cytotoxiques. Les effets secondaires courants des thérapies ciblées par rapport aux chimiothérapies se situent principalement au niveau du tube digestif, et les diarrhées en particulier peuvent être sévères. En ce qui concerne les nausées et les vomissements, le potentiel émétogène du crizotinib, de l'erlotinib et du gefitinib est faible (vomissements dans moins de 10 % des cas) [356]. Les TKIs ciblant EGFR et l'ALK peuvent provoquer des mucites et des modifications du goût. Bien que plus modérés dans l'ensemble que la chimiothérapie, lorsque ces effets secondaires surviennent, le traitement et les mesures hygiéno-diététiques sont les mêmes que pour les anticancéreux cytotoxiques. Cependant, des effets secondaires plus spécifiques sont apparus avec les thérapies ciblées.

## **Éruptions cutanées**

Les patients traités par des anti-EGFR peuvent présenter une éruption papulo-pustuleuse folliculaire de type acnéiforme, Cet effet secondaire est le plus fréquent et le plus précoce. Il affecte le visage et la partie supérieure du tronc. Cet effet est dose dépendant, peut altérer la qualité de vie et parfois mener à la réduction de la posologie ou à l'arrêt du traitement. La prévention repose sur une bonne hydratation de la peau (crèmes émollientes, pain surgras...) la photo-protection (précautions vestimentaires, crème solaire indice 50+). En cas de toxicité cutanée sévère, il peut être prescrit un dermo-corticoïde associé ou non à une antibiothérapie par cyclines en cure courte et conseils de photo-protection renforcés. En cas de prurit, les antihistaminiques sont recommandés [357].

## **Autres toxicités cutanées**

La sécheresse cutanée peut être traitée par des soins locaux émollients et des pommades à base d'urée en cas d'atteinte fissuraire.

Les paronychies sont d'apparition précoce et affectent essentiellement les orteils que les doigts des mains. Le traitement associe les soins locaux non traumatiques (nitrate d'argent, dermocorticoïdes, azote liquide) à une antibiothérapie locale ou générale. Des mesures préventives peuvent être conseillées.

Les anomalies des phanères (alopécie, hypertrichose, allongement des cils) apparaissent plus tardivement, et peuvent avoir un impact psycho-social.

## **Toxicité oculaire**

Des troubles ophtalmiques à type de flashes, photopsie, vision floue peuvent survenir avec les ITK ciblant l'ALK, en particulier avec le crizotinib, surtout en cas de faible luminosité [358]. Ils durent moins d'une minute et leur fréquence diminue avec le temps .l'examen ophtalmologique est souvent normal. Les patients doivent être informés à prendre des précautions pour la conduite automobile ou de machine. [357].

### **Toxicité pulmonaire**

Des pneumopathies interstitielles iatrogènes rares mais graves, potentiellement mortelles, ont été rapportées avec les ITK-EGFR et les ITK-ALK. Elles surviennent généralement dans les 15 jours suivant le début du traitement. Cette toxicité se manifeste par une dyspnée associée à une toux sèche et à une hyperthermie. Si le patient a des antécédents de lésions interstitielles, le risque de pneumopathie interstitielle iatrogène est plus élevé. Cela nécessite une surveillance accrue du patient au début du traitement et un suivi par un pneumologue.

### **Toxicité cardiovasculaire :**

Les thérapies ciblées peuvent être responsables d'une toxicité cardiaque en modifiant la fraction d'éjection du ventricule gauche et en provoquant une insuffisance cardiaque. Cette toxicité est toutefois rare et la présence d'une maladie cardiaque antérieure ou de facteurs de risque cardiovasculaires peut augmenter le risque de survenue, ce qui nécessite une surveillance particulière. En outre, les anti-ALK peuvent parfois provoquer un allongement de l'intervalle QT, ce qui entraîne un risque de torsades de pointes. Ce risque peut être accru en cas de vomissements et de diarrhée concomitants, d'administration simultanée de médicaments allongeant l'intervalle QT, de maladies cardiaques concomitantes ou chez les personnes âgées. La principale conséquence des torsades de pointes est le risque d'arrêt cardiaque et respiratoire.

### **Autres toxicités :**

Les autres effets indésirables sont variables et peuvent être d'ordre hépatique, métaboliques, neurocognitifs, des œdèmes (anti-ALK) voire même hématologiques.

#### **d. Interactions médicamenteuses :**

Le pharmacien doit encourager le patient à fournir à son oncologue une liste complète de ses médicaments (y compris les médicaments en vente libre), de ses compléments alimentaires, de ses produits de phytothérapie et d'aromathérapie afin d'évaluer les interactions potentielles avec le traitement du cancer. Pendant le traitement, le pharmacien doit également avertir le patient de ne pas pratiquer l'automédication.

Voici une liste des principales interactions médicamenteuses, du risque associé et des mesures à prendre. Les interactions médicamenteuses des médicaments anticancéreux sont principalement de nature pharmacocinétique et liées à leur métabolisme. Certains médicaments peuvent altérer l'effet thérapeutique des médicaments anticancéreux. L'utilisation concomitante de ces molécules doit donc être évitée dans la mesure du possible. Dans les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies ciblant l'EGFR et l'ALK, la métabolisation se fait très souvent via les enzymes du cytochrome P450 présentes dans les hépatocytes et l'intestin grêle, en particulier le CYP 2D6 et le CYP 3A4. Par conséquent, l'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec ces enzymes comporte un risque d'interaction médicamenteuse par induction ou inhibition enzymatique. Les médicaments qui induisent fortement le cytochrome P450 accélèrent le métabolisme d'autres médicaments substrats de ces enzymes et diminuent leurs concentrations plasmatiques, ce qui peut limiter leur efficacité. C'est le cas des substances suivantes : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, griséofulvine, éfavirenz, évirapine, millepertuis [359]. L'alcool et le tabac ingérés de manière chronique sont également de puissants inducteurs du CYP P450, et les médicaments qui inhibent fortement le cytochrome P450 ralentissent le métabolisme des substrats et favorisent leur accumulation dans le plasma, ce qui peut entraîner une toxicité accrue. Les substances qui inhibent le CYP P450 comprennent : Les antifongiques azolés (kétoconazole, voriconazole, itraconazole...), les macrolides (télithromycine, azithromycine, érythromycine, clarithromycine... sauf la

spiramycine), les inhibiteurs de protéase (ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir...), le pamplemousse et l'orange amère [359].

La glycoprotéine P-gp est un transporteur membranaire dont l'expression influence l'absorption et la distribution des médicaments, en particulier des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblant l'EGFR et l'ALK. Les inducteurs puissants de cette protéine peuvent réduire la concentration plasmatique des médicaments anticancéreux, tandis que les inhibiteurs peuvent augmenter leur concentration. Parmi les inducteurs puissants, on trouve : la rifampicine, la rifabutine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et le millepertuis. Les inhibiteurs puissants de la P-gp sont principalement les macrolides (clarithromycine, érythromycine et azithromycine), l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, la ciclosporine A, le tacrolimus, les inhibiteurs de protéase (rotonavir, nelfinavir, saquinavir) et les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole...) [360].

L'association de thérapies ciblées (notamment l'erlotinib, le géfitinib et le crizotinib) avec des médicaments qui modifient le pH gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H2, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium) doit être évitée, car elle peut réduire les concentrations plasmatiques des ITK et donc leur efficacité. Si des antiacides doivent être administrés, ils doivent l'être à distance des ITK, c'est-à-dire au moins quatre heures avant ou deux heures après la prise des ITK [361]. Pour le céritinib, l'intervalle minimum est porté à 10 heures avant et deux heures après les bloqueurs H2 [362].

Les TKI ciblant l'EGFR peuvent affecter la pharmacocinétique de la warfarine et entraîner des saignements ; par conséquent, les contrôles de l'INR des patients doivent être augmentés pendant le traitement par TKI [363,361]. Ces TKI peuvent également potentialiser les effets secondaires d'autres médicaments. Par exemple, il existe un risque accru de saignement gastro-intestinal en cas d'association avec des AINS. De plus, avec l'erlotinib, l'utilisation de statines pendant le traitement peut augmenter le

risque de myopathie et de rhabdomyolyse [361].

Les TKI ciblant l'ALK doivent être utilisés avec prudence et sous surveillance clinique chez les personnes souffrant d'arythmie, ou chez les patients traités par des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT et de provoquer des torsades de pointes [364,362]].

Le crizotinib provoque également une bradycardie et doit donc être associé avec prudence à des médicaments bradycardisants tels que les bêtabloquants, le vérapamil, le diltiazem, la clonidine, la digoxine, la méfloquine ou les inhibiteurs des anticholinestérases, et une surveillance accrue de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être effectuée.[364]

## **6) Perspectives:[365]**

Bien que la thérapie ciblée ait considérablement amélioré les résultats pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant des addictions actionnables, de nouvelles approches sont nécessaires à l'avenir pour faire face à l'inévitable résistance au traitement :

### Les stratégies combinatoires :

L'hétérogénéité du CBNPC suggère que les régimes combinés de thérapies ciblées sont des stratégies prometteuses pour surmonter la résistance aux médicaments. Cette approche peut cibler plusieurs voies pouvant être impliquées dans la maladie. Bien que l'immunothérapie se soit avérée moins efficace chez les patients présentant des mutations conductrices, les résultats d'une étude d'IMpower150 en association avec des régimes de chimiothérapie au bevacizumab et à l'atezolizumab ont montré que la thérapie était efficace indépendamment de la présence ou de l'absence d'altérations de l'EGFR ou de l'ALK après la première ligne Thérapie TKI efficace. [366]

### Un ciblage de nouvelle génération :

Plusieurs succès précliniques et cliniques ont été obtenus pour contrer les différentes résistances que développent les adénocarcinomes lorsque l'efficacité des ITK de troisième génération est épuisée :

- résistance à la mutation de l'EGFR, en particulier les types C797S et L718Q : des ITK sont en cours de développement pour contourner ce type de résistance. Un exemple est l'AE1045, qui bloque la lignée triplement mutée (L858R/T790M/C797S). Le brigatinib serait également efficace contre les triples mutations Del19/T790M/C797S. Enfin, en cas de résistance à la C797S, lorsque la mutation T790M a disparu, les TKI de première et de deuxième génération sont efficaces. Ainsi, les patients qui échappent à l'osimertinib et dont l'ADN libre circulant présente un génotype T790M/C797S+ pourraient par exemple bénéficier de l'afatinib.

- Pour contourner la résistance : une amplification MET ou HER2 remplace l'EGFR et active des voies de signalisation à sa place. Dans ce domaine, le développement d'inhibiteurs de MET, un récepteur dont l'amplification est fréquente, est très attendu. L'amivantamab, un anticorps anti-EGFR bispécifique dirigé contre MET, a donné des résultats encourageants en combinaison avec le lazertinib (un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR de troisième génération) chez des patients présentant une mutation fréquente (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R) et progressant après un traitement par osimertinib.[367]

Une étude de cohorte d'extension de phase 1 a confirmé la tolérabilité d'un inhibiteur de MET en association avec l'osimertinib chez des patients atteints d'un adénocarcinome muté dans l'EGFR (ex19\_del ou L858R) et d'une amplification prouvée de MET.[368]

Le patritumab deruxtecan est un conjugué anticorps-médicament humanisé associé au deruxtecan, un inhibiteur de la topo-isomérase I. Il s'agit d'une molécule qui agit sur les cellules cancéreuses. Il cible le récepteur transmembranaire HER3. Il a démontré une efficacité significative avec un index thérapeutique favorable dans les CBNPC EGFRm résistants aux inhibiteurs de l'EGFR.[369]

Outcomes	Amivantamab + Lazertinib N = 45			Necitumumab + Osimertinib N = 18	Savolitinib + Osimertinib N = 69	Patritumab Deruxtecan N = 44	Datopotomab Deruxtecan * N = 34	Teliso-V + Osimertinib N = 25
<b>Target</b>	EGFR + MET Post Osi			EGFR Post 1 <sup>st</sup> line Osi	EGFR + MET Post 3 <sup>rd</sup> Gen TKI	HER3 Post Osi	TROP2 Post EGFR, ALK, ROS1	EGFR + MET Post Osi
<b>Biomarker</b>	EGFR/MET resistance	Unknown resistance	Other resistance	No	MET amplification	No	No	MET expression
<b>ORR (%)</b>	47%	29%	0%	16%	30%	39%	35%	58%
<b>mDOR, median (months)</b>	10.4	8.3		Not reported	7.9	7.0	9.5	Not reported
<b>mPFS, median (months)</b>	6.7	4.1		2.3	5.4	8.2	Not reported	Not reported
<b>Grade ≥ 3 TRAE</b>	16%			38%	57%	54%	38%	32%

Cross-trial comparisons have significant limitations. This information is presented to general discussion, not to make comparisons between study results.

\* Includes post Osimertinib, and other targets (ALK, ROS1) and therapies

BC Cho et al. Presented at ASCO 2021L. Sequist et al. Lancet Oncology 2020  
P. Janne et al Presented at ASCO 2021EB Garon et al. Presented at ESMO 2021

- Dans le cas d'une résistance de type activation de la voie suivante : les mutations de KRAS, NRAS et les altérations des gènes régulateurs ERK1/2 sont ici responsables de l'activation de la voie MAPK, qui est bien sûr indépendante de l'EGFR. Les inhibiteurs de MEK peuvent interférer avec ce mécanisme de résistance.

-La conversion histopathologique (switch) des adénocarcinomes est un mode classique de résistance. La conversion en carcinome à petites cellules est difficile à détecter lorsqu'elle se produit après un TKI de première ou de deuxième génération. Le génotypage des cancers à petites cellules résultant de la conversion d'adénocarcinomes mutés par l'EGFR ne révèle aucun réarrangement de RB1, alors que cette anomalie apparaît presque systématiquement dans les CPC de novo. L'activation de CCND1, qui code pour la cycline 1 qui fait taire RB1, pourrait remplacer le réarrangement de RB1 et pourrait être une piste à explorer.

Dans les cancers avec ALK remaniés, des nouvelles thérapies ciblées en cours de

développement sont actives sur les mutations de résistance au ITK de 3<sup>ème</sup> génération avec deux composés analogues au lorlatinib qui sortent du lot : LA9 et LA7, ciblant préférentiellement la mutation de résistance G1202R et I1171N/S respectivement, avec une validation fonctionnelle *in vitro* sur des lignées cellulaires transformées et exprimant les mutations de résistance ALK. [370]

#### Le monitoring moléculaire :

La Conférence Internationale de Consensus 2021 a mis en évidence le rôle de la biopsie liquide dans le suivi longitudinal des patients recevant des thérapies ciblées : c'est le moyen privilégié pour diagnostiquer les mécanismes de résistance et ouvrir des perspectives thérapeutiques. La validité de la biopsie liquide comme méthode de détection de la maladie résiduelle est moins certaine qu'en hématologie, mais elle ouvre une perspective intéressante pour le suivi des patients dans le suivi post-thérapeutique. [371]



## *VI. Conclusion*

Le cancer broncho-pulmonaire est le cancer le plus meurtrier au monde.

Lorsqu'il est détecté tardivement, son pronostic est très mauvais avec un taux de survie à 5 ans de 17 %.

Avec La personnalisation des traitements en fonction de la biologie des CPNPC, le pronostic s'est considérablement amélioré. Quelques années seulement après la mise sur le marché des premières thérapies ciblées, les molécules de deuxième, voire de troisième génération (dont certaines sont également efficaces chez les patients résistants) laissent présager une diminution de l'utilisation de la chimiothérapie.

Cependant, une réponse optimale à ces nouvelles thérapies nécessite une sélection appropriée des patients répondeurs. Pour améliorer cette sélection, il faut identifier les altérations génétiques, standardiser les méthodes de mesure et explorer de nouveaux biomarqueurs spécifiques. L'évolution technologique du séquençage a conduit à de nouvelles opportunités

Un autre moyen d'améliorer la survie globale serait de s'attaquer à la résistance. La plupart des patients qui répondent initialement aux thérapies ciblées développent une résistance secondaire au traitement après un laps de temps variable.

Le coût de ces thérapies innovantes augmente et leur financement par l'assurance maladie est une préoccupation actuelle, Le défi consiste à trouver un juste équilibre entre les bénéfices de ces thérapies et les coûts pour la société.



*VII. Annexes*

**ANNEXE 1 :**  
**classification anatomo-pathologie des cancers broncho-pulmonaires [372]**

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
<b>TUMEURS EPITHELIALES</b>	
<b>Adénocarcinome</b>	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire †	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime †	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hypertrophie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> †	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
<b>Carcinome malpighien (ou épidermoïde)</b>	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde †	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
<b>Tumeurs neuroendocrines</b>	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hypertrophie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
<b>Carcinome à grandes cellules</b>	8012/3
<b>Carcinomes adénosquameux</b>	8560/3
<b>Carcinomes sarcomatoïdes</b>	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
<b>Autres carcinomes et carcinomes inclassés</b>	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3

<b>Tumeurs de type glandes salivaires</b>	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0
<b>Papillomes</b>	
Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0
<b>Adénomes</b>	
Pneumocytome séroissant†	88320
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0
<b>Tumeurs mésoenchymateuses</b>	
Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioliomyomatose	9174/1
PECome bénin†	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin†	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1†	8842/3
Tumeurs myoépithéliales†	
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3
<b>Tumeurs lymphohistiocytiques</b>	
Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules†	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erdheim-Chester	9750/1

## Tumeurs d'origine ectopique

### Tumeurs germinales

Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intrapulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530

## **ANNEXE 2 :**

### **CLASSIFICATION TNM 8ème EDITION :**

**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.**

**T0 Absence de tumeur identifiable.**

**Tis Carcinome in situ.**

**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  $\leq$  1cm**

**T1b  $>$  1 cm et  $\leq$  2 cm**

**T1c  $>$  2 cm et  $\leq$  3 cm**

**T2 Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm**

**OU avec un 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,**

**T**

**-existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive**

**T2a  $>$  3 cm mais  $\leq$  4 cm**

**T2b  $>$  4 cm mais  $\leq$  5 cm**

**T3 Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm,**

**OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement :**

**-la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),**

**-le nerf phrénique,**

**-la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.**

**T4 Tumeur de plus de 7 cm**

**OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement :**

**-le médiastin,**

**-le cœur ou les gros vaisseaux,**

**-la trachée, ou la carène**

**-le diaphragme,**

**-le nerf récurrent,**

**-l'œsophage,**

**-un(des) corps vertébral(ux).**

**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-carénaires**

**N3 Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus- claviculaires homo- ou controlatérales.**

**M0 Pas de métastase à distance.**

**Métastases**

**M1 Existence de métastases :**

**M1a Nodule(s) tumoral (ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne**

**M1b Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe**

**M1c Plusieurs métastases extra thoraciques dans un seul ou plusieurs organes**

**Cette classification permet d'obtenir un regroupement en stades, qui permettra par la suite, d'effectuer une évaluation du pronostic.**



*VIII. Resume*

# RESUME

**Titre : Traitement du cancer bronchique a l'ere de la medecine personnalisée**

**Mots clés :** cancer bronchique, medecine de precision, Addiction oncogenique/ EGFR / ALK.

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est un cancer fréquent, qui présente la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Les CBNPC sont souvent diagnostiqués à un stade avancé.

La prise en charge des CBNPC a été véritablement reconsidérée grâce à la découverte des thérapies ciblant les addictions moléculaires présentes dans les cancers du poumon, et ce dans le cadre de la médecine personnalisée.

En ce sens, plusieurs anomalies ont été identifiées dans le cancer du poumon, notamment des mutations du gène EGFR , du gène BRAF et des anomalies des gènes ALK et ROS1 .

Les thérapies ciblées sont indiquées que dans les cancers ayant formé des métastases et sont différentes selon l'anomalie constatée. Ces médicaments sont prescrits dès Le début pour optimiser leur efficacité.

La résistance est quasi-inéluctable, et La compréhension croissante de la biologie des cancers pulmonaires a permis de concevoir de nouveaux inhibiteurs capables de surmonter une partie de ces mécanismes de résistance.

Ces thérapies ciblées sont administrées par voie orale pour une durée généralement prolongée. Ceci suppose que la prise en charge des toxicités soit correctement réalisée afin de maintenir la qualité de vie des patients et d'éviter les interruptions de traitement.

## Abstract

**Title : treatment of bronchial cancer in the era of personalized medicine**

**Key words:** Bronchial cancer, precision medicine, oncogenic addiction, EGFR, ALK.

Bronchopulmonary cancer (BPC) is a common cancer and the leading cause of cancer death worldwide. NSCLC is often diagnosed at an advanced stage.

With the discovery of therapies targeting the molecular addictions present in lung cancer, the management of NSCLC has been truly reconsidered in the context of personalized medicine.

In this sense, several abnormalities have been identified in lung cancer, including mutations in the EGFR gene ,the BRAF gene and abnormalities in the ALK and ROS1 genes .

Targeted therapies are only indicated in cancers that have metastasized and are different depending on the abnormality found. These drugs are prescribed early on to optimize their efficacy. resistance is almost inevitable. and The growing understanding of the biology of lung cancers has led to the development of new inhibitors that can overcome some of these resistance mechanisms.

These targeted therapies are administered orally for a generally prolonged period. This assumes that toxicity management is properly performed to maintain patient quality of life and avoid treatment interruptions.

## ملخص

### العنوان: علاج سرطان الرئة في إطار الطب الشخصي

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة ، الطب الدقيق ، إدمان الأورام ، EGFR ، ALK

سرطان القصبات الرئوية (BPC) هو سرطان شائع، وهو السبب الرئيسي للوفاة من السرطان في جميع أنحاء العالم. غالبًا ما يتم تشخيص NSCLC في مرحلة متقدمة.

تمت إعادة النظر في إدارة NSCLC حَقًا بفضل اكتشاف العلاجات التي تستهدف الإدمان الجزيئي الموجود في سرطانات الرئة، في إطار الطب الدقيق.

بهذا المعنى، تم التعرف على العديد من التشوهات في سرطان الرئة، بما في ذلك الطفرات في جين EGFR ، وجين BRAF والتشوهات في جينات ALK و ROS1.

يُشار إلى العلاجات المستهدفة فقط في السرطانات التي تكونت النقائل وتختلف اعتمادًا على الشذوذ الملحوظ. توصف هذه الأدوية منذ البداية لتحسين فعاليتها، وتكون المقاومة حتمية تقريبًا. وقد أتاح الفهم المتزايد لبيولوجيا سرطانات الرئة تصميم مثبطات جديدة قادرة على التغلب على بعض آليات المقاومة هذه.

تدار هذه العلاجات المستهدفة عن طريق الفم لفترة طويلة بشكل عام. هذا يفترض أن إدارة السموم تتم بشكل صحيح من أجل الحفاظ على نوعية حياة المرضى وتجنب انقطاع العلاج.

# *References*

- [1] Amiel J.L., Rouesse J., Machover D. Abrégé de cancérologie. Masson.1976 : pages 139-142.
- [2] Ouedraogo V G. Les cancers broncho-pulmonaires au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques, Thèse de Médecine. Université de Ouagadougou. 2003.
- [3]. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journals for clinicians*, 71(3), 209-249.)
- [4]. (Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023-1075)
- [5] El-Bouhali A. Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015, Thèse de Médecine. Université CADI AYYAD. 2016.
- [6]. (Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction – a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:448-57).
- [7] (human respiratory system | Description, Parts, Function, & Facts | Britannica)
- [8] (Ettinger, David S., et al. "NCCN Guidelines® Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 21.4 (2023): 340-350.),
- [9] ( Hendriks, L. E., et al. "Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆." *Annals of Oncology* 34.4 (2023): 339-357.),
- [10] [http://www.amfrom.ma/assets/imgs/dllcontent/Recommendations\\_AMFROM.pdf](http://www.amfrom.ma/assets/imgs/dllcontent/Recommendations_AMFROM.pdf)

- [11] COURAUD, Sébastien, TOFFART, A. C., RANCHON, Florence, et al. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2021.
- [12]. Abadjian. Histopathologie des organes. 2006]
- [13] [108. Bouchet A, cuilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. Le cou et le thorax. 2e édition. Paris:Masson,1991.]
- [14] (human respiratory system | Description, Parts, Function, & Facts | Britannica)
- [15]. Abadjian. Histopathologie des organes. 2006]
- [16] Cotran, K., Collins, Anatomie pathologique, bases morphologiques et physiopathologiques des maladies. 2000: Piccin.]
- [17] human respiratory system Description, Parts, Function, & Facts | Britannica
- [18] (Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249.)(figure ....)
- [19] (Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249. Déjà cite)( (figure ....)
- [20] O. Neffati et al. Le cancer bronchique chez la femme, Revue des Maladies Respiratoires, 19e Congrès SPLF,2015; 32: A125.
- [21]. (Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. Tob Control. 2012;21:96-101)
- [22] Registre des cancers de la région du Grand Casablanca ,Rapport d'incidence 2013-2017]
- [23] Registre des cancers de Rabat Edition 2012. biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre Cancer-Rabat

- [24] Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. Bull WorldHealth Organ. 1999; 77(1):84-93.
- [25] Sara Gandini, Edoardo Botteri, Simona Iodice, Mathieu Boniol, Albert B. Lowenfels, Patrick Maisonneuve and Peter Boyle. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. Int. J. Cancer.2008; 122: 155–164 (2008)
- [26] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. 2011; 32(4):605-44.
- [27] Surgeon General. The health consequences of smoking: nicotine addiction. Washington(DC): U.S. Gov Print; 1988
- [28] Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol. 2000; 38(4):371–383.
- [29] Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC Group 2B carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol. 2001 Feb; 39(2):183-205.
- [30] Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. J Clin Epidemiol. 1991; 44(2):127-39.
- [31] Richard Peto, Sarah Darby, Harz Deo, Paul Silcocks, Elise Whitley, Richard Doll. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ 2000;321:323–9
- [32] A Parsons, A Daley, R Begh and P Aveyard. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta- analysis. BMJ 2010;340:b5569
- [33] [Expérience de service d’Oncologie Médicale à l’Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès(A propos de 20 cas) de la periode entre janvier 2014 et decembre 2019]

- [34] Jones RN, Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure, asbestosis, and asbestos attributable lung cancer. *Thorax*. 1996; 51(Suppl 2):S9–S12
- [35] Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med*. 1996; 30(4):398–406
- [36] Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax*. 2005; 60(5):433–436.
- [37] Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest*. 1999; 115(2):536–549
- [38] Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-- Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. 2009; 10(5):453-4.
- [39] Gulumian M. An update on the detoxification processes for silica particles and asbestos fibers: success and limitations *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2005; 8(6):453-83.
- [40] Huang SX, Jaurand MC, Kamp DW, Whysner J, Hei TK. Role of Mutagenicity in Asbestos Fiber-Induced Carcinogenicity and Other Diseases *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011; 14(1-4): 179–245.
- [41] Narayanan PK, Goodwin EH, Lehnert BE. Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells. *Cancer Res*. 1997, 57, 3963– 3971
- [42] Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, Shi T, Sun Y, Wu T, Chen W. Exposure-Response Analysis and Risk Assessment for Lung Cancer in Relationship to Silica Exposure: A 44-Year Cohort Study of 34,018 Workers. *Am J Epidemiol*. 2013; 178(9): 1424–1433.

- [43] Consonni D, De Matteis S, Pesatori AC, Bertazzi PA, Olsson AC, Kromhout H, Peters S, Vermeulen RC, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Behrens T, Stücker I, Guida F, Wichmann HE, Brüske I, Landi MT, Caporaso NE, Gustavsson P, Plato N, Tse LA, Yu IT, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Forastiere F, Siemiatycki J, Parent MÉ, Tardón A, Boffetta P, Zaridze D, Chen Y, Field JK, 't Mannetje A, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabiánová E, Stanescu Dumitru R, Bueno-de-Mesquita HB, Schüz J, Straif K. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case–control studies *Int J Cancer*. 2015; 136(2):360–71.
- [44] Freire J, Ajona D, de Biurrun G, Agorreta J, Segura V, Guruceaga E, Bleau AM, Pio R, Blanco D, Montuenga LM. Montuenga Silica-induced Chronic Inflammation Promotes Lung Carcinogenesis in the Context of an Immunosuppressive Microenvironment. *Neoplasia*. 2013;15(8): 913–924.
- [45] Putila JJ, Guo NL. Minna Association of Arsenic Exposure with Lung Cancer Incidence Rates in the United States *PLoS One*. 2011; 6(10): e25886.
- [46] Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87(11):817–827.
- [47] Guo RX, Wu B, Yi YN, Huang ZW, Lin RT. Indoor burning coal air pollution and lung cancer—a case-control study in Fuzhou, China. *Lung Cancer*. 1996; 14(Suppl 1):S113–S119
- [48] Pope CA , Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*.2002; 287(9):1132–1141.

- [49] Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*, 2013;4:1263-1263
- [50] Sram RJ, Beskid O, Rössnerova A, Rössner P, Lnenickova Z, Milcova A, Solansky I, Binkova B. Environmental exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons –the interpretation of cytogenetic analysis by FISH. *Toxicol Lett*, 2007; 172: 12- 20.
- [51] Gongbo Chen, XiaWan, Gonghuan Yang & Xiaonong Zou. Traffic-related air pollution and lung cancer: A meta-analysis. *Thoracic Cancer* 6, 2015; 307–318.
- [52] Gu J, Hua F, Zhong D, Chen J, Liu H, Zhou Q. [Systematic review of the relationship between family history of lung cancer and lung cancer risk]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2010;13(3): 224–9.
- [53] Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005; 93(7):825–33
- [54] Côté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, Spitz MR, Muscat JE, Rennert G, Aben KK, Andrew AS, Bencko V, Bickeböller H, Boffetta P, Brennan P, Brenner H, Duell EJ, Fabianova E, Field JK, Foretova L, Friis S, Harris CC, Holcatova I, Hong YC, Isla D, Janout V, Kiemeny LA, Kiyohara C, Lan Q, Lazarus P, Lissowska J, Le Marchand L, Mates D, Matsuo K, Mayordomo JI, McLaughlin JR, Morgenstern H, Müeller H, Orlov I, Park BJ, Pinchev M, Raji OY, Rennert HS, Rudnai P, Seow A, Stucker I, Szeszenia-Dabrowska N, Dawn Teare M, Tjønnelan A, Ugolini D, van der Heijden HF, Wichmann E, Wiencke JK, Woll PJ, Yang P, Zaridze D, Zhang ZF, Etzel CJ, Hung RJ. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*. 2012; 48(13): 1957–1968.

- [55] Ying Gao , Alisa M. Goldstein, Dario Consonni, Angela C. Pesatori, Sholom Wacholder, Margaret A. Tucker, Neil E. Caporaso, Lynn Goldin, Maria Teresa Landi. Family history of cancer and non-malignant lung diseases as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer*. 2009;125(1): 146–152.
- [56] Weinberg OK, Marquez-Garban DC, Fishbein MC, Goodglick L, Garban HJ, Dubinett SM, Pietras RJ. Aromatase inhibitors in human lungcancer therapy. *Cancer Res*. 2005; 65:11287–91.
- [57] Némethi B, Regonesi ME, Tortora P, Gregus Z Polynucleotide phosphorylase and mitochondrial ATP synthase mediate reduction of arsenate to the more toxic arsenite by forming arsenylated analogues of ADP and ATP. *Toxicol Sci*. 2010; 117(2):270-81
- [58] Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis *Mol Cell Biochem*. 2004; 255(1-2):67-78 157
- [59] Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, Muscat JE, Yang P, Wichmann HE, Brueske-Hohlfeld I, Schwartz AG, Cote ML, Tjønneland A, Friis S, Le Marchand L, Zhang ZF, Morgenstern H, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Foretova L, Janout V, Bencko V, International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573-85.
- [60] Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):342:3806.
- [61] Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, Zhou BS. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009; 125(12):2936-44
- [62] Shepshelovich D, Goldvaser H, Edel Y, Shochat T, Lahav M. High Lung Cancer Incidence in Heavy Smokers Following Hospitalization due to Pneumonia. *Am J Med*. 2016; 129(3):332-8

- [63] Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, Villetti G, Civelli M, Carnini C, Chung KF, Barnes PJ, Papi A. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax*. 2011; 66(6):521-7.158
- [64] Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. A Matakidou, T Eisen and R S Houlston. *British Journal of Cancer*. 2005; 93: 825–833.
- [65] Marshall AL, Christiani DC. Genetic susceptibility to lung cancer--light at the end of the tunnel? *Carcinogenesis*. 2013; 34(3):487-502.
- [66] Chen Z, Zhang Y, Yang J, Jin M, Wang XW, Shen ZQ, Qiu Z, Zhao G, Wang J, Li JW. Estrogen Promotes benzo [alpha] pyrene induced lung carcinogenesis through oxidative damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathways in female mice. *Cancer Lett*. 2011;308(1):14-22.
- [67] Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, Petrella F, Spaggiari L, Rosell R (2015) Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2(T3):N1 Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules à La Réunion (cnrs.fr)
- [68] [Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 823–859.
- [69] Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1681–1690.
- [70]. Lindeman N, Cagle P, Aisner D et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 321– 346].

- [71] (Borghaei H et al, 2017)
- [72] Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non– Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *J Thorac Oncol.* févr 2014;9(2):154–62
- [73] Choughule A, Noronha V, Joshi A, Desai S, Jambhekar N, Utture S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation subtypes and geographical distribution among Indian non-small cell lung cancer patients. *Indian J Cancer.* juin 2013;50(2):107–11.
- [74] Chougule A, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Thavamani A, Chandrani P, et al. Frequency of EGFR Mutations in 907 Lung Adenocarcinoma Patients of Indian Ethnicity. *PLoS One* 2013. oct 2013;8(10):e76164.
- [75] Vallée A, Sagan C, Le Loupp A, Bach K, Dejoie T, Denis M. Detection of EGFR gene mutations in non-small cell lung cancer: Lessons from a single-institution routine analysis of 1,403 tumor samples. *Int J Oncol.* 07 2013;43(4):1045–51.
- [76] Hlinkova K, Babal P, Berzinec P, Majer I, Mikle-Barathova Z, Piackova B, et al. Evaluation of 2-Year Experience With EGFR Mutation Analysis of Small Diagnostic Samples. *Diagn Mol Pathol.* 1 juin 2013;22(2):70–5.
- [77] Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015. 15 août 2015;5(9):2892–2911.
- [78] (Soria J-C, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 1 janv 2013;24(1):20–30)
- [79] Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer.* 2006;118(2):257–62.

- [80] Murray S, Dahabreh IJ, Linardou H, Manoloukos M, Bafaloukos D, Kosmidis P. Somatic Mutations of the Tyrosine Kinase Domain of Epidermal Growth Factor Receptor and Tyrosine Kinase Inhibitor Response to TKIs in Non-small Cell Lung Cancer: An Analytical Database. *J Thorac Oncol*. 1 août 2008;3(8):832-9.
- [81] [Oxnard GR, Miller VA, Robson ME et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1049–1052.].
- [82] Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in Moroccan patients with lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 8(9), 1212-1214. (Boustany, Y., Laraoui, A., El Rhaffouli, H., Bajjou, T., El Mchichi, B., El Anaz, H., ... & Sekhsokh, Y. (2022)).
- [83] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. août 2007;448(7153):561-6.
- [84] Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juill 2008;14(13):4275-83.
- [85] Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2009;27(26):4232-5.
- [86] Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. EML4-ALK Rearrangement in Non-Small Cell Lung Cancer and Non-Tumor Lung Tissues. *Am J Pathol*. 1 févr 2009;174(2):661-70.
- [87] Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. avr 2009;22(4):508-15.
- [88] Wong DW-S, Leung EL-H, So KK-T, Tam IY-S, Sihoe AD-L, Cheng L-C, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 15 avr 2009;115(8):1723-33.

- [89] Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* oct 2015;16(13):e510-521.
- [90] (Elghissassi, I., & Errihani, H. (2020). Frequency of anaplastic lymphoma kinase rearrangements in Moroccan patients with non small cell lung cancer: a multi-institutional national retrospective study.)
- [91] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* mars 2012;18(3):378 81.
- [92] Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol.* 3 janv 2012;30(8):863 70.
- [93] Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* juin 2015;4(3):300 9.
- [94] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* juin 2002;417(6892):949. 83. Naoki K, Chen TH, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson M. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1 déc 2002;62(23):7001 3.
- [95] Sasaki H, Kawano O, Endo K. Uncommon V599E BRAF Mutations in Japanese Patients with Lung Cancer. *J Surg Res.* 133(2):203 6.
- [96] Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* oct 2008;455(7216):1069 75.
- [97] Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature.* 30 sept 2004;431(7008):525 6.

- [98] Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*. 1 oct 2011;74(1):139-44. 81
- [99] Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M, et al. Prevalence, clinicopathologic associations and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2012;18(18):4910-8.
- [100] Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic Mutations of the HER2 Kinase Domain in Lung Adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1 mars 2005;65(5):1642-6.
- [101] Mazières. Lung Cancer That Harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J Clin Oncol*. 1 juin 2013;31(16):1997-2003.
- [102] Sattler M, Reddy MM, Hasina R, Gangadhar T, Salgia R. The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy. *Ther Adv Med Oncol*. juill 2011;3(4):171-84.
- [103] Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 mai 2017;109(5).
- [104] Sterlacci W, Fiegl M, Gugger M, Bubendorf L, Savic S, Tzankov A. MET overexpression and gene amplification: prevalence, clinico-pathological characteristics and prognostic significance in a large cohort of patients with surgically resected NSCLC. *Virchows Arch*. 1 juill 2017;471(1):49-55.
- [105] Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discov*. 1 août 2015;5(8):850-9.

- [106] Fallet V, Saffroy R, Girard N, Mazieres J, Lantuejoul S, Vieira T, et al. High-throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the LungCarta™ Panel: exploring therapeutic targets. *Ann Oncol.* 1 août 2015;26(8):1748-53.
- [107] Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2016;22(12):3048-56.
- [108] Jimenez C, Jones DR, Rodríguez-Viciano P, Gonzalez-García A, Leonardo E, Wennström S, et al. Identification and characterization of a new oncogene derived from the regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. *EMBO J.* 2 févr 1998;17(3):743-53.
- [109] Samuels Y, Wang Z, Badelli A. High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers | *Science.* Science. avr 2004;304(5670):554.
- [110] Kawano O, Sasaki H, Endo K, Suzuki E, Haneda H, Yukiue H, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer.* 1 nov 2006;54(2):209-15.
- [111] Okudela K, Suzuki M, Kageyama S, Bunai T, Nagura K, Igarashi H, et al. PIK3CA mutation and amplification in human lung cancer. *Pathol Int.* 1 oct 2007;57(10):664-71.
- [112] Chaft JE, Arcila ME, Paik PK, Lau C, Riely GJ, Pietanza MC, et al. Coexistence of PIK3CA and other oncogene mutations in lung adenocarcinoma – rationale for comprehensive mutation profiling. *Mol Cancer Ther.* févr 2012;11(2):485-91.
- [113] Kawano O, Sasaki H, Okuda K, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, et al. PIK3CA gene amplification in Japanese non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1 oct 2007;58(1):159-60.

- [114] Angulo B, Suarez-Gauthier A, Lopez-Rios F, Medina PP, Conde E, Tang M, et al. Expression signatures in lung cancer reveal a profile for EGFR-mutant tumours and identify selective PIK3CA overexpression by gene amplification. *J Pathol.* 2008;214(3):347-56.
- [115] SCHABATH, M.B et Cote, M.L 2019
- [116] (Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* nov 2021;S1556086421033165).
- [117] (Mascaux, C. (2008). Cancérogenèse bronchique. *Revue des maladies respiratoires*, 25(8), 3S32-3S39.)
- [118] (Remon J, Faivre L, Facchinetti F, et al. Radiogenomics in 332 metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:11563)(Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865-2872).
- [119] [Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, et al. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:e510-521].
- [120] (Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, et al. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2016;96:101-107)
- [121] Dautzenberg B., Choukroun C. Cancers broncho-pulmonaires primitifs non à petites cellules et tumeurs à malignité réduite. *Encycl Méd.*1998 : page 16.
- [122] Radke J.R. et al. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. *Chest* 1979 ; 76 : pages 176-179.
- [123] Schuller M.P., Urbant T., Lebeau B. Carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules. *Encycl Méd.*1996 :2 ;page 8.
- [124] Urban T., Lebeau B. Diagnostic et bilan d'extension des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules. *Encycl. Méd.*1995 page 11.

- [125] Am J. Pretreatment evaluation of non-small-cell/ lung cancer. *Care Med.* 1997;156: pages 320-332.
- [126] Byrd RB., Carr D.T., Miller W.E. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histologic cell type. *Thorax* 1969 ; 24 : pages 573-575.
- [127] GOLF (Groupe d'oncologie de langue française). Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs: recommandations. *Rev Pneumol Clin.* 1997 ; 53 : pages 213-218.
- [128] Webb W.R et al. CT and MR Staging in non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the radiologic diagnostic oncology Group. *Radiology* 1991 ; 178 : pages 705-713.
- [129] Baldeyrou P. Endoscopie bronchique diagnostique. Techniques et indications. *Encycl Méd.* 2000 : page 14.
- [130] Vergnon J.M. Techniques interventionnelles et indications en endoscopie bronchique. *Encycl Méd.* 1997 : page 11.
- [131] (Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* févr 2016;71(2):177-84).
- [132] Maki E., Feld R. Prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer 1991 ;7: pages 27-34.
- [133] Mountain C.F. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1989; 89 : page 230-235.
- [134] Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997 ; 111 : pages 1710-1717
- [135] Scaake-Koning C., Van-Den-Bogaert W., Dalesic C. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy of inoperable non-small all lung cancer. *N. Engl. J. Méd.* 1992,326 : pages 524-530.
- [136] Merveilleux du Vignaux C, Beaucaire-Danel S, Girard N, et al. Dossier : Cancer bronchique. *La revue du praticien*, 2017, 67, 19 p

- [137] Thomas PA. Standards actuels de la chirurgie dans les cancers bronchiques. *La revue du praticien*, 59, 2009, pp 934-938.
- [138] Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Brouchet L, et al. Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon: Recommandations de la SFCTCV: pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer du poumon. *Rev Mal Respir*. 2008;25(8):1031–1036.
- [139] Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. juill 2010;90(1):199 203
- [140] Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer/Radiothérapie*, 20, 2016, pp 147-156.
- [141] (Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 25 juill 1998;352(9124):257 63)
- [142] ( Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. janv 2022;23(1):104 14)
- [143] (Levy, A., Roux, C., Mercier, O., Issard, J., Botticella, A., Barlesi, F., & Le Péchoux, C. (2021). Place de la radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique. *Cancer/Radiothérapie*, 25(6-7), 517-522).
- [144] ( Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2015;91(4):710 7).

- [145] VIDAL Recos. Cancer du poumon - Prise en charge [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/4025/cancer\\_du\\_poumon/prise\\_en\\_charge](https://evidal.vidal.fr/recos/details/4025/cancer_du_poumon/prise_en_charge) [cité 17 août 2017].
- [146] (Soon, Y. Y., Stockler, M. R., Askie, L. M., & Boyer, M. J. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials *J Clin Oncol* 2009;27:3277 )
- [147] ( Scagliotti, G., Hanna, N., Fossella, F., Sugarman, K., Blatter, J., Peterson, P., ... & Shepherd, F. A. (2009). The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist*, 14(3), 253-263)
- [148] Rinaldi, M., C. Cauchi, and C. Gridelli. "First line chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC." *Annals of Oncology* 17 (2006): v64-v67.
- [149] Ciuleanu, T., Brodowicz, T., Zielinski, C., Kim, J. H., Krzakowski, M., Laack, E., ... & Belani, C. P. (2009). Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*, 374(9699), 1432-1440.
- [150] Paz-Ares, L. G., de Marinis, F., Dediu, M., Thomas, M., Pujol, J. L., Bidoli, P., ... & Gridelli, C. (2013). PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, 31(23), 2895-2902.
- [151] Quoix, E., Zalcman, G., Oster, J. P., Westeel, V., Pichon, E., Lavolé, A., ... & Milleron, B. (2011). Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 378(9796), 1079-1088.
- [152] (Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juill 2020;38(19):2187-96).

- [153] Berghmans T, Paesmans M, Meert AP et al. (2005) Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy:results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 49: 13-23.
- [154] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1 mai 2010;28(13):2181-90.
- [155] (Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2542-50);
- [156] (Soria J-C, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 1 janv 2013;24(1):20-30)
- [157] (Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 10 mars 2009;27(8):1227-34.).
- [158] (Brueckl, W. M., Reck, M., Rittmeyer, A., Kollmeier, J., Wessler, C., Wiest, G. H., ... & Laack, E. (2021). Efficacy of docetaxel plus ramucirumab as palliative second-line therapy following first-line chemotherapy plus immune-checkpoint-inhibitor combination treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) UICC stage IV. *Translational Lung Cancer Research*, 10(7), 3093)
- [159] (. Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., Prabhaskar, K., Syrigos, K. N., Goksel, T., ... & Pérol, M. (2014). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 384(9944), 665-673.)
- [160] (Pardoll DM 2012)

- [161] (Chen DS et al, 2012)
- [162] (Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., & Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 123-135.)
- [163] (Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.)
- [164] (Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., ... & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540-1550)
- [165] (Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65)
- [166] (Brahmer, J. R., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., ... & Reck, M. (2020). LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS)  $\geq$  50%. *Annals of Oncology*, 31, S1181-S1182.) .
- [167] (Spigel, D., De Marinis, F., Giaccone, G., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C. H., ... & Herbst, R. S. (2019). IMpower110: interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. *Annals of Oncology*, 30, v915.)

- [168] ( Sezer, A., Kilickap, S., Gümüş, M., Bondarenko, I., Özgüroğlu, M., Gogishvili, M., ... & Rietschel, P. (2020). LBA52 EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)≥ 50%. *Annals of Oncology*, 31, S1182-S1183.)
- [169] Ramalingam, S. S., Ciuleanu, T. E., Pluzanski, A., Lee, J. S., Schenker, M., Bernabe Caro, R., ... & Brahmer, J. R. (2020). Nivolumab+ ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1.
- [170] (Paz-Ares L, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres M, Barbara Hermes B, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51)
- [171] (Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodriguez Abreu D, Hussein MA, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin+ nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36)
- [172] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92
- [173] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F,OrlandiF,Stroyakovskiy D,Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301].
- [174] (Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22:4585–93 )

- [175] (Busch SE, Hanke ML, Kargl J, Metz HE, MacPherson D, et al. lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* 2016;197:4493–503)
- [176] [Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, Bornazyan K, Reese N, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1138–45)
- [177] (Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321–8].
- [178] [Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* 2018;29:2085–91].
- [179] [Skoulidis F, Arbour KC, Hellmann MD, Patil PD, Marmarelis ME, et al. Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):102–3]
- [180] (Rizvi N, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, et al. Mutations associated with sensitivity or resistance to immunotherapy in mNSCLC: analysis from the MYSTIC Trial. *J Thor Oncol* 2019;14:S217]
- [181] (Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-SmallCell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;377(20):1919–29)
- [182] [Forde P. M. et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386 (21):1973-1985.]
- [183] Felip, Enriqueta, et al. "Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial." *The Lancet* 398.10308 (2021): 1344-1357.

- [184] (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. O'Brien M. et al. *Lancet Oncol* . 2022 Oct;23(10):1274-1286.
- [185] Institut national du cancer. La médecine de précision 2016. [Cité 17 juillet 2017; disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/>).
- [186] O'Brien et al, Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar
- [187] Lyman GH, Moses HL. Biomarker tests for molecularly targeted therapies – the key to unlocking Precision Medicine. *N Engl J Med* 2016;375(1):4–6.
- [188] [[Vanderbilt-Ingram Cancer Center. My cancer genome: genetically informed cancer medicine; 2010–2017 [cité 27 août 2017; disponible sur: <https://www.mycancergenome.org/>]
- [189] The White House. FACT SHEET: Obama Administration announces key actions to accelerate precision medicine initiative; 2016 [Cité 28 sept 2017 ; environ 16 écrans ; disponible sur : <https://www.obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2016/02/25/fact-sheet-obama-administrationannounces-key-actions-accelerate>]
- [190] [ The White House. Report of the cancer moonshot task force; 2016;38 [Cité 28 sept 2017 ; disponible sur : [https://www.obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/final\\_cancer\\_moonshot\\_task\\_force\\_report\\_1.pdf](https://www.obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/final_cancer_moonshot_task_force_report_1.pdf)]].
- [191] [European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: a renewed EU agenda for higher education; 2017;47 [Cité 28 sept 2017 ; disponible sur : [https://www.ec.europa.eu/education/sites/education/files/he-swd-2017-165\\_en.pdf](https://www.ec.europa.eu/education/sites/education/files/he-swd-2017-165_en.pdf)].]
- [192] Mambetsariev I, Wang Y, Chen C, Nadaf S, Pharaon R, et al. (2020) Precision medicine and actionable alterations in lung cancer: A single institution experience. *PLoS One*. 15(2):e0228188. doi: 10.1371/journal.pone.0228188.

- [193] Massard, C. (2011). Inhibition de la voie de signalisation de l'Epidermal Growth Factor Receptor: les inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, géfitinib)[Partie II]. La Lettre du cancérologue (Boulogne), 20(8).
- [194] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2237- 46. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004;22(23):4811.
- [195] [Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu d-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57]
- [196] ]Cecchini M. et al.Challenges with Novel Clinical Trial Designs: Master Protocols. *Clin Cancer Res.* 2019 Jan 29.
- [197] ( Albin N, et al. Médecine de précision : une avancée majeure dans des situations spécifiques, un mythe dans les cancers réfractaires ? *Bull Cancer* (2018),)
- [198] Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer* 2012;12:553-63.
- [199] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497 500.
- [200] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-smallcell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129 39.
- [201] Johnson BE, Jänne PA. Epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2005;65:7525-9.
- [202] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543 50.

- [203] Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:4273-81.
- [204] (Tanner NT et al. 2011)
- [205] Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448(7153): p. 561-6.
- [206] Shaw, A.T., et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. 4247-53.
- [207] Mitsudomi, T. and Y. Yatabe, Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009. 277(2): p. 301-8. 53. Gazdar, A.F., Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 2009. 28 Suppl 1: p. S24-31.
- [208] Jokoji, R., et al., Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2010. 63(12): p. 1066-70.
- [209] Bronte, G., et al., Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies: a new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36 Suppl 3: p. S21-9.
- [210] (Soda M et al 2007)
- [211] Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:863-70.
- [212] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*

- [213] Pao, W. and N. Girard, New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 175-80.
- [214] Mitsudomi, T. and Y. Yatabe, Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009. 277(2): p. 301-8
- [215] Yousem, S.A., M. Nikiforova, and Y. Nikiforov, The histopathology of BRAF-V600E mutated lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(9): p. 1317-2
- [216] Falk A.T., Yazbeck N., Guibert N., et al. Effect of mutant variants of the KRAS gene on PD-L1 expression and on the immune microenvironment and association with clinical outcome in lung adenocarcinoma patients *Lung Cancer*, 121 (2018), pp. 70-75 doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.009
- [217] Guibert N., Ilie M., Long E., et al. KRAS Mutations in Lung Adenocarcinoma: Molecular and Epidemiological Characteristics, Methods for Detection, and Therapeutic Strategy Perspectives *Curr Mol Med*, 15 (2015), pp. 418-432 doi: 10.2174/1566524015666150505161412
- [218] Gao G., Liao W., Ma Q., et al. KRAS G12D mutation predicts lower TMB and drives immune suppression in lung adenocarcinoma *Lung Cancer*, 149 (2020), pp. 41-45 doi: 10.1016/j.lungcan.2020.09.004
- [219] Goulding R.E., Chenoweth M., Carter G.C., et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis *Cancer Treat Res Commun*, 24 (2020), p. 100200 doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100200
- [220] Gu M., Xu T., Chang P. KRAS/LKB1 and KRAS/TP53 co-mutations create divergent immune signatures in lung adenocarcinomas *Ther Adv Med Oncol*, 13 (2021) 17588359211006950 doi: 10.1177/17588359211006950
- [221] Skoulidis F., Goldberg M.E., Greenawalt D.M., et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma *Cancer Discov*, 8 (2018), pp. 822-835 doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0099

- [222] Nadal E., Heeke S., Benzaquen J., et al. Two Patients With Advanced-Stage Lung Adenocarcinoma With Radiologic Complete Response to Nivolumab Treatment Harboring an STK11/LKB1 Mutation *JCO Precision Oncol*, 11 (2020), pp. 1238-1245 doi: 10.1200/PO.20.
- [223] Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, et al. Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1760—6
- [224] Heinmoller, P., et al., HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(14): p. 5238-43.
- [225] Shigematsu, H., et al., Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 2005. 65(5): p. 1642-6.
- [226] Tomizawa, K., et al., Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*, 2011. 74(1): p. 139-44.
- [227] Planchard, D. and E. Giroux Leprieur, [Biomarkers and targeted therapies in non small cell lung cancer: present and future treatments]. *Rev Pneumol Clin*, 2011. 67 Suppl 1: p. S36-40.
- [228] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 juin 2010;362(25):2380-8.
- [229] Yamamoto, H., et al., PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res*, 2008. 68(17): p. 6913-21.
- [230] Ludovini, V., et al., Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(4): p. 707-15.

- [231] Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 5 févr 2015;
- [232] Zhang X, Li Y, Liu C, Wang W, Li M, Lv D, et al. Identification of a novel KIF13A-RET fusion in lung adenocarcinoma by nextgeneration sequencing. *Lung Cancer* 2018;118:27–9
- [233] Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 5 févr 2015;
- [234] Rolfo et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1647-1662.
- [235] Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31:1491–1505
- [236] Frédérique Penault-Llorca, Lucie Tixier, Loïc Perrot, Anne Cayre Stratégie de testing moléculaire des carcinomes pulmonaires *Annales de pathologie* (2016) 36, 73—79
- [237] IASLC atlas of ALK testing in lung cancer. IASLC press office 2013. <https://www.iaslc.org/publications/iaslcatlas-alk-testing-lung-cancer>
- [238] McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, Salameire D, Lefebvre C, Ceccaldi F, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* 2012;7:348—54.
- [239] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. *J Mol Diagn* 2013;15:415—53

- [240] McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, Salameire D, Lefebvre C, Ceccaldi F, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* 2012;7:348—54.
- [241] König K et al, 2015
- [242] (Hamard C et al, 2018)
- [243] (Idylla EGFR Mutation Test | Biocartis)
- [244] Pécuchet, Nicolas, et al. "Place du NGS (Next Generation Sequencing) et de l'ADN tumoral circulant dans le testing moléculaire des cancers bronchiques." *Annales de pathologie*. Vol. 36. No. 1. Elsevier Masson, 2016
- [245] Mardis ER. Next-generation sequencing platforms. *Annu Rev Anal Chem* 2013;6:287—303
- [246] Didelot A, Kotsopoulos SK, Lupo A, Pekin D, Li X, Atochin I, et al. Multiplex picoliter-droplet digital PCR for quantitative assessment of DNA integrity in clinical samples. *Clin Chem* 2013;59:815—23.
- [247] (Boulland S, 2019)
- [248] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 juin 2010;362(25):2380-8.
- [249] Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 20 avr 2015;33(17):1958-65.

- [250] Zhou, C., et al. «Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations.» *Annals of Oncology*. Vol. 21. GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS, 2010
- [251] Rosell, Rafael, et al. «Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.» *The lancet oncology* 13.3 (2012): 239-246
- [253] Herbst Roy S. et al. «TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combin with carboplatin and paclitaxel chemotherapy advanced non-small-cell lung cancer.» *Journal of Clinical Oncology* 23.25 (2005): 5892-5899.
- [254] (Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* oct 2014;15(11):1236 44
- [255] (Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2019;20(5):625 35).
- [256] Chen F, Chen N, Yu Y, Cui J. Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors Plus Antiangiogenic Agents as First-Line Treatments for Patients With Advanced EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 25 juin 2020;10:904

- [257] (Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 4 oct 2019).
- [258] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu TS et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.)
- [259] Cicens S. et al .Maintenance erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study).*Lung cancer* 2016 dec ; 102 : 30-37.
- [260]. with advanced non-small cell lung cancer and a performznce status of 2 : pronostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials." *Journal oh Thoracic Oncology* 4.7 (2009):869-874
- [261]. iressa-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-productinformation\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-productinformation_fr.pdf)
- [262]. Mok TS, wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947-57.)
- [263]. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. ; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non- small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
- [264] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527—37].

- [265] Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUXLung 6. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):830-8
- [266] Yang JC. et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016 Nov;27(11):2103-2110.
- [267]. Garassino, Marina Chiara, et al "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial." *The lancet oncology* 14,10(2013):981-988
- [268]. Soria, Jean-Charles, et al. «Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial.»*The Lancet Oncology* 16.8 (2015): 897-907.
- [269] Goss G. et al.*Lancet Oncol.* Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. 2016 Dec;17(12):1643-1652
- [270] Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. Mok TS. et al *New Engl J Med* 2016 Dec. 6.
- [271] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 18 nov 2017;
- [272] (Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFRMutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 02 2020;382(1):41-50).
- [273] Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 28 août 2018;JCO2018783118.

- [274]. Yang JC, Ahn M, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study Phase II extension cohort.
- [275] Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 29 oct 2020;383(18):1711-23
- [276] C Lv, W Fang, N Wu et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-IIIB lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial *Lung Cancer* 2023 ; 178:151-156
- [277] Yang G. J. et al .Osimertinib for Chinese advanced non-small cell lung cancer patients harboring diverse EGFR exon 20 insertion mutations.*Lung Cancer* . 2021 Feb;152:39-48.
- [278] Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23):2167-77.
- [279]. Crino, L., Kim, D., Riely, G.J., Janne, P.A.,Blackhall, F.H., Camidge, D.R., et al. (2011) Initial Phase II results with crizotinib in advanced ALK- positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *Journal of Clinical Oncology*, 29,Abst. 7514
- [280]. Shaw, Alice T., et al. «Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive New England Journal of lung cancer.» *Medicine* 368.25 (2013): 2385-2394.
- [281] Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. 26 mars 2014;370(13):1189-97.
- [282] Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, 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.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.

- [283]. Sasaki, T., Koivunen, J., Ogino, A., Yanagita, M., Nikiforow, S., Zheng, W., Lathan, C., Marcoux, J.P., Du, J., Okuda, K., Capelletti, M., Shimamura, T., Ercan, D., Stumpfova, M., Xiao, Y. Weremowicz, S., Butaney, M., Heon, S., Wilner, K., Christensen, J.G., Eck, M.J., Wong, K.K., Lindeman, N., Gray, N.S. Rodig, S.J. and Jänne, P.A. (2011) A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling, cause resistance to ALK kinase inhibitors . *Cancer Research* , 71 , 6051-6060
- [284] Soria JC et. al. *Lancet*. 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. 2017 Mar 4;389(10072):917-929.
- [285] FELIP, E., ORLOV, S., PARK, K., et al. Phase 2 study of ceritinib in ALKi-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, p. vi416.
- [286]. Kim , Dong-Wan, et al."Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): The Results of the ASEND-1 trial." *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol .32.No.15\_suppl.2014. Shaw , Alice T., et al "Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 370-13(2014):1189-1197.
- [287] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-838.
- [288] Seto T, Nishio M, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim YH, et al. Final PFS analysis and safety data from the phase III J-ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *J Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15\_suppl):9092-9092.
- [289] Novello S. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018 Apr 14.

- [290] Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2017;35(22):2490-8.
- [291] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, 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*. 2017;18(12):1590-9.
- [292] AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION BRIGATINIB (brigatinib) 30 et 180 mg, comprimés pelliculés Résumé du rapport de synthèse trimestriel n°1(Période du 19 Juin 2018 au 18 Septembre 2018)
- [293] Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2027-39.
- [294] Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, Wakelee H, Chiappori AA, Lee DH, Breder V, Orlov S, Cicin I, Cheng Y, Liu Y, Fan Y, Whisenant JG, Zhou Y, Oertel V, Harrow K, Liang C, Mao L, Selvaggi G, Wu YL. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Sep 2 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3523. PMID: 34473194
- [295] CAMIDGE, D. R., SOLOMON, B. J., FELIP, E., et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in the post second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) setting. *Annals of Oncology*, 2019, vol. 30, p. v608-v609.
- [296] Shaw A. T. et al .First line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-Positive Lung cancer..*N Engl J Med* . 2020 Nov 19;383(21):2018-2029.

- [297] Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-9.
- [298]. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With NonSmall-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2613-8.
- [299] Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 25 oct 2019;
- [300] Baldacci S, Besse B, Avrillon V, Menecier B, Mazieres J, Dubray-Longeras P, et al. Lorlatinib for advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Results of the IFCT-1803 LORLATU cohort. *Eur J Cancer.* mai 2022;166:51-9.
- [301] the Israel Lung Cancer Group, Dudnik E, Agbarya A, Grinberg R, Cyjon A, Bar J, et al. Clinical activity of brigatinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* déc 2020;22(12):2303-11.
- [302] Yun MR, Kim DH, Kim SY, Joo HS, Lee YW, Choi HM, et al. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2020;26(13):3287-95
- [303] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 24 sept 2020;383(13):1207-17.
- [304] Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS G12C Mutation. *N Engl J Med.* 14 juill 2022;387(2):120-31.

- [305] Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med.* juin 2019;25(6):941-6
- [306]. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 20 janv 2022;386(3):241-51.
- [307] IFCT-1703 R2D2 Synopsis v2 05/08/2020
- [308] Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyian N, Goldman JW, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. *J Clin Oncol.* 29 nov 2021;JCO2101323.
- [309]. Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, Greillier L, Negre E, Zalcman G, et al. Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Mutations: Results From the IFCT-1703 R2D2 Trial. *JCO.* 24 janv 2022;JCO.21.01455.
- [310] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 2018;378(8):731-9.
- [311] Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol.* 4 oct 2019;
- [312]. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):931-43.
- [313] Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-SmallCell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):944-57.

- [314]. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* juill 2021;22(7):959-69.
- [315] Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 août 2020;383(9):813-24.
- [316] Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 28 août 2018;JCO2018783118
- [317] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):629-40. 90 | Page Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique 2
- [318] Lemoine A, Couraud S, Fina F, Lantuejoul S, Lamy PJ, Denis M, et al. Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant. *Innov Ther Oncol.* 2016;2(5):225-32.
- [319]. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14 oct 2016;
- [320] Nagasaka M. ET al. Lorlatinib Should Be Considered as the Preferred First-Line Option in Patients With Advanced ALK-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Apr;16(4):532-536.
- [321] Camidge D. R. et al. Lorlatinib Should Not be Considered as the Preferred First-Line Option in Patients With Advanced ALK Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Apr;16(4):528-531

- [322]. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
- [323] Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):234-42.
- [324]. Kim ES, Barlesi F, Mok T, Ahn MJ, Shen J, Zhang P, 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 Oncology.* mai 2021;17(14):1709-19.
- [325]. Ou SHI, Nishio M, Ahn MJ, Mok T, Barlesi F, Zhou C, et al. Efficacy of Brigatinib in Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC Who Progressed on Alectinib or Ceritinib: ALK in Lung Cancer Trial of brigAtininib-2 (ALTA-2). *Journal of Thoracic Oncology.* Déc 2022;17(12):1404-14.
- [326]. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 26 juin 2014;370(26):2537-9.
- [327]. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, 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.* sept 2017;12(9):1357-67.
- [328]. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, 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.* 1 août 2017;35(22):2490-8.
- [329]. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, 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.* Déc 2017;18(12):1590-9.

- [330]. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. janv 2013;79(1):40-5.
- [331] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 04 2019;393(10183):1819-30.
- [332] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288-301
- [333] Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 24 mai 2019;
- [334] Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):521-36.
- [335] (Gandara, David R., et al. "Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications." *Clinical lung cancer* 15.1 (2014): 1-6.)
- [336] Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2014;23:356-66.
- [337] Ulivi P, Chiadini E, Dazzi C, Dubini A, Costantini M, Medri L, et al. Nonsquamous, Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Carry a Double Mutation of EGFR, EML4-ALK or KRAS: Frequency, Clinical-Pathological Characteristics, and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer* 2016;17:384-90.

- [338] Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2:e17.
- [339] Stewart EL, Mascaux C et al Clinical Utility of Patient-Derived Xenografts to Determine Biomarkers of Prognosis and Map Resistance Pathways in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma, *J Clin Oncol*. 2015, PMID:26124487).
- [340] Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2858-65.
- [341] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo W-L, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:e443-445.
- [342] Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med* 2013;19:1389-400.
- [343] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
- [344] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:2240-7.
- [345] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
- [346] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.

- [347] RAMALINGAM, S. S., CHENG, Y., ZHOU, C., et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *Annals of Oncology*, 2018, vol. 29, p. viii740.
- [348] Yu et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240 Osimertinib
- [349]: Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-33.
- [350]: Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, Gainor JF, Bergqvist S, Brooun A, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med* 2016;374:54-61.
- [351]: Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, Burke BJ, Friboulet L, Langenbucher A, et al. Sequential ALK Inhibitors Can Select for Lorlatinib-Resistant Compound ALK Mutations in ALK-Positive Lung Cancer. *Cancer Discov* 2018;8:714-29.
- [352] Recondo G et al. *Nat Rev clin onc* 2018
- [353] Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng Y-L, Brooun A, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 2013;368:2395-401.
- [354]: Heist RS, Sequist LV, Borger D, Gainor JF, Arellano RS, Le LP, et al. Acquired Resistance to Crizotinib in NSCLC with MET Exon 14 Skipping. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* août 2016;11(8):1242-5.
- [355] VIDAL. IRESSA 250 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/iressa\\_250\\_mg\\_cp\\_pellic-94245.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/iressa_250_mg_cp_pellic-94245.html) [cité 18 août 2017].
- [356] OMEDIT. Potentiel émétisants [En ligne]. Disponible sur: [http://www.omeditcentre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5213.pdf](http://www.omeditcentre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5213.pdf) [cité 2 mai 2018]

- [357]. Clairaz B, Desplaques PY, Teknetzian M. Les Anticancéreux, Le Moniteur des cas pratiques. Le Moniteur des pharmacies, 3115(2), 2016, 16 p.
- [358] INCa (Institut National Du Cancer). Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib - INCa, 2016, 33 p.
- [359] Vital Durand D, Le Jeune C, Guide pratique des Médicaments, Dorosz, 33ème édition, 2014, pp 1806-1816.
- [360] Berthozat C, Boulieu R, Charbonnel JF, Dumont J, Vallet E. Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine. Les Éd. Le Moniteur des pharmacies, Newsmed; 2014. 392p.
- [361]. INCa (Institut National du Cancer). Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib, INCA, 2016, 40 p
- [362]. VIDAL ZYKADIA 150 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/zykadia\\_150\\_mg\\_gel-156843-indications.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/zykadia_150_mg_gel-156843-indications.html) [cité 18 août 2017].
- [363] VIDAL. KYTRIL 2 mg cp pellic. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/kytril\\_2\\_mg\\_cp\\_pellic-9776-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/kytril_2_mg_cp_pellic-9776-posologie_et_mode_d_administration.html) [cité 2 mai 2018].
- [364]. VIDAL. XALKORI 200 mg gél. [En ligne]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/xalkori\\_200\\_mg\\_gel-123621.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/xalkori_200_mg_gel-123621.html) [cité 18 août 2017]
- [365]: Mitsudomi T. The future of targeted therapy. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 19th World Conference on Lung Cancer; Toronto, Canada; September 23-26, 2018. Abstract PL03.06.
- [366] RICORDEL, C., FRIBOULET, L., FACCHINETTI, F., et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to third-generation EGFR-TKIs in EGFR T790M-mutant lung cancer. *Annals of Oncology*, 2018, vol. 29, p. i28-i37.

- [367] Shu, C. A., Goto, K., Ohe, Y., Besse, B., Lee, S. H., Wang, Y., & Cho, B. C. (2022). Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2.
- [368] SEQUIST, Lecia V., HAN, Ji-Youn, AHN, Myung-Ju, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 2020, vol. 21, no 3, p. 373-386
- [369] REUSS, Joshua E., GOSA, Laura, et LIU, Stephen V. Antibody drug conjugates in lung cancer: state of the current therapeutic landscape and future developments. *Clinical lung cancer*, 2021, vol. 22, no 6, p. 483-499.
- [370] Aya Shiba-Ishii et al. Analysis of lorlatinib analogs reveals a roadmap for targeting diverse compound resistance mutations in ALK-positive lung cancer. *Nat Cancer*. 2022 Jun;3(6):710-722.
- [371] ROLFO, Christian, MACK, Philip, SCAGLIOTTI, Giorgio V., et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the international association for the study of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, vol. 16, no 10, p. 1647-1662..Des essais en cours integrent le suivi moleculaire dans leurs design.
- [372] Travis WD et al, 2015

## *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 أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر 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 بطرق 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



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 211

سنة: 2023

# علاج سرطان الرئة في إطار الطب الشخصي

## أطروحة

/ / 2023 قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيدة ابتسام صخي

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة؛ EGFR؛ ALK؛ BRAF؛ HER2؛ ROS1؛ ITK؛  
الإدمان الجيني

## أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة

السيد إبراهيم العيساسي

أستاذ في طب الأورام

مدير الأطروحة

السيد رشيد الطنز

أستاذ في طب الأورام

عضو

السيدة خولة علوي سليمان

أستاذة في طب الأورام

عضو

السيد طارق محفوظ

أستاذ في طب الأورام

عضو

السيد شكري المهادي

أستاذ في طب الأورام